

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (обзор литературы)

АНДРЕЙ ДМИТРИЕВИЧ ПРОТАСОВ, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8-927-744-41-26, e-mail: cross82@mail.ru

Реферат. В статье приведен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической бронхолегочной патологией (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма). В статье приведены микробиологические особенности хронической бронхолегочной патологии, данные литературы по комплексной вакцинации больных с хронической обструктивной болезнью легких против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа. Также приведены имеющиеся данные клинических исследований по применению полисахаридной и конъюгированной пневмококковых вакцин. В статье делается заключение о неизученных аспектах данной проблемы. Поставленные вопросы предстоит изучить автору данного обзора литературы, что, как предполагается, найдет свое применение в ведении больных с хронической бронхолегочной патологией, конкретизирует подготовку больных с терминальными стадиями заболевания к трансплантации легких путем научно обоснованного применения полисахаридной и конъюгированной пневмококковых вакцин.

Ключевые слова: вакцинация, пневмококковая инфекция, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, «Пневмо-23», «Превенар-13».

PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHO-PULMONARY DISEASE (LITERATURE REVIEW)

ANDREY D. PROTASOV

Abstract. The article provides an overview of domestic and foreign literature on pneumococcal vaccination in patients with chronic broncho-pulmonary diseases (chronic obstructive pulmonary disease, asthma). Microbiological features of chronic broncho-pulmonary disease, the literature on the complex vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease against pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infections and flu are given. We also present the available data from clinical trials of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines. The paper concludes on the unexplored aspects of the problem. The questions to be studied by the author of this review of literature that is supposed to find its use in the management of patients with chronic broncho-pulmonary pathology, specifies the preparation of patients with end-stage disease to lung transplantation through the use of evidence-based polysaccharide and conjugate pneumococcal vaccines.

Key words: vaccination, pneumococcal infection, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, «Pneumo-23», «Prevenar-13».

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет важнейшую медицинскую и социальную проблему. ХОБЛ лидирует по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и занимает четвертое место среди причин смерти [1—4].

В большинстве проведенных эпидемиологических исследований показано, что заболеваемость и смертность при ХОБЛ продолжают возрастать [5, 6]. В Российской Федерации, по данным ВОЗ, показатель смертности при ХОБЛ составляет 16,2 на 100 тыс. населения, что сравнимо с большинством европейских стран [7]. Несмотря на то что приведенные цифры требуют уточнения, социально-экономическая значимость этого заболевания не вызывает сомнений.

Бронхиальная астма (БА) является глобальной проблемой здравоохранения. В мире около 300 млн

больных БА. Данное заболевание наносит большой ущерб, связанный не только с затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности и менее активным участием больных в семейной жизни [8]. По данным эпидемиологических исследований, в России около 7 млн больных БА, из них зарегистрировано только 1,4 млн. Летальность от БА увеличивается с возрастом: у детей она составляет 1%, у взрослых 2—4% [9].

Микробиологические аспекты ХОБЛ

Обострения ХОБЛ являются основной причиной обращения больных за медицинской помощью. Частые обострения ассоциируются с более низким качеством жизни и худшим прогнозом заболевания. По современным представлениям, до 75—80% обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу.

В ранее опубликованных работах [10] доказано, что воспаление слизистой дыхательных путей и увеличение вязкости бронхиального секрета создают благоприятные условия для колонизации микроорганизмами. Следствием указанных процессов является угнетение факторов местной иммунной защиты слизистых оболочек и дальнейшее прогрессирование воспалительного процесса.

По данным российских исследователей, пневмококк намного опережает других возбудителей по частоте выявления при воспалительных заболеваниях органов дыхания.

Иммунитет при пневмококковой инфекции типоспецифичен. В ходе инфекционного процесса вырабатываются антитела ко всем пневмококковым антигенам, но наибольшую протективную роль играют антитела к капсульным антигенам. Полисахариды капсулы плохо метаболизируются и долго задерживаются в организме в случае их введения в качестве вакцины, что обеспечивает длительный антигенный стимул.

