

УДК 616.24-036.12:612.017.1-07:615.371/372

**ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ
ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ****¹Протасов А.Д., ²Кулакова Н.А., ¹Жестков А.В., ²Костинова Т.А., ¹Штейнер М.Л.**¹*ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития России, Самара, e-mail: crosss82@mail.ru;*²*ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва*

В обзоре приводится анализ литературных источников по проблеме вакцинации больных хронической обструктивной болезнью легких против бактериальных инфекций, таких как дифтерия, столбняк, пневмококковая и гемофильная типа b инфекции. Приведена краткая характеристика хронической обструктивной болезни легких. Сделан акцент на необходимости вакцинации больных с хронической бронхо-легочной патологией не только против респираторных инфекций, но также и против инфекций, входящих в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации. Приведены результаты комплексной вакцинации больных с хронической обструктивной болезнью легких против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа, полученные в Самарском государственном медицинском университете. Приведены данные по использованию иммунокорректоров при вакцинации у больных с хронической бронхо-легочной патологией. Дана оценка эффективности вакцинации у пациентов с хронической бронхо-легочной патологией.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, хроническая обструктивная болезнь легких**VACCINATION OF BACTERIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH COPD****¹Protasov A.D., ²Kulakova N.A., ¹Zhestkov A.V., ²Kostinova T.A., ¹Shteyner M.L.**¹*Samara State Medical University, Samara, e-mail: crosss82@mail.ru;*²*Research Institute of Vaccines and Serums n.a. I.I. Mechnikov, Moscow*

The review provides an analysis of the literature on the issue of vaccination of COPD patients against bacterial infections such as diphtheria, tetanus, pneumococcal, and Haemophilus influenzae type b infections. A brief characterization of chronic obstructive pulmonary disease is cited. Emphasis on the need for vaccination of patients with chronic broncho-pulmonary pathology, not only against respiratory infections, but also against the infections including in the National Calendar of vaccination of the Russian Federation. Shows the results of a complex vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease against pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infections and flu, received at Samara State Medical University. The data on the use of immunomodulators for vaccination in patients with chronic broncho-pulmonary disease are provided. The efficacy of vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease is cited.

Keywords: vaccinal prevention, chronic obstructive pulmonary disease

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является наиболее распространенной среди заболеваний органов дыхания в Российской Федерации. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний при ХОБЛ включает два основных направления. С одной стороны, вакцинация против респираторных инфекций с целью профилактики обострений и вторичных осложнений. Для этого используют вакцины против гриппа, гемофильной инфекции типа b и пневмококковой инфекции [29]. С другой стороны, – это вакцинация и ревакцинация против бактериальных и вирусных инфекций в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации, особенно в отношении целенаправленной категории – лиц, страдающих хроническими заболеваниями [5].

Дифтерия относится к числу заболеваний, часто тяжело протекающих, с тяжелыми осложнениями, нередко приводящими к смерти [31]. В последние десятилетия эта инфекция приобрела первостепенное значение в клинической инфектологии в связи

с неожиданно разразившейся эпидемией в 90-е годы на территории РФ, государств бывшего СССР и стран Балтии. Данная ситуация отмечалась на фоне многолетней плановой вакцинации населения и уже практически нулевых показателей заболеваемости. Однако реорганизация системы здравоохранения с нарушением надзорных функций, отрицание изначальных успехов вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний привели к развитию эпидемии дифтерии.

Следовательно, основная роль в борьбе с дифтерией принадлежит повышению эффективности вакцинопрофилактики [30]. В связи с этим большое значение имеет контроль качества иммунизации, изучение влияния различных факторов на формирование поствакцинального противодифтерийного иммунитета и разработка мероприятий по повышению качества профилактической иммунизации. И хотя в литературе имеется большое количество работ, посвященных этому вопросу, точки зрения различных авторов часто противоречивы. Например, нет

единого мнения исследователей по поводу вакцинации пациентов с хроническими заболеваниями, показаний для медицинских отводов. Недостаточно изучено формирование поствакцинального иммунитета и влияние вакцинации на течение основного заболевания у пациентов с хронической патологией, в том числе и у больных ХОБЛ. Сходные проблемы стоят перед исследователями при вакцинации и ревакцинации у взрослых против такой инфекции, как столбняк.

