

Анализ отдаленных результатов эффективности и формирования адаптивного иммунитета при применении разных препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической обструктивной болезнью легких

А.Д. ПРОТАСОВ¹, А.В. ЖЕСТКОВ¹, М.П. КОСТИНОВ^{2,3}, М.Л. ШТЕЙНЕР¹, Ю.В. ТЕЗИКОВ¹, И.С. ЛИПАТОВ¹, Н.Е. ЯСТРЕБОВА², А.М. КОСТИНОВА², А.А. РЫЖОВ², В.Б. ПОЛИШУК²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; ²ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия; ³ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка отдаленных клинических результатов вакцинации пневмококковыми полисахаридной и конъюгированной полисахаридной вакцинами при раздельном и последовательном применении с определением оптимальной схемы вакцинации у взрослых больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); изучение уровней адаптивного иммунитета.

Материалы и методы. Проведена оценка клинических эффектов вакцинации у больных ХОБЛ в течение 1-го и 4-го годов после иммунизации против пневмококковой инфекции с использованием различных схем, а также изучена динамика показателей адаптивного иммунитета.

Результаты. Через 4 года после вакцинации в группе 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13)/23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ23) уменьшилось число пациентов с обострениями ХОБЛ на 50% ($p < 0,001$), число курсов антибактериальных химиопрепаратов — на 47,8% ($p < 0,001$), число госпитализаций — на 87,5% ($p < 0,001$). Установлено увеличение уровня IgG-антител к смеси капсульных полисахаридов, входящих в состав ППВ23 и ПКВ13, через год после вакцинации по сравнению с исходным у больных ХОБЛ, вакцинированных против пневмококковой инфекции, вне зависимости от используемого препарата и схемы введения.

Заключение. Пациентам с ХОБЛ показано введение в комплекс базисной терапии первоначальной вакцинации ПКВ13 с последующим введением бустер-дозы ППВ23.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинация, пневмококковая полисахаридная вакцина, конъюгированная пневмококковая полисахаридная вакцина, клиническая эффективность, отдаленные результаты, адаптивный иммунитет.

Analysis of the effectiveness and long-term results of formation of adaptive immunity in the use of various medications and vaccination schemes against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease

A.D. PROTASOV¹, A.V. ZHESTKOV¹, M.P. KOSTINOV^{2,3}, M.L. SHTEINER¹, YU.V. TEZIKOV¹, I.S. LIPATOV¹, N.E. YASTREBOVA², A.M. KOSTINOVA², A.A. RYZHOV², V.B. POLISHCHUK²

¹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia; ²I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To assess the long-term clinical results of vaccination with pneumococcal polysaccharide and conjugated polysaccharide vaccines in the separate and sequential use, by determining the optimal vaccination schedule in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to investigate adaptive immunity levels.

Subjects and methods. The clinical effects of vaccination were evaluated in patients with COPD within 1 and 4 years after immunization against pneumococcal infection using various schemes, as well as the time course of changes in adaptive immunity indicators was examined.

Results. Four years after vaccination, the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13)/23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) group showed a decline in the number of patients with COPD exacerbations by 50% ($p < 0.001$) and reductions in the number of antimicrobial chemotherapy cycles by 47.8% ($p < 0.001$) and in that of hospitalizations by 87.5% ($p < 0.001$). At 1 year after vaccination versus at baseline, the COPD patients vaccinated against pneumococcal disease, regardless of the drug and schedule of vaccination, displayed elevated levels of IgG antibodies to the mixture of capsular polysaccharides included in PPV23 and PCV13. **Conclusion.** It has been indicated that a complex of basic therapy for patients with COPD should include initial vaccination with PCV13, followed by administration of a booster dose of PPV23.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, vaccination, pneumococcal polysaccharide vaccine, conjugated pneumococcal polysaccharide vaccine, clinical efficacy, long-term results, adaptive immunity.

АБХП — антибактериальные химиопрепараты
АБХТ — антибактериальная химиотерапия
АР — абсолютный риск

ИФА — иммуноферментный анализ
КП — капсульные полисахариды
ОР — относительный риск

ОШ — отношение шансов
 ПКВ13 — 13-валентная пневмококковая конъюгированная полисахаридная вакцина
 ППВ23 — 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина

УАР — уменьшение АР
 УОР — уменьшение ОР
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ЧБЛП — число больных, которых надо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет серьезную проблему для здравоохранения, что связано с ее высокой распространенностью (около 300 млн больных в мире), растущей смертностью (по прогнозам, общая смертность, обусловленная ХОБЛ, увеличится более чем на 30% в течение ближайших 10 лет) и экономическими затратами [1, 2].

Ключевую роль среди возбудителей обострения ХОБЛ занимают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Вирус гриппа вызывает обострение ХОБЛ как самостоятельно, так и способствуя присоединению бактериальной флоры [3]. По мере прогрессирования заболевания у больных ХОБЛ отмечается контаминация мокроты неферментирующими грамотрицательными бактериями и представителями семейства *Enterobacteriaceae* [4].

Вакцинопрофилактика является важным методом влияния на активность эпидемического процесса при пневмококковой инфекции. Для этой цели в арсенале специалистов до недавнего времени имелась только полисахаридная вакцина, которая рекомендовалась в основном только для пациентов группы риска [5–9].

В настоящее время с целью вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции на территории Российской Федерации, как и во всем мире, доступны 2 вакцинных препарата: 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ23) и 13-валентная пневмококковая конъюгированная полисахаридная вакцина (ПКВ13) [10–12]. Поскольку противопневмококковые вакцины в основном предназначены для профилактики пневмо-

кокковых заболеваний, оценка их эффективности широко проводилась в этом направлении, и лишь фрагментарно изучена их взаимосвязь с клиническим течением основного заболевания у привитых пациентов и у детей [13–17].

Согласно Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2016) пациентам с ХОБЛ показана вакцинация полисахаридной пневмококковой вакциной, которая снижает частоту развития внебольничных пневмоний у пациентов с ХОБЛ в возрасте моложе 65 лет и объемом форсированного выдоха (ОФВ₁) <40% от нормы [18].