В качестве возбудителя инфекционного обострения ХОБЛ также выступает *H. influenzae* типа b. Это мелкие полиморфные неподвижные неспорообразующие грамотрицательные палочки, являющиеся факультативными анаэробами. Наличие капсулы имеет большое клиническое значение, так как она является основным фактором вирулентности. Большинство инвазивных инфекций вызывается штаммами *H. influenzae* типа b (Hib). *H. influenzae* оказывает влияние на больных ХОБЛ: угнетение мукоцилиарного клиренса, фагоцитарной активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, повреждение трахеобронхиального эпителия. В конечном итоге персистенция *H. influenzae* у больных ХОБЛ ведет к прогрессированию заболевания.

Особенностью лечения больных ХОБЛ является необходимость частого применения антибиотиков, что связано с нарастающей резистентностью патогенной микрофлоры. В мире наблюдается рост числа антибиотикорезистентных штаммов пневмококка. В России пенициллинрезистентность *S. pneumoniae*, по данным исследования ПеГАС-1 в 1999—2000 гг., составила 9% [11]. В этой связи актуальность применения вакцин против пневмококковой инфекции у больных ХОБЛ не вызывает сомнений.

Микробиологические аспекты бронхиальной астмы

По данным литературы, обострения БА могут быть обусловлены респираторной вирусной инфекцией. В то же время распространено мнение, что формирование БА в большей мере ассоциируется с семейным и персональным анамнезом атопии, чем с перенесенным респираторным вирусным заболеванием.

У здоровых взрослых людей респираторные вирусные инфекции также вызывают обструкцию преимущественно малых дыхательных путей и бронхиальную гиперреактивность, которые прослеживаются в течение недель после инфекции, а у больных БА они служат одной из основных причин обострения заболевания.

По данным И.В. Лукачева [12], 78,4% детей с бронхиальной астмой имеют полисенсibilизацию к бактериальным аллергенам, моносенсibilизация выявлена в 11,4% случаев. При этом наиболее

часто среди бактериальных аллергенов встречаются *S. pneumoniae* (42,3%), *H. influenzae* (39,7%), *K. pneumoniae* (38,4%), *S. aureus* (34,6%). Имеются доказательства связи между хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и тяжестью течения БА. Антигены микроорганизмов могут индуцировать образование IgE-антител, т.е. выступать в роли аллергенов. Микроорганизмы у больных БА оказывают двойное действие: с одной стороны, сенсibilизирующее, с другой стороны, бактериальная инфекция (в том числе *S. pneumoniae*) вызывает хроническое неспецифическое воспаление в бронхах, усиливая их гиперреактивность.

И.В. Лукачевым и соавт. [12—14] было установлено, что при однократном введении вакцины «Пневмо-23» у детей с БА увеличение содержания IgG-антител к антигенам вакцины сопровождается снижением уровня IgE-антител к *S. pneumoniae*, что свидетельствует о гипосенсibilизирующем действии данного препарата. Также применение бактериальной вакцины «Пневмо-23» у детей с бронхиальной астмой сопровождалось снижением тяжести течения основного заболевания и частоты присоединения ОРЗ в 1,5—2,5 раза.

А.А. Рыжовым и соавт. [15—18] установлено, что однократное введение вакцины «Пневмо-23» детям, больным хроническими воспалительными заболеваниями легких, в том числе бронхиальной астмой, способствует элиминации *S. pneumoniae* в 88% случаев, а в остальных случаях приводит к переходу ассоциации микробов в монокультуру.

Некоторые аспекты вакцинопрофилактики больных ХОБЛ и БА

Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний при ХОБЛ имеет два стратегических направления. Во-первых, вакцинация против респираторных инфекций, что является важным компонентом профилактики обострений и вторичных осложнений у больных с данной патологией. С этой целью применяют вакцины против гриппа, гемофильной инфекции типа b и пневмококковой инфекции [19]. Второе направление — это вакцинация и ревакцинация против бактериальных и вирусных инфекций в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

В последние годы в зарубежной и отечественной литературе появилось много работ, посвященных изучению влияния вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа на течение ХОБЛ.