Общие потери от столбняка в мире составляют 350–400 тысяч человек ежегодно. Широкая вакцинация позволила значительно уменьшить заболеваемость, но столбняк не исчез окончательно. В России ежегодно регистрируется несколько десятков случаев – главным образом, среди непривитых или не завершивших вакцинацию взрослых. Около 60% случаев столбняка приходится на лиц пожилого возраста. Наибольший процент заболевших и умерших наблюдается в сельской местности. Среди заболевших детей 80% случаев столбняка приходится на новорожденных (при инфицировании через пуповину во время родов во внебольничных условиях).

В последние десятилетия, как в России, так и за рубежом проводятся активные исследования комбинированных вакцинных препаратов против дифтерии, столбняка и других инфекций, таких, например, как вирусный гепатит В. Вакцина Бубо-М является первым отечественным комбинированным препаратом, содержащим в своём составе рекомбинантную вакцину против вирусного гепатита В и очищенные дифтерийный и столбнячный анатоксины, адсорбированные на геле гидроксида алюминия.

Оценка реактогенности вакцины при иммунизации взрослых показала, что клинически значимых неблагоприятных реакций, которые могли быть связаны непосредственно с вакцинацией, отмечено не было. Сравнительная оценка безопасности «Бубо-М», АДС-М и вакцины против вирусного гепатита В выявила следующее: у 80% обследованных, получивших вакцину «Бубо-М» (55 человек), не выявлено никаких симптомов; среди привитых АДС-М и вакциной против вирусного гепатита В число лиц с отсутствием поствакцинальных реакций составило 52,3%.

Среди отмеченных реакций в обеих группах наиболее часто выявлены местные реакции в виде гиперемии, отека и легкой болезненности. В группе сравнения все местные поствакцинальные реакции зарегистрированы в месте введения АДС-М анатоксина. Системные (общие) реакции наблюдались

значительно реже. Так, при введении вакцины «Бубо-М» было зарегистрировано две общие реакции (повышение температуры тела до 37,0 и 37,7°C) через 24 часа после первого введения препарата [2].

Изучение иммуногенности новой комбинированной вакцины «Бубо-М» выявило ее высокую иммунологическую активность при иммунизации взрослого населения. Так, при практически одинаковом фоновом уровне дифтерийных и столбнячных антител ($p > 0,05$), после завершения курса вакцинации иммунный ответ как на столбнячный, так и на дифтерийный компоненты вакцины «Бубо-М» у взрослых был более выражен, чем при использовании АДС-М анатоксина ($p < 0,05$). Следует отметить, что при 100% нарастании титров по дифтерийному и столбнячному компонентам в группе иммунизированных вакциной «Бубо-М», при сочетанном введении АДС-М анатоксина и вакцины против вирусного гепатита В нарастание титров наблюдалось у 95% вакцинированных. Схожие результаты были получены и у детей [5, 8].

Следовательно, отечественная комбинированная вакцина «Бубо-М» для профилактики дифтерии, столбняка и вирусного гепатита В характеризуется слабой реактогенностью, безопасностью и высокой иммуногенностью. Однако опыт применения вакцины у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе у больных с ХОБЛ, недостаточен, и требуется дальнейшее изучение этой проблемы.

Для больных ХОБЛ характерно наличие транзиторных нарушений в различных звеньях иммунной системы. Частые бактериальные и вирусные инфекции, а также длительная иммуносупрессивная терапия усугубляют иммунные нарушения [1, 7]. Проведение вакцинации таким больным приводит к выработке специфических антител, однако их уровень ниже, чем у практически здоровых лиц, а у определенной части даже могут не обнаруживаться защитные титры антител.