Согласно рекомендациям ВОЗ возможно как применение моновакцинации ППВ23 или ПКВ13, так и их последовательное использование с соблюдением определенных временных интервалов: если первой вводится ПКВ13, то применение ППВ23 возможно не ранее чем через 8 нед; в случае первоначального использования ППВ23 последующее введение ПКВ13 может быть осуществлено не ранее чем через 12 мес.

В связи с этим остается нерешенным вопрос оптимальной схемы применения противопневмококковых вакцин у пациентов с ХОБЛ, изучение взаимосвязи клинического течения заболевания и используемых вакцинных препаратов. До настоящего времени отсутствуют работы с долгосрочной оценкой клинических эффектов разных схем вакцинации, а также особенности формирующегося при этом адаптивного иммунитета.

Цель — оценить отдаленные клинические результаты вакцинации конъюгированной полисахаридной и полисахаридной пневмококковыми вакцинами при раздельном и последовательном применении с определением оптимальной схемы вакцинации у взрослых больных ХОБЛ и изучить уровни адаптивного иммунитета.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 112 пациентов с легким, среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, подписавших информированное согласие в соответствии с протоколом исследования, одобренным комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №122 от 05.09.2012). Исследование зарегистрировано на международном сайте *ClinicalTrials.gov* (номер регистрации NCT02787863, ссылка <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02787863>, Национальный институт здоровья США). Диагноз заболевания устанавливали в соответствии с GOLD (2016).

Участников исследования разделили на 4 группы: 1-я — 32 пациента с ХОБЛ (средний возраст 63,6±8,7 года; min 40 лет; Me

Сведения об авторах:

Жестков Александр Викторович — д.м.н., проф., зав. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>.

Костинов Михаил Петрович — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., зав. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>.

Штейнер Михаил Львович — д.м.н., врач-эндоскопист, доцент курса эндоскопии каф. хирургии с курсом эндоскопии Института профессионального образования,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5848-6718>.

Тезиков Юрий Владимирович — д.м.н., доцент, зав. каф. акушерства и гинекологии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8946-501X>.

Липатов Игорь Станиславович — д.м.н., проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7277-7431>.

Ястребова Наталья Евгеньевна — д.м.н., лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний

Костинова Аристица Михайловна — н.с., лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний

Рыжов Алексей Анатольевич — к.м.н., с.н.с., лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний

Полищук Валентина Борисовна — к.м.н., с.н.с., лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний

Контактная информация:

Протасов Андрей Дмитриевич — к.м.н., доцент каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог; e-mail: crosss82@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8452-5776>.

64 года; max 83 года; 21 мужчина), которым проводилась вакцинация препаратом ПКВ13; 2-я — 23 пациента с ХОБЛ (средний возраст $59 \pm 12,4$ года; min 34 года; Me 61; max 78 лет; 13 мужчин), которым вакцинация проводилась препаратом ППВ23; 3-я — 32 пациента с ХОБЛ (средний возраст $63,9 \pm 10,9$ года; min 35 лет; Me 63,5 года; max 80; 19 мужчин), которым вакцинация проводилась последовательно с применением препарата ППВ23, а через 12 мес — ПКВ13 (ППВ23/ПКВ13); 4-я — 25 пациентов с ХОБЛ (средний возраст $60,5 \pm 12,1$ года; min 38; Me 62; max 79; 18 мужчин), которым первично проводилась вакцинация препаратом ПКВ13, а через 2 мес — ППВ23 (ПКВ13/ППВ23). Из числа включенных пациентов 109 завершили исследование в соответствии с протоколом, из 1-й и 2-й групп умерли по одному пациенту при нарастании симптомов хронического легочного сердца, один пациент из 2-й группы отозвал информированное согласие, в связи с этим данные этих пациентов не включены в анализ. В табл. 1 приведена характеристика участников в зависимости от возраста и тяжести ХОБЛ.

Критерии включения: возраст от 18 до 80 лет, установленный диагноз ХОБЛ любой степени тяжести; отказ от вакцинации против вируса гриппа в течение ближайших 4 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 (хорионический гонадотропин человека).

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 80 лет; вакцинация против пневмококковой инфекции в анамнезе; планируемая вакцинация против вируса гриппа в течение ближайших 4 лет; применение препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение последних 3 мес до начала клинического исследования; длительное (более 14 дней) применение 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 при физическом обследовании на 1-м визите; выраженные врожденные дефекты или тяжелые 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 объективного обследования; 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.

Наблюдение за пациентами проводил врач-исследователь в амбулаторных условиях, а при необходимости госпитализации — в условиях стационара.

Участники, соответствующие критериям включения/исключения, на фоне базисной терапии основного заболевания получили соответствующую протоколу схему вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием последовательной рандомизации. Пациенты распределялись в 1, 2, 3 и 4-ю группы подгрупп.

Все больные получали базисную бронхолитическую и противовоспалительную терапию в соответствии с тяжестью заболевания. Пациенты из анализируемых групп исходно были сопоставимы по объему получаемой базисной терапии ХОБЛ, которая на протяжении всего периода исследования не менялась (табл. 2, 3). Вакцинация проводилась амбулаторно в период ремиссии основного заболевания (не менее 2–4 нед после обострения), с наблюдением в течение 4 лет после вакцинации. Пациенты исходно были сопоставимы по сопутствующей патологии (табл. 4). Вакцины вводились внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча.

Для вакцинации использовали следующие препараты: пневмо-23 — пневмококковая полисахаридная поливалентная вакцина («Санофи Пастер», Франция), содержит очищенные капсульные полисахариды (КП) *S. pneumoniae* 23 серотипов, 1 доза вакцины составляет 0,5 мл; превенар-13 — конъюгированная полисахаридная адсорбированная вакцина («Пфайзер», США), содержит КП 13 серотипов *S. pneumoniae*, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате, 1 доза вакцины составляет 0,5 мл.