На базе Самарского государственного медицинского университета было проведено исследование комплексного применения вакцин «Пневмо-23», «Хиберикс» и «Гриппол плюс» у больных с ХОБЛ [20, 21]. Было изучено влияние сочетанного применения вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа на микробный пейзаж мокроты у больных ХОБЛ в сравнении с невакцированными пациентами, проведена оценка безопасности и клинической эффективности.

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 [22—24].

На фоне комплексной вакцинации больных с ХОБЛ против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа через 12 мес 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 [25—27].

Несмотря на убедительные доказательства эффективности и безопасности комплексной вакцинации больных с ХОБЛ против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа, в стандарт ведения данной категории пациентов до сих пор входят только пневмококковая вакцина и вакцинация против гриппа [4]. Международным стандартом ведения больных БА является вакцинация только против гриппа [8]. Таким образом, в настоящее время с успехом применяются вакцины для профилактики респираторных инфекций у больных с бронхо-легочной патологией.

Вакцинация против пневмококковой инфекции

Пневмококковая инфекция у взрослых в возрасте 50 лет и старше ассоциируется со значительным ростом заболеваемости и смертности. В США ежегодно отмечается 25 000 смертей в данной возрастной группе, обусловленных пневмококковой инфекцией. Для профилактики пневмококковой инфекции, в том числе у больных с хронической бронхолегочной патологией, в Российской Федерации используется вакцина «Пневмо-23», а в последнее время стал доступен препарат «Превенар-13» [28].

Вакцина «Пневмо-23» («Санofi Пастер», Франция) состоит из очищенных капсулярных полисахаридных антигенов пневмококков 23 серотипов. При создании этой вакцины каждый полисахарид был экстрагирован отдельно и включен в конечный продукт. В каждой дозе вакцины содержится по 25 мкг полисахаридного антигена *S. pneumoniae* каждого из 23 серотипов (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9V, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), консервант — фенол до 1,25 мг, изотонический буферный раствор до 0,5 мл [29].

Вакцина «Превенар-13» (Wyeth Pharmaceuticals Inc., США) представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F), индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате. В состав вакцины входит по 2,2 мкг полисахаридов всех перечисленных серотипов, за исключением полисахарида серотипа 6B, количество которого составляет 4,4 мкг. Указанные полисахариды конъюгированы с ~32 мкг белка-носителя CRM₁₉₇. Вспомогательные вещества: алюминия фосфат — 0,5 мг, натрия хлорид — 4,25 мг,

янтарная кислота — 0,295 мг, полисорбат 80 — 0,1 мг, вода для инъекций — до 0,5 мл [30].

Принципиальным отличием вакцины «Превенар-13» от препарата «Пневмо-23» является ее конъюгированный характер. Технология конъюгирования полисахарида с дифтерийным белком CRM₁₉₇ обеспечивает принципиально иной механизм действия такой вакцины. Механизм действия 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины направлен на активацию В-лимфоцитов с последующим образованием плазматических клеток и синтезом специфических антител. Конъюгированная пневмококковая вакцина «Превенар-13», помимо активации В-лимфоцитов и синтеза специфических антител, также способствует активации Т-лимфоцитов и формированию иммунологической памяти, что было показано на здоровых добровольцах, но не на пациентах с хронической бронхолегочной патологией [31].

Первоначально вакцина «Превенар-13» была разработана для применения в педиатрической практике у детей в возрасте от 6 нед до 5 лет, однако впоследствии были проведены клинические испытания с участием взрослых в возрастной группе от 18 до 49 лет и старше 50 лет. Таким образом, в настоящее время для вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции в Российской Федерации имеется два препарата: полисахаридная 23-валентная вакцина «Пневмо-23» и конъюгированный 13-валентный препарат «Превенар-13».