Неадекватное антителообразование может быть обусловлено как наличием изменений в исходных показателях иммунного статуса, так и отрицательным влиянием бактериальных и вирусных инфекций, присоединившихся в поствакцинальном периоде. Поэтому целесообразно проведение мероприятий по повышению резистентности организма до вакцинации или в поствакцинальном периоде, а также комплексному введению вакцинных и иммуномодулирующих препаратов. В результате этого предполагается снижение частоты присоединения интеркуррентных заболеваний и создание

условий, способствующих адекватной продукции специфических антител [6].

Современная вакцинология предусматривает особую тактику вакцинации групп населения с нарушенным состоянием здоровья. Она включает использование иммунобиологических препаратов нового поколения, индивидуальный график вакцинации, сочетанное применение вакцин и иммуномодуляторов естественного или искусственного происхождения [3, 4, 8].

В последние годы применение иммунокорректоров стало возможным и в вакцинологии. Однако клинический опыт использования таких препаратов в вакцинопрофилактике недостаточен, были получены единичные данные, в основном у детей с различными заболеваниями.

Так, рядом исследователей были изучены и систематизированы нарушения в различных звеньях иммунной системы, в том числе изменения поствакцинального иммунного ответа. На основе полученных данных предприняты попытки коррекции иммунного дисбаланса у часто и длительно болеющих детей (ЧДБ) с целью усиления специфического иммунного ответа при вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита, гепатита В, дифтерии и столбняка, а также при профилактике пневмококковой инфекции и гриппа.

Т.П. Марковой, Д.Г. Чувировым и др. было апробировано применение иммунофана, миелопида и полиоксидония при ревакцинации против дифтерии и столбняка [9, 10]. В ходе исследования было выявлено, что у часто и длительно болеющих детей при ревакцинации против дифтерии и столбняка напряженность поствакцинального иммунитета менее выражена по сравнению с клинически здоровыми детьми. Сочетанное применение иммунофана при ревакцинации АДС-М повышает её эффективность, при этом эффект сохраняется в течение года.

По данным отечественной и зарубежной литературы, опыт применения иммуномодулирующей терапии при вакцинации у взрослых, в том числе у больных с хроническими заболеваниями, недостаточен.

Имеется опыт применения Аффинолейкина у детей с соматической патологией (сахарный диабет I типа, рецидивирующий бронхит, ревматические заболевания, заболевания почек, часто болеющие респираторными инфекциями дети) при вакцинации против гепатита В, гриппа и пневмококковой инфекции, где показано снижение частоты респираторных заболеваний в поствакцинальном периоде и благоприятное течение основного заболевания [4].

В последние годы в зарубежной и отечественной литературе появилось достаточно много работ, посвященных изучению влияния вакцинации против гемофильной типа b, пневмококковой инфекций и гриппа на течение ХОБЛ, частоту обострений, их тяжесть и продолжительность. Несмотря на то, что вакцинопрофилактика данных инфекций не входит в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации, за исключением гриппа, представляется важным отметить их значимость.

На базе ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития России и ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН в 2010 г. было проведено исследование комплексного применения вакцин «Пневмо-23», «Хиберикс» и «Гриппол плюс» для профилактики инфекционно-опосредованных обострений у больных ХОБЛ [11, 12, 13, 15, 19, 21, 22, 26, 27].

Было установлено, что одномоментная вакцинация больных с ХОБЛ представляет собой безопасное медицинское вмешательство. Через 12 мес. она вызывает достоверное снижение числа пациентов, выделяющих *S. pneumoniae* и *H. influenzae* с мокротой. Сочетанная вакцинация препаратами «Пневмо-23», «Хиберикс», «Гриппол плюс» предотвращает колонизацию пневмококками и *H. influenzae* у пациентов с ХОБЛ в случае их отсутствия в мокроте до вакцинации. Комплексная вакцинация больных с ХОБЛ способствует уменьшению антибиотикорезистентности пневмококка и гемофильной палочки в течение года после иммунизации за счет элиминации антибиотикорезистентных возбудителей из мокроты [14, 20, 28, 32, 33, 34].