Клиническую эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у больных ХОБЛ оценивали по следующим критериям: 1) число обострений ХОБЛ за год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после вакцинации. Под обострением ХОБЛ понимали ухудшение симптомов заболевания в виде усиления одышки, увеличения количества и гнойности мокроты; 2) число курсов антибактериальной химиотерапии (АБХТ) за год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после иммунизации. Под числом курсов АБХТ понимали число курсов приема антибиотиков по причине обострения ХОБЛ, а также по любым другим причинам, не связанным с ХОБЛ; 3) число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ за год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после иммунизации. Под госпитализацией понимали поступление пациента на лечение в стационар по поводу ХОБЛ как в плановом порядке, так и по экстренным показаниям. В ходе работы собирали информацию обо всех госпитализациях за год до и в течение 1-го и 4-го годов после вакцинации.

В каждой группе также рассчитывали следующие статистические показатели, которые характеризовали клиническое течение основного заболевания [19]: абсолютный риск (АР) обострения (приема антибактериальных химиопрепаратов — АБХП, госпитализации) за год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после иммунизации; относительный риск (ОР) обострения (приема АБХП, госпитализации) за год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после иммунизации; уменьшение абсолютного риска (УАР) обострения (приема АБХП, госпитализации) при условии вакцинации; уменьшение относительного риска (УОР) обострения (приема АБХП, госпитализации) при условии вакцинации; шанс возникновения обострения (приема АБХП, госпитализации); отношение шансов (ОШ) возникновения обострения (приема АБХП, госпитализации) на фоне вакцинации относительно тактики без вакцинации; число больных, которых надо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (ЧБЛП).

Для определения IgG-антител к вакцинам ПКВ13, ППВ23 использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА) на твердофазном носителе. Условия проведения ИФА разработаны в лаборатории иммунохимической диагностики ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова [20]. Образцы крови у пациентов брали в одноразовые пластиковые вакуумные стерильные пробирки с активатором свертывания емкостью не менее 7–8 мл. Пробирки с кровью центрифугировали при 1000 г в течение 15 мин. Затем из каждой пробирки отбирали 3 мл сыворотки. Полученные образцы сыворотки крови замораживали при температуре -25°C .

Статистическую обработку результатов проводили с использованием специализированного лицензированного программного обеспечения StatPlus Pro 6.2.0.0 (лицензия № 2883).

Результаты

Клинический эффект вакцинации. Наблюдение за вакцинированными пациентами с ХОБЛ не выявило развития необычных явлений в поствакцинальном периоде, хотя следует отметить, что индивидуально зарегистрировано возникновение местных реакций и общесоматических (субфебрилитет, дискомфорт), которые не влияли на поведение больных, но исчезали самостоятельно в первые сутки после прививки [21].

Вакцинация пациентов с ХОБЛ против пневмококковой инфекции с использованием 4 различных схем через 4

Таблица 1. Данные о клиническом течении ХОБЛ (обострения заболевания, курсы АБХТ, госпитализации) на протяжении года до вакцинации, а также 1-го и 4-го годов после вакцинации против пневмококковой инфекции в исследуемых группах

Схема вакцинации	Всего пациентов				Среднее число на 1 пациента				Число пациентов с данным признаком [Δ%]				Среднее число на 1 пациента (всего, % изменения)				Число пациентов с данным признаком (% изменения)				Среднее число на 1 пациента (всего, % изменения)
	до вакцинации				после вакцинации				Число обострений ХОБЛ, абс. (%)				через 1 год после вакцинации				через 4 года после вакцинации				
	0	1-2	≥3	Среднее число на 1 пациента	0	1-2	≥3	Среднее число на 1 пациента (всего, % изменения)	0	1-2	≥3	Среднее число на 1 пациента (всего, % изменения)	0	1-2	≥3	Среднее число на 1 пациента (всего, % изменения)	0	1-2	≥3	Среднее число на 1 пациента (всего, % изменения)	
ПКВ13 (n=32)	29 (90,6)	3 (9,4)	20 (62,5)	1,97 (63)	10 (31,3)***	22 (68,8)***	28,1* (3,1)*	0,41 (13) [-79,2]	22 (68,8)*	10 (31,3)	20 (62,5)	2 (6,2)*	1,16 (37) [-41,1]								
	22 (95,7)	1 (4,3)	9 (56,6)	2,13 (49)	6 (26,1)***	17 (73,9)***	6 (26,1) (0)**	0,35 (8) [-83,6]	19 (82,6)	4 (17,4)	17 (73,9)	2 (8,7)*	1,52 (35) [-28,6]								
ПКВ13/ПКВ23 (n=32)	29 (90,6)	3 (9,4)	15 (46,8)	2,22 (71)	21 (65,6)*	11 (34,4)*	10 (31,2)	2,19 (70) [-1,35]	30 (93,8)	2 (6,2)	26 (81,3)**	4 (12,5)*	1,72 (55) [-22,5]								
	24 (96)	1 (4)	13 (52)	2,52 (63)	7 (28)***	18 (72)***	7 (28) (0)***	0,32 (8) [-87,3]	12 (48)***	13 (52)***	0 (0)***	0,84 (21) [-66,7]									
Число курсов АБХ, абс. (%)																					
ПКВ13 (n=32)	26 (81,3)	6 (18,8)	5 (15,6)	1,66 (53)	7 (21,9)***	25 (78,1)***	6 (18,8)***	0,31 (10) [-81,3]	20 (62,5)	12 (37,5)	11 (34,4)*	9 (28,1)	1,19 (38) [-28,3]								
	21 (91,3)	2 (8,7)	6 (65,2)	1,87 (43)	5 (21,7)***	18 (78,3)***	5 (21,7)**	0,3 (7) [-83,9]	18 (78,3)	5 (21,7)	10 (43,5)	8 (34,8)	1,69 (39) [-9,6]								
ПКВ13/ПКВ23 (n=32)	27 (84,4)	5 (15,6)	9 (56,3)	1,91 (61)	18 (56,3)*	14 (43,8)*	13 (40,6)	1,59 (51) [-16,8]	21 (65,6)	11 (34,4)	21 (65,6)	0 (0)**	1 (32) [-47,6]								
	23 (92)	2 (8)	9 (36)	2,12 (53)	6 (24)***	19 (76)***	6 (24)* (0)**	0,24 (6) [-88,7]	12 (48)***	13 (52)**	10 (40)	2 (8)*	0,8 (20) [-62,3]								
Число госпитализаций, абс. (%)																					
ПКВ13 (n=32)	19 (59,4)	13 (40,6)	2 (6,3)	0,88 (28)	3 (9,4)***	29 (90,6)***	3 (9,4)***	0,13 (4) [-85,2]	8 (25)**	24 (75)*	4 (12,5)**	4 (12,5)	0,63 (20) [-28,4]								
	13 (56,5)	10 (43,5)	1 (4,3)	0,87 (20)	2 (8,7)***	21 (91,3)***	2 (8,7)**	0,09 (2) [-89,7]	10 (43,5)	13 (56,5)	7 (30,4)	3 (13)	0,96 (22) [-10,3]								
ПКВ13/ПКВ23 (n=32)	17 (53,1)	15 (46,8)	3 (9,4)	0,94 (30)	7 (21,9)**	25 (78,1)*	4 (12,5)* (9,4)	0,47 (15) [-50]	11 (34,4)	21 (65,6)	21 (65,6)	0 (0)	0,47 (15) [-50]								
	16 (64)	9 (36)	1 (4)	0,84 (21)	4 (16)***	21 (84)***	4 (16)** (0)	0,16 (4) [-80,9]	2 (8)***	23 (92)***	1 (4)	1 (4)	0,2 (5) [-76,2]								