Комплексная вакцинация больных с ХОБЛ против пневмококка, гемофильной типа b инфекции и гриппа через 6 мес. приводит к более высоким значениям относительного показателя ОФВ1 по сравнению с невакцинированными пациентами. Через 12 мес. после иммунизации отмечаются достоверно более высокие показатели ОФВ1 и теста с шестиминутной ходьбой по сравнению со значениями до вакцинации и у невакцинированных больных с ХОБЛ. Сочетанная иммунизация больных с ХОБЛ приводит к достоверному уменьшению количества обострений заболевания в 3,7 раза и снижению потребности в курсах антимикробной химиотерапии в 4,3 раза по сравнению с показателями до вакцинации [16, 17, 18, 23, 24, 58].

Таким образом, в настоящее время с успехом применяются вакцины для про-

филактики обострений и снижения тяжести течения основного заболевания у больных ХОБЛ. Однако в доступной отечественной и зарубежной литературе нам не удалось найти данных об использовании вакцин против бактериальных инфекций для плановой вакцинации в соответствии с Национальным календарем прививок у больных с ХОБЛ, что, безусловно, требует всестороннего и глубокого изучения.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11, №22. – С. 1205–1210.
2. Обоснование использования Полиоксидония при противодифтерийной вакцинации для повышения её эффективности и безвредности / М.С. Бляхер, И.М. Федорова, Т.К. Лопатина и др. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – №9. – 1999. – С. 36–40.
3. Костинов М.П. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях / М.П. Костинов, А.А. Тарасова // Руководство для врачей. – М.: МДВ, 2009. – С. 252.
4. Костинов М.П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. / под ред. М.П. Костинова. – М.: МДВ, 2006. – 176 с.
5. Костинов М.П. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями / М.П. Костинов, В.В. Зверев // Практическое руководство. – М., 2009. – 196 с.
6. Костинов М.П. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. – М.: 2007. – 182 с.
7. Ландышев Ю.С. Фармакоэкономическая оценка эффективности антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких / Ю.С. Ландышев, М.В. Бабич // Пульмонология. – 2010. – №3. – С. 97–101.
8. Вакцинопрофилактика управляемых инфекций у детей с заболеваниями почек / О.О. Магаршак, М.П. Костинов, Т.В. Сергеева, А.А. Шавырин: пособие для врачей. – М.: 2000. – 15 с.
9. Маркова Т.П. Клинико-иммунологическое обследование и отбор пациентов с дисфункциями иммунной системы для проведения форсифицированной вакцинации, определение уровня специфических антител / Т.П. Маркова, Д.Г. Чувилов // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2003. – Том 7, №9. – С. 84–86.
10. Маркова Т.П. Форсификация поствакцинального иммунитета у длительно и часто болеющих детей / Т.П. Маркова, М.Е. Харьянова // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2001. – №1.
11. Протасов А.Д. Анализ антимикробной химиотерапии обострений у больных хронической обструктивной болезнью легких в Самарской области / А.Д. Протасов, М.П. Костинов, А.В. Жестков и др. // Сборник трудов 20 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2010. – С. 474–475.
12. Анализ безопасности сочетанного применения вакцин против пневмококка, гемофильной инфекции типа b и гриппа у больных с ХОБЛ / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии – междисциплинарные проблемы: труды Межрегионального форума (27-30 сентября 2010 г., Санкт-Петербург). Российский аллергологический журнал. – 2010. – №5, Вып. 1. – С. 234–235.
13. Анализ вакцинопрофилактики против пневмококка, гемофильной типа b инфекции и гриппа у больных с хро-

нической обструктивной болезнью легких в Самарской области / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, Е.А. Оськина и др. // Сборник трудов 20 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2010. – С. 474–475.

14. Влияние вакцинации против пневмококка, гемофильной типа b инфекции и гриппа на микробный пейзаж мокроты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы 12 Международного конгресса МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии. – 2010. – Том 12, №2, приложение 1. – С. 43.

15. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа на показатели качества жизни у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // Сборник трудов 21 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Уфа. – 2011. – С. 392.

16. Динамика показателей функциональных тестов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких через три месяца после комплексной вакцинации против пневмококка, гемофильной инфекции типа b и гриппа / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Том 3, Вып. 3. – С. 35–39.

17. Протасов А.Д. Иммунологический и клинический эффекты сочетанного применения вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у больных с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – ФГБУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова» РАМН. – М., 2012. – 28 с.

18. Протасов А.Д. Иммунологический и клинический эффекты сочетанного применения вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у больных с хронической обструктивной болезнью легких: дис. ... кан. мед. – ФГБУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова» РАМН. – М., 2012. – 127 с.

19. Протасов А.Д. Клинико-иммунологические аспекты вакцинопрофилактики бактериальных и вирусных инфекций у больных хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. – №3–4. – С. 229–235.

20. Клинический эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.А. Рыжов, М.П. Костинов и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы 14 Международного конгресса МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии. – 2012.

21. Протасов А.Д. Оценка качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, И.Ю. Шанина // Казанский медицинский журнал. – 2010. – №5, Т. 91. – С. 620–621.

22. Протасов А.Д. Оценка показателей качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с использованием анкеты госпиталя святого Георгия / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов, А.А. Рыжов // Сборник материалов 18-го Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». – М., 2011. – С. 114.

23. Оценка показателей спирометрии и теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) через 3 месяца после сочетанной вакцинации против пневмококка, H. influenzae типа b и гриппа / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // Сборник материалов V Национального конгресса терапевтов. – М., 2010. – С. 197.

24. Оценка показателей спирометрии и теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) через 6 месяцев после комплексной вакцинации против пневмококка, H. influenzae типа b и гриппа / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, Е.А. Овчинникова и др. // Сборник материалов V Национального конгресса терапевтов. – М., 2010. – С. 198.

25. Оценка показателей функции внешнего дыхания и теста с шестиминутной ходьбой через 6 месяцев после комплексной вакцинации «Пневмо-23», «Хиберикс», «Гриппол плюс» у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костин и др. // Медицинский альманах. – 2010, сентябрь. – №3(12). – С. 169–173.

26. Протасов А.Д. Оценка проводимой фармакотерапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Самарской области / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костин и др. // Сборник трудов 20 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва. – 2010. – С. 475.

27. Протасов А.Д. САТ-тест в оценке показателей качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, И.Ю. Шанина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Том 6, №3. – С. 588–592.

28. Протасов А.Д. САТ-тест в оценке показателей качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации «Пневмо-23», «Хиберикс», «Гриппол плюс» / А.Д. Протасов // Молодые ученые – медицине. Аспирантские чтения 2010: материалы докладов Всероссийской конференции дипломированных специалистов. – 2010. – С. 86–89.

29. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, Н.Е. Лаврентьева и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – №4. – С. 80–84.

30. Учайкин В.Ф. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее / Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2001. – 400 с.

31. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 1998. – 809 с.

32. Protasov A.D. Microbiological efficacy of combined use of drugs «Pneumo-23», «Hiberix», «Grippol plus» in patients with a chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // 4th Congress of European Microbiologists (FEMS 2011). – Geneva, Switzerland. – 2011. – P. 229.

33. Protasov A.D. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and flu in patients with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // 8-th International Symposium on antimicrobial agents and resistance. (April 6-8, 2011 COEX, Korea). – P. 316.

34. Protasov A.D. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type B in patients with a COPD / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // Annual Congress of European Respiratory Society. – Amsterdam, Netherlands. – 2011. – P. 549.