Примечание: * — p<0,05 по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (точный критерий Фишера); ** — p<0,01 по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (точный критерий Фишера); *** — p<0,001 по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (точный критерий Фишера).

Таблица 2. Число обострений заболевания (рассчитанные статистические показатели) у пациентов с ХОБЛ на протяжении года до и после вакцинации против пневмококковой инфекции в исследуемых группах

Показатель (формула)	До вакцинации				После вакцинации			
	ПКВ13 (n=32)	ППВ23 (n=23)	ПКВ13/ПКВ13 (n=32)	ППВ23/ППВ23 (n=25)	ПКВ13 (n=32)	ППВ23 (n=23)	ПКВ13/ПКВ13 (n=32)	ППВ23/ППВ23 (n=25)
Число обострений ХОБЛ в течение 12 мес	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0 [0; 1]**	0 [0; 0,5]**	2 [0; 4]*	0 [0; 1]**
Число пациентов с обострениями	29	22	29	24	10	6	21	7
Шанс возникновения обострения (число пациентов с обострениями/число пациентов без обострения)	29/3=9,67	22/1=22	29/3=9,67	24/1=24	10/22=0,45	6/17=0,35	21/11=1,91	7/18=0,39
АР (число пациентов с обострениями/число пациентов с риском обострения)	29/32=0,91=91%	22/23=0,96=96%	29/32=0,91=91%	24/25=0,96=96%	10/32=0,31=31%	6/23=0,26=26%	21/32=0,66=66%	7/25=0,28=28%
ОР (АР при вакцинации/АР без вакцинации) 95% ДИ	0,31/0,91=0,34=34% (0,11; 1,03)	ПКВ13 (n=32)	ППВ23 (n=23)	ПКВ13/ПКВ13 (n=32)	ППВ23/ПКВ13 (n=25)	ПКВ13/ПКВ13 (n=32)	ППВ23/ППВ23 (n=25)	
УАР (АР при вакцинации – АР без вакцинации) 95% ДИ	0,31 – 0,91 = –0,6 = –60% (–1,74; 0,54)	0,26/0,96=0,27=27% (0,04; 1,89)	0,66/0,91=0,73=73% (0,22; 2,39)	0,28 – 0,96 = –0,7 = –70% (–2,74; 1,34)	0,28 – 0,96 = –0,68 = –68% (–2,64; 1,28)			
УОР (разница АР/АР без вакцинации)	(91% – 31%)/91% = 0,66 = 66%	(96% – 26%)/96% = 0,73 = 73%	(91% – 66%)/91% = 0,27 = 27%					
ОШ (шанс при вакцинации/шанс без вакцинации) 95% ДИ	0,45/9,67=0,05=5% (0,01; 0,21; p<0,05)	0,35/22=0,02=2% (0,002; 0,19 p<0,05)	0,35/22=0,02=2% (0,002; 0,19 p<0,05)	1,91/9,67=0,19=19% (0,05; 0,77 p<0,05)			0,39/24=0,02=2% (0,002; 0,18 p<0,05)	
ЧБЛП (1/УАР)	1/0,6=1,7	1/0,7=1,4	1/0,7=1,4	1/0,25=4			1/0,68=1,5	

Примечание. Здесь и в табл. 3: описание количественных признаков представлено в виде медианы [межквартильный размах]. * – p<0,05 по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (точный критерий Фишера); ** – p<0,001 по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (точный критерий Фишера).

года не приводила к изменениям сопутствующей терапии основного заболевания; кроме того, не отмечено клинически значимых изменений в характере сопутствующей патологии.

В табл. 1 приведены показатели клинического эффекта различных схем вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ исходно, а также на протяжении 1-го и 4-го годов наблюдения. Анализ представленных данных свидетельствует, что через 1 год после вакцинации меньший эффект в отношении снижения числа пациентов с обострениями ХОБЛ отмечался в группе последовательного введения препаратов ППВ23/ПКВ13 ($-27,6\%$; $p < 0,05$), остальные схемы вакцинации способствовали одинаковому уменьшению числа пациентов с обострениями ХОБЛ. Через 4 года после вакцинации против пневмококковой инфекции только в группах, получавших препараты ПКВ13 и ПКВ13/ППВ23, отмечалось статистически значимое сокращение числа пациентов с обострениями ХОБЛ, при этом наибольшее сокращение (50%) отмечено в группе последовательного применения ПКВ13/ППВ23.