References

1. Avdeev S.N. Exacerbation of COPD: implications infectious factors and antibiotic therapy / S.N. Avdeev // Russian Medical Journal. 2003. T.11, no. 22. pp. 1205–1210.

2. Blyakher M.S. Justification for the use of polioksidoniy diphtheria vaccination to enhance its effectiveness and safety / M.S. Blyakher, I.M. Fedorova, T.K. Lopatina et al. // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. no. 9. 1999. pp. 36–40.

3. Kostinov M.P. Vaccination against Pneumococcal infection and influenza in autoimmune diseases / M.P. Kostinov, A.A. Tarasova // Guide for Physicians. M.: MDV, 2009. pp. 252.

4. Kostinov M.P. Immunotherapy vaccine process in individuals with impaired health. M.: MDV, 2006. 176 p.

5. Kostinov M.P. Vaccination against hepatitis B, influenza and rubella in adult patients with chronic diseases / M.P. Kostinov, V.V. Zverev // Practical Guide. Moscow. 2009. 196 p.

6. Kostinov M.P. From preventive to the therapeutic effect of the vaccine against pneumococcal and Haemophilus influen-

zae type b infections in patients with bronchopulmonary pathology / M.P. Kostinov // M.: 2007. 182 p.

7. Landyshev Y.S. Pharmacoeconomic evaluation of the effectiveness of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia associated with chronic obstructive pulmonary disease / Y.S. Landyshev, M.V. Babich // Pulmonology. 2010. no. 3. pp. 97–101.

8. Magarshak O.O., Kostinov M.P., Sergeeva T.V., Shavyrin A.A. Vaccine-preventable diseases in children with kidney disease. Manual for physicians. Moscow: 2000. 15 p.

9. Markova T.P. Clinical and immunological study and selection of patients with dysfunction of the immune system for reinforced vaccination, the level of specific antibodies / T.P. Markova, D.G. Chuvirov // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2003. Volume 7, no. 9. pp. 84–86.

10. Markova T.P. Strengthening postvaccination immunity in long and often ill children / T.P. Markova, M.E. Haryana // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2001. no. 1.

11. Protasov A.D. Analysis of antimicrobial chemotherapy in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the Samara region / A.D. Protasov, M.P. Kostinov, A.V. Zhestkov et al. // Proceedings of the 20 National Congress on Respiratory Diseases. Moscow. 2010. pp. 474–475.

12. Protasov A.D. Safety analysis of the combined use of vaccines against *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* type b and influenza in patients with COPD / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Proceedings of the Interregional Forum «Current issues of Allergy and Immunology – disciplinary problems» (27–30 September 2010, St. Petersburg). Russian Journal of Allergy. 2010. no. 5, no. 1. pp. 234–235.

13. Protasov A.D. Analysis of vaccination against *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* type b infection and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Samara region / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, E.A. Oskina, et al. // Proceedings of the 20 National Congress on Respiratory Diseases. Moscow. 2010. pp. 474–475.

14. Protasov A.D. Effect of vaccination against *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* type b infection and influenza to microbial landscape of sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Abstracts 12th International Congress IACMAC / ESCMID on antimicrobial therapy. 2010. Volume 12, no. 2, Appendix 1. pp. 43.

15. Protasov A.D. Effect of complex vaccination against Pneumococcal, *Haemophilus* type b infections and flu on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Proceedings of the 21 National Congress on Respiratory Diseases. Ufa. 2011. pp. 392.

16. Protasov A.D. Dynamics of indicators of functional tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease, three months after a comprehensive vaccination against *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* type b and influenza / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Bulletin of modern clinical medicine. 2010. Volume 3, Issue 3. pp. 35–39.

17. Protasov A.D. Immunological and clinical effects of the combined use of vaccines against Pneumococcal, *Haemophilus influenzae* type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease: summary of the thesis for the degree of candidate of medical sciences / A.D. Protasov. – Research Institute of Vaccines and Serums I.I. Mechnikov. Moscow. 2012. 28 p.

18. Protasov A.D. Immunological and clinical effects of the combined use of vaccines against Pneumococcal, *Haemophilus influenzae* type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Dis. for the degree of candidate of medical sciences / A.D. Protasov. – Research Institute of Vaccines and Serums I.I. Mechnikov. Moscow. 2012. 127 p.

19. Protasov A.D. Clinical and immunological aspects of the vaccination against viral and bacterial infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease (review) / A.D. Pro-

tasov // Postgraduate Journal of the Volga region. 2010. no. 3–4. pp. 229–235.

20. Protasov A.D. The clinical effect of complex vaccination against Pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.A. Ryzhov, M.P. Kostinov et al. // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 14 Abstracts of the International Congress IACMAC / ESCMID on antimicrobial therapy. 2012.

21. Protasov A.D. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, I.Y. Shanina // Kazan Medical Journal. 2010. no. 5, Volume 91. pp. 620–621.

22. Protasov A.D. Evaluation of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using questionnaires Hospital St George / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // Proceedings of the 18th Russian National Congress «Man and medicine». – Moscow. 2011. pp. 114.

23. Protasov A.D. Estimation of the spirometry test and a 6-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after 3 months of combined vaccination against Pneumococcus, H. influenzae type b and influenza / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Proceedings of the V National Congress of Physicians. Moscow. 2010. pp. 197.

24. Protasov A.D. Estimation of the spirometry test and a 6-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at 6 months after complete vaccination against Pneumococcus, H. influenzae type b and influenza / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, E.A. Ovchinnikova et al // Proceedings of the V National Congress of Physicians. Moscow. 2010. pp. 198.

25. Protasov A.D. Estimation of the respiratory function and six-minute walk test at 6 months after complete vaccination «Pneumo-23», «Hiberiks», «Grippol plus» in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Medical Almanac. – 2010, September. no. 3 (12). pp. 169–173.

26. Protasov A.D. Evaluation of the drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Samara region / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov et al. // Proceedings of the 20 National Congress on Respiratory Diseases. Moscow. 2010. pp. 475.

27. Protasov A.D. CAT test in the evaluation of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, I.Y. Shanina // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2010. Volume 6, no. 3. pp. 588–592.

28. Protasov A.D. CAT-test in the evaluation of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease with

use of vaccines «Pneumo-23», «Hiberiks», «Grippol plus» / A.D. Protasov // Postgraduate Reading 2010. Proceedings of the All-Russian Conference graduate «Young scientists – medicine». 2010. pp. 86–89.

29. Protasov A.D. The effect of a comprehensive vaccination against Pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, N.E. Lavrentieva et al. // Journal of Epidemiology and Microbiology, Immunobiology. 2011. no. 4. pp. 80–84.

30. Uchaikin V.F. Vaccine. The present and the future / Uchaikin V.F., Shamsheva O.V. Moscow: GEOTAR-MED. 2001. 400 p.

31. Uchaikin V.F. Guide on infectious diseases in children. – Moscow: GEOTAR-MED. 1998. 809 p.

32. Protasov A.D. Microbiological efficacy of combined use of drugs «Pneumo-23», «Hiberix», «Grippol plus» in patients with a chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // 4th Congress of European Microbiologists (FEMS 2011). – Geneva, Switzerland. 2011. pp. 229.

33. Protasov A.D. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against S. pneumoniae, H. influenzae and flu in patients with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // 8-th International Symposium on antimicrobial agents and resistance. (April 6-8, 2011 COEX, Korea). pp. 316.

34. Protasov A.D. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against S. pneumoniae, H. influenzae type B in patients with a COPD / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov, A.A. Ryzhov // Annual Congress of European Respiratory Society. – Amsterdam, Netherlands. – 2011. pp. 549.

Рецензенты:

Суздальцев А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Самара;

Косарев В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 10.09.2012.