Следует отметить, что в течение года после вакцинации сокращается и среднее число курсов АБХТ на 1 пациента с ХОБЛ независимо от схемы введения препаратов. При этом в группе последовательного применения вакцин ПКВ13/ППВ23 через 1 и 4 года отмечено наименьшее среднее число курсов АБХТ ($0,24$ и $0,8$ курса АБХТ на 1 пациента соответственно), несмотря на то что исходно в группе ПКВ13/ППВ23 отмечалось наибольшее значение данного показателя ($2,12$ курса АБХТ на 1 пациента). Через 4 года после вакцинации наибольшее уменьшение числа пациентов с ХОБЛ, принимавших АБХП, отмечалось в группе ПКВ13/ППВ23 ($-47,8\%$; $p < 0,001$) по сравнению с другими схемами вакцинации.

Через 1 год все схемы вакцинации способствовали статистически значимому уменьшению числа пациентов с ХОБЛ, которым потребовалась госпитализация, однако наименьший эффект отмечался в группе ППВ23/ПКВ13 ($58,8\%$ уменьшения). Через 4 года в группе ПКВ13/ППВ23 отмечалось наибольшее уменьшение числа пациентов, которым потребовалась госпитализация, по сравнению с довакцинальным значением ($-87,5\%$; $p < 0,001$).

В табл. 2, 3 приведены расчеты риска обострений ХОБЛ через 1 и 4 года в зависимости от применявшейся схемы вакцинации. По сравнению с отсутствием вакцинации через 1 год использование ПКВ13 уменьшает риск обострения ХОБЛ на 66% , применение ППВ23 — на 73% , последовательное применение ППВ23/ПКВ13 — на 27% , а ПКВ13/ППВ23 — на 71% . Через 4 года использование ПКВ13 уменьшает риск обострения ХОБЛ на 24% , применение ППВ23 — на 14% , последовательное применение ППВ23/ПКВ13 увеличивает данный риск на 3% , а ПКВ13/ППВ23 — уменьшает на 50% .

Следовательно, анализ риска обострений ХОБЛ через 4 года в зависимости от применявшейся схемы иммунизации против пневмококковой инфекции показал наилучший эффект у больных, вакцинированных ПКВ13 с последующим введением бустера ППВ23.

Образование антител к антигенам, входящим в состав вакцины, является важнейшим показателем адаптивного иммунитета, характеризующим иммуногенность препарата. У пациентов с ХОБЛ, вакцинированных против

пневмококковой инфекции, изучена динамика уровней IgG-антител к смеси КП, которые входят в состав ППВ23 и ПКВ13 (см. табл. 4).

В работе для определения IgG-антител к смеси КП, входящих в состав ПКВ13 и ППВ23, использован ИФА, при котором в качестве иммуносорбента применяли полистирольные пластины, сорбированные вакцинными препаратами «Пневмо-23» и «Превенар-13». Это является значительным ограничением данного раздела нашего исследования, так как ПКВ13 — сорбированная на фосфате алюминия вакцина, а ППВ23 — несорбированная вакцина. Кроме того, данные вакцины имеют разный антигенный состав, сорбционные и иммунохимические свойства. У больных ХОБЛ при моновакцинации препаратами ПКВ13 или ППВ23, а также с последовательным введением ПКВ13/ППВ23 через 6 и 12 мес отмечается наибольший прирост уровней IgG-антител к смеси КП *S. pneumoniae*, входящих в состав ППВ23 и ПКВ13, по сравнению с исходными показателями. В случае введения первоначально ППВ23, а через 1 год ПКВ13 не удалось выявить прирост IgG-антител к смеси КП, входящих в состав ППВ23, при этом они выявлялись к смеси КП, входящих в состав ПКВ13. Следовательно, вне зависимости от схемы вакцинации против пневмококковой инфекции у больных ХОБЛ синтезируются IgG-антитела к смеси КП *S. pneumoniae*, входящих в состав ППВ23 и ПКВ13.

Обсуждение

Таким образом, проведенное исследование предоставляет убедительные доказательства клинического эффекта вакцинации против пневмококковой инфекции у больных ХОБЛ как в ранние, так и отдаленные сроки наблюдения. При этом через год после иммунизации уменьшается число обострений у всех пациентов с ХОБЛ, а спустя 4 года сохраняются редкие обострения только у привитых с использованием конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины, а также при последовательном ее применении с неконъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины (ПКВ13/ППВ23). Аналогично у привитых больных в течение года сокращается прием АБХП, в том числе спустя 4 года среди вакцинированных последовательно ПКВ13/ППВ23. Положительный эффект вакцинации отразился и в виде значительного снижения необходимости в госпитализации пациентов с ХОБЛ в течение года, а также в последующие 4 года у привитых конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакциной с последовательным введением неконъюгированной вакцины (ПКВ13/ППВ23).

Расчеты АР и ОР обострений ХОБЛ через 4 года в зависимости от применявшейся схемы вакцинации также прогнозируют наилучший эффект последовательного введения ПКВ13/ППВ23 [22].

Отмеченное улучшение клинических проявлений у привитых больных ХОБЛ в ранние сроки может быть связано с активацией функций различных звеньев иммунной системы в процессе формирования поствакцинального иммунитета. Так, введение ПКВ13 у пациентов с ХОБЛ вызывает усиление исходно сниженной фагоцитарной активности (фагоцитарный индекс гранулоцитов и моноцитов, спонтанный и индуцированный НСТ-тест), увеличение числа Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических

Таблица 3. Число обострений заболевания (рассчитанные статистические показатели) у пациентов с ХОБЛ на протяжении 1 года до и 4-го года после вакцинации против пневмококковой инфекции в исследуемых группах

Показатель (формула)	До вакцинации				4-й год после вакцинации			
	ПКВ13 (n=32)	ППВ23 (n=23)	ППВ23/ПКВ13 (n=32)	ПКВ13/ППВ23 (n=25)	ПКВ13 (n=32)	ППВ23 (n=23)	ППВ23/ПКВ13 (n=32)	ПКВ13/ППВ23 (n=25)
Число обострений ХОБЛ в течение 12 мес	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	1 [0; 2]*	2 [1; 2]	2 [1; 2]	0 [0; 2]**
Число пациентов с обострениями	29	22	29	24	22	19	30	12
Шанс возникновения обострения (число пациентов с обострениями/число пациентов без обострения)	29/3=9,67	22/1=22	29/3=9,67	24/1=24	22/10=2,2	19/4=4,75	30/2=15	12/13=0,92
АР (число пациентов с обострениями/число пациентов с риском обострения)	29/32=0,91=91%	22/23=0,96=96%	29/32=0,91=91%	24/25=0,96=96%	22/32=0,69=69%	19/23=0,83=83%	30/32=0,94=94%	12/25=0,48=48%
ОР (АР при вакцинации/АР без вакцинации)	ПКВ13 (n=32)	ППВ23 (n=23)	ППВ23 (n=23)	ППВ23 (n=23)	ППВ23/ПКВ13 (n=32)	ППВ23/ПКВ13 (n=32)	ПКВ13/ППВ23 (n=25)	ПКВ13/ППВ23 (n=25)
95% ДИ	0,69/0,91=0,76=76% (0,23; 2,56)		0,83/0,96=0,86=86% (0,1; 7,32)		0,94/0,91=1,03=103% (0,18; 5,88)		0,48/0,96=0,5=50% (0,07; 3,56)	
УАР (АР при вакцинации – АР без вакцинации)	0,69 – 0,91 = –0,22 = –22% (–1,45; 1,01)		0,83 – 0,96 = –0,13 = –13% (–2,35; 2,09)		0,94 – 0,91 = 0,03 = 3% (–1,73; 1,79)		0,48 – 0,96 = –0,48 = –48% (–2,44; 1,48)	
УОР (разница АР/АР без вакцинации)	(91% – 69%)/91% = 0,24 = 24%		(96% – 83%)/96% = 0,14 = 14%		(91% – 94%)/91% = –0,03 = –3%		(96% – 48%)/96% = 0,50 = 50%	
ОШ (шанс при вакцинации/шанс без вакцинации)	2,2/9,67 = 0,23 = 23% (0,06; 0,96 p<0,05)		4,75/22 = 0,22 = 22% (0,02; 2,2)		15/9,67 = 1,55 = 155% (0,24; 10,2)		0,92/24 = 0,04 = 4% (0,005; 0,35; p<0,05)	
95% ДИ	1/0,22 = 4,5		1/0,13 = 7,7		–		1/0,48 = 2,1	
ЧБЛП (1/УАР)								

Таблица 4. Динамика уровней специфических IgG-антител к смеси КП, входящих в состав ПКВ13 и ППВ23, у больных ХОБЛ, вакцинированных против пневмококковой инфекции

Смесь КП <i>S.pneumoniae</i> , сорбированная на твердой фазе	Схема вакцинации			
	ПКВ13	ППВ23	ППВ23/ПКВ13	ПКВ13/ППВ23
ППВ23:				
0 мес	56,5 (23,3) [16,9; 56,9; 107,7] (n=32)	67,9 (30,7) [28,2; 56,5; 135,3] (n=23)	82,3 (31,4) [35,8; 72,2; 161,1] (n=32)	73,1 (19,7) [46,9; 65,5; 115,5] (n=25)
6 мес	93,3 (22,4) [52,5; 90,7; 129,2]*** (n=31)	108,7 (37,9) [46,7; 102,3; 169,2]*** (n=22)	88,7 (20,6) [51,5; 86,2; 134,3] (n=32)	120,1 (20,1) [90,1; 114,8; 154,9]*** (n=25)
12 мес	90,7 (26,6) [49,2; 86,9; 139,9]*** (n=31)	96,6 (42,1) [30,7; 93,8; 184,6]** (n=21)	96,1 (25,3) [52,2; 85,8; 141,7] (n=32)	113,4 (17,3) [76; 111,1; 140,8]*** (n=24)
ПКВ13:				
0 мес	51,4 [39,8; 76,8] (n=32)	51,5 (18,9) [27,8; 48,6; 91,3] (n=23)	86,9 (38,4) [29,9; 74,7; 191,4] (n=32)	66,1 (23,7) [35,4; 62,9; 116,9] (n=25)
6 мес	146,9 (65,9) [61,4; 124,7; 286,5]*** (n=31)	89,3 (25,7) [37,3; 99,9; 129,2]*** (n=22)	103,4 (24,5) [63,7; 100,7; 160,3]* (n=32)	134,6 (33) [79,7; 132,3; 199,9]*** (n=25)
12 мес	133,7 (63,6) [56,2; 106,9; 267,1]*** (n=31)	76,6 (29,4) [28,3; 71,6; 127,8]** (n=21)	108,9 (36,5) [48,1; 102,1; 182,7]* (n=32)	128,8 (33,2) [84; 122,3; 198,4]*** (n=24)

Примечание. Данные нормально распределенных величин представлены в виде среднего (стандартное отклонение) [min; Me; max]. Величины с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы [межквартильный размах]. * — $p < 0,05$ — по сравнению с показателем до вакцинации (критерий Стьюдента); ** — $p < 0,01$ — по сравнению с показателем до вакцинации (критерий Стьюдента); *** — $p < 0,001$ — по сравнению с показателем до вакцинации (критерий Стьюдента, критерий U Манна—Уитни).

лимфоцитов (CD3+CD8+), В-лимфоцитов (CD19+), NKT-клеток (CD3+CD16+CD56+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA DR+). Вакцинация конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакциной также приводит к увеличению количества IgM- и IgG-антител в раннем поствакцинальном периоде, что свидетельствует об активации эффекторов адаптивного иммунного ответа. При использовании ППВ23 существенное увеличение выявлено лишь в отношении Т-хелперов и В-лимфоцитов. Можно предположить, что вакцинация сопровождается модуляцией дефектов иммунной системы, вызванных основным патологическим процессом у больных ХОБЛ, таким же, как после введения различных иммуномодуляторов [23—26]. Следует отметить, что и ранее высказывались мнения о вероятном иммуностимулирующем эффекте противопневмококковой вакцины при введении у пациентов с хронической патологией [27—30].

При оценке уровня специфического поствакцинального иммунитета выявлено, что у больных ХОБЛ спустя 6—12 мес после применения различных препаратов и схем вакцинации синтезируются IgG-антитела к смеси КП *S. pneumoniae*, входящих в состав ПКВ13 и ППВ23. Это может свидетельствовать о возможной защите от неинвазивных и инвазивных форм пневмококковой инфекции. Длительность сохранения протективных свойств поствакцинальных антител может различаться и зависит от введе-

ния вакцинных препаратов и их схем применения. Так, при определении клеточной памяти к *S. pneumoniae* у вакцинированных пациентов с ХОБЛ методом инкубации лимфоцитов в присутствии ПКВ13 выявлено увеличение экспрессии антигена CD45RO спустя 4 года, что может косвенно отражать формирование клеточной памяти. При этом наибольший прирост экспрессии антигена CD45RO наблюдался при последовательном введении ПКВ13 и ППВ23. У вакцинированных только ППВ23 пациентов не выявлено увеличения экспрессии антигена CD45RO на лимфоцитах крови.

Заключение

Проведенное исследование предоставляет убедительные доказательства преимущества использования последовательной вакцинации с первоначальным введением конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины с последующим применением бустер-дозы полисахаридной вакцины у больных ХОБЛ. По результатам долгосрочного исследования, пациентам с ХОБЛ показано введение в комплекс базисной терапии последовательной вакцинации препаратами ПКВ13 и ППВ23.

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;3:15-54. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskii AS, Leshchenko IV, Meshcheryakova NN, Ovcharenko SI, Shmelev EI. Russian Respiratory Society: Federal clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014;3:15-54. (In Russ.)].
2. Протасов А.Д., Жестков А.В., Шанина И.Ю. Оценка качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Казанский медицинский журнал*. 2010;91(5):620-621. [Protasov AD, Zhestkov AV, Shanina IYu. Evaluation of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kazan'skii meditsinskii zhurnal*. 2010;91(5):620-621. (In Russ.)].
3. Flamaing J, Backer WD, Laethem YV, Heijmans S, Mignon A. Pneumococcal lower respiratory tract infections in adults: an observational case-control study in primary care in Belgium. *BMC Family Practice*. 2015;16:66. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0282-1>
4. *Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине*. Под ред. Костинова М.П., Чучалина А.Г. 1-е изд. М.: ООО «АТМО»; 2016. [Rukovodstvo po klinicheskoi immunologii v respiratornoi meditsine. Pod red. Kostinova MP, Chuchalina AG 1-e izd. M.: ООО «АТМО»; 2016. (In Russ.)].
5. *Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний*. 2-е изд, дополненное. Под ред. М.П. Костинова, В.Ф. Лаврова. М.: МДВ, 2010. 192 с. [Vaktsiny novogo pokoleniya v profilaktike infektsionnykh zabolevaniy. 2-e izd, dopolnennoe. Pod red. MP Kostinova, VF Lavrova. Moscow: MDV, 2010. 192 s. (in Russ.)].
6. *Вакцины и вакцинация: национальное руководство*. Краткое изд. Под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2014. 640 с. [Vaktsiny i vaktsinatsiya: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izd. Pod red. VV Zvereva, RM Khaitova. Moscow: «GEOTAR-Media», 2014. 640 s. (in Russ.)].
7. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание)*. Выпуск XVII, под редакцией А.Г. Чучалина (главный редактор), В.В. Яснецова. Глава 19 «Вакцины», 2016. М.: ООО «Видокс»:745-768. [Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema, spravochnoe izdanie). Vypusk XVII, pod redaktsiei A.G. Chuchalina (glavnyi redaktor), V.V. Yasnetsova. Glava 19 «Vaktsiny», 2016. M.: ООО «Vidoks»:745-768. (In Russ.)].
8. *Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей*. 1-е изд. Под ред. М.П. Костинова. М.: «Медицина для всех», 1996. 78 с. [Vaktsinatsiya detey s narushennym sostoyaniyem zdorov'ya: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey. 1-e izd. Pod red. M.P. Kostinova. M.: «Meditsina dlya vseh», 1996. 78 s. (In Russ.)].
9. *Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей*. 2-е изд. Под ред. М.П. Костинова. М.: «Медицина для всех», 2000. 120 с. [Vaktsinatsiya detey s narushennym sostoyaniyem zdorov'ya: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey. 2-e izd. Pod red. M.P. Kostinova. M.: «Meditsina dlya vseh», 2000. 120 s. (In Russ.)].
10. *Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей*. 4-е изд. Под ред. М.П. Костинова. М.: «Медицина для всех», 2013. 432 с. [Vaktsinatsiya detey s narushennym sostoyaniyem zdorov'ya: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey. 4-e izd. Pod red. M.P. Kostinova. M.: «Meditsina dlya vseh», 2013. 432 s. (In Russ.)].
11. *От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа В инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией*. М.П. Костинов, ред. М.: Общероссийский фонд «Здоровье человека», 2007: 182. [Ot profilakticheskogo k terapevticheskomu efektu vaktsin protiv pnevmokokkovoi i gemofil'noi tipa B infektsii u patsientov s bronkhologichnoi patologiei. M.P. Kostinov, red. M.: Obshcherossiiskii fond «Zdorov'e cheloveka», 2007: 182. (In Russ.)].
12. *Применение вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей*. Пособие для врачей: М.П. Костинов, ред. М.: «Медицина для всех», 2004:48. [Primenenie vaktsin «PNEVMO 23» i «Akt-KhIB» v komplekse lechebno-profilakticheskikh meropriyatiy pri khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniyakh legkikh u detei. Posobie dlya vrachei: M.P. Kostinov, red. M.: «Meditsina dlya vseh», 2004:48. (In Russ.)].
13. *Аллергология и иммунология: национальное руководство*. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2014. 656 с. [Allergologiya i immunologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. R.M. Khaitova, N.I. Il'inoi. M.: «GEOTAR-Media», 2014. 656 s. (In Russ.)].
14. Петрова Т.И., Андреева Н.П., Костинов М.П., Костинова Т.А. Острые респираторные заболевания и возможности их профилактики у детей с хронической бронхолегочной патологией. *Вестник Чувашского университета*. 2012;3:462-466. [Petrova TI, Andreeva NP, Kostinov MP, Kostinova TA. Sharp respiratory diseases and possibilities of their preventive maintenance at children with the chronic bronho-pulmonary pathology. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2012;3:462-466. (In Russ.)].
15. Протасов А.Д., Рыжов А.А., Жестков А.В., Костинов М.П. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких. *Вестник современной клинической медицины*. 2012;5(2):22-24. [Protasov AD, Ryzhov AA, Zhestkov AV, Kostinov MP. The influence of complex vaccination against pneumococcus, haemophilus influenzae type B infections and influenza in the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2012;5(2):22-24. (In Russ.)].
16. Чучалин А.Г., Аметов А.С., Костинов М.П., Брико Н.И., Снегова Н.Ф., Галицкая М.Г., Сидоренко С.В. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых пациентов групп риска. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013;1:85-88. [Chuchalin AG, Ametov AS, Kostinov MP, Briko NI, Snegova NF, Galitskaya MG, Sidorenko SV. Modern Approaches to Vaccine Prophylaxis of Pneumococcal Infection in Adult Patients at Risk. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2013;1:85-88. (In Russ.)].
17. Протасов А.Д., Чебыкина А.В., Костинов М.П., Жестков А.В., Чучалин А.Г. Является ли комбинированная вакцинация против респираторных инфекций положительным фактором в изменении функционального статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких? *Пульмонология*. 2014;6:49-55. [Protasov AD, Chebykina AV, Kostinov MP, Zhestkov AV, Chuchalin AG. Is combined vaccination against respiratory infections a positive factor in changing functional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pul'monologiya*. 2014;6:49-55. (In Russ.)].
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2016. Available from: www.goldcopd.org
19. Ланг Т.А., Сесик М. *Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов*. М.:

- Практическая медицина; 2011. [Lang TA, Sesik M. *Kak opisuyat' statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov*. М.: Prakticheskaya meditsina; 2011. (In Russ.)].
20. Патент РФ на изобретение № 2331074/10.08.2008. Ванеева Н.П., Ястребова Н.Е., Костинов М.П. Способ определения наличия поствакцинального иммунитета к антигенам вакцины «Пневмо-23». Ссылка активна на 18.10.2017 <http://www.findpatent.ru/patent/233/2331074.html> [Patent RF na izobretenie № 2331074/10.08.2008. Vaneeva NP, Yastrebova NE, Kostinov MP. Sposob opredeleniya nalichiya postvaksinal'nogo immuniteta k antigenam vaksiny «Pnevmo-23». (In Russ.)].
 21. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. Первые результаты применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у больных хронической бронхолегочной патологией: оценка безопасности и переносимости. *Российский Аллергологический Журнал*. 2013;4:18-23. [Protasov AD, Zhestkov AV, Kostinov MP. First results of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine treatment in patients with chronic bronchopulmonary diseases: evaluation safety and tolerability. *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal*. 2013;4:18-23. (In Russ.)].
 22. Протасов А.Д., Чебыкина А.В., Костинов М.П., Жестков А.В., Чучалин А.Г. Является ли комбинированная вакцинация против респираторных инфекций положительным фактором в изменении функционального статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких? *Пульмонология*. 2014;6:49-55. [Protasov AD, Chebykina AV, Kostinov MP, Zhestkov AV, Chuchalin AG. Is combined vaccination against respiratory infections a positive factor in changing functional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pul'monologiya*. 2014;6:49-55. (In Russ.)].
 23. Патент РФ на изобретение №2600838/27.10.2016. Бюл. №30. Протасов А.Д., Костинов М.П. Способ усиления активности факторов неспецифической защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Ссылка активна на 14.11.2017 <http://www.findpatent.ru/patent/260/2600838.html> [Patent RF na izobretenie №2600838/27.10.2016. Byul. №30. Protasov A.D., Kostinov M.P. Sposob usileniya aktivnosti faktorov nespetsificheskoi zashchity u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'yu legkikh. (In Russ.)].
 24. *Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций*. Под ред. М.П. Костинова. М.: «Медицина для всех», 1997. 110 с. [*Novoye v klinike, diagnostike i vaksinoprofilaktike upravlyayemykh infektsiy*. Pod red. MP Kostinova. Moscow: «Medicine for everybody», 1997. 110 p. (In Russ.)].
 25. *Иммунорекоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей*. Под ред. М.П. Костинова. М.: «Медицина для всех», 1997:111. [*Immunokorreksiya v pediatrii. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei*. Pod red. MP Kostinova. M.: «Meditsina dlya vseh», 1997:111. (In Russ.)].
 26. *Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов: справочник*. Под ред. М.П. Костинова, Н.А. Озерецковского. М.: «Миклош», 2004. 256 с. [*Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' immunobiologicheskikh preparatov: spravochnik*. Pod red. M.P. Kostinova, N.A. Ozeretskovskogo. M.: «Miklosh», 2004. 256 s. (In Russ.)].
 27. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуно-терапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорригирующих препаратов. *Лечащий врач*. 2010;4:9. [Afinogenova VP, Lukachev IV, Kostinov MP. Immunotherapy: the mechanism of action and the clinical use of immunocorrecting drugs. *Lechashchii vrach*. 2010;4:9. (In Russ.)].
 28. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. Иммуностимуляция бактериальными вакцинами при патологии органов дыхания. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2003;3:49-53. [Lukachev IV, Kostinov MP, Shabalina SV. Immune-stimulation with bacterial vaccines in respiratory pathologies. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2003;3:49-53. (In Russ.)].
 29. Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Полищук В.Б. Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией. *Пульмонология*. 2014;4:57-63. [Kostinov MP, Protasov AD, Zhestkov AV, Polishchuk VB. Perspective data of application of pneumococcal 13-valent conjugated vaccine in adult patients with chronic bronchopulmonary pathology. *Pul'monologiya*. 2014;4:57-63. (In Russ.)].
 30. Маркелова Е.В., Гушина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО 23» детей с атопической бронхиальной астмой. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2005;2:83-85. [Markelova EV, Gushchina YaS, Kostinov MP, Zhuravleva NV. Clinical and immunological effect produced by vaccination with «Pneumo 23» of children with atopic bronchial asthma. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2005;2:83-85. (In Russ.)].

Поступила 23.10.17