Совещательный комитет Центров по контролю и профилактике заболеваний США опубликовал в октябрьском номере журнала *Morbidity and Mortality Weekly Report* рекомендации по использованию 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины («Превенар-13», компания Wyeth Pharmaceuticals Inc.) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у взрослых иммунокомпрометированных пациентов.

Новые рекомендации по вакцинации лиц, ранее не привитых пневмококковой вакциной, включают следующие положения:

- Взрослые иммунокомпрометированные пациенты в возрасте ≥19 лет, лица с анатомической или функциональной аспленией, ликворными шунтами или кохлеарными имплантами, которые не были ранее привиты «Превенар-13» или «Пневмо-23», должны быть вакцинированы первоначально однократно «Превенар-13», а затем, по меньшей мере, через 8 нед — «Пневмо-23».

- Введение последующих доз вакцины «Пневмо-23» должно согласовываться с текущими рекомендациями по вакцинации взрослых пациентов, относящимися к группам высокого риска развития инвазивных пневмококковых инфекций. Так, введение второй дозы «Пневмо-23» рекомендуется спустя 5 лет после первичной вакцинации у лиц в возрасте 19—64 лет с анатомической или функциональной аспленией и у иммунокомпрометированных пациентов.

Рекомендации, касающиеся пациентов, которым ранее вводилась «Пневмо-23», включают следующие положения:

- Взрослые иммунокомпрометированные пациенты в возрасте ≥19 лет, лица с анатомической или функциональной аспленией, ликворными шунтами или

кохлеарными имплантатами, которым ранее вводилась «Пневмо-23» (≥ 1 дозы), должны быть вакцинированы «Превенар-13» спустя ≥ 1 год после последней введенной дозы «Пневмо-23».

• Пациентам, которым требуется введение дополнительных доз «Пневмо-23», первая бустерная доза должна быть введена не ранее 8 нед после вакцинации с использованием «Превенар-13» и, по меньшей мере, 5 лет спустя после последней дозы «Пневмо-23» [32].

В данных рекомендациях отсутствуют указания по использованию вышеуказанных вакцин у больных с хронической бронхолегочной патологией (ХОБЛ, БА).

Регистрация «Превенар-13» была основана на исследованиях иммуногенности, в которых сравнивались уровни выработки антител в ответ на вакцинацию «Превенар-13» и зарегистрированной полисахаридной 23-валентной вакциной.

В двух рандомизированных многоцентровых исследованиях иммуногенности, проведенных в США и Европе, взрослые старше 50 лет были привиты «Превенар-13» или «Пневмо-23». Функциональный антителы ответ определяли через месяц после вакцинации методом определения опсонофаготирующей активности (ОПА). У привитых взрослых 60—64 лет «Превенар-13» вызывал выработку антител к 12 общим серотипам в равной степени или выше по сравнению с «Пневмо-23». Также отмечался высокий антителы ответ на серотип 6А (уникальный для «Превенар-13»).

Уровень ОПА антител после вакцинации «Превенар-13» у лиц 50—59 лет был не ниже, чем у 60—64-летних, ко всем 13 серотипам. У лиц старше 70 лет, привитых «Пневмо-23» не менее чем за 5 лет до включения в исследование, уровень ОПА антител после вакцинации «Превенар-13» был равным или выше, чем после «Пневмо-23», по общим 12 серотипам [33].

Безопасность «Превенар-13» оценивалась более чем у 6 000 привитых, как ранее не получавших вакцинацию «Пневмо-23», так и привитых «Пневмо-23» в анамнезе. Общая частота серьезных нежелательных явлений в течение месяца после вакцинации «Превенар-13» или «Пневмо-23» составляла 0,2—1,7%. В последующие 5 мес после вакцинации частота нежелательных явлений регистрировалась у 1,2—5,8%, привитых «Превенар-13», и у 2,4—5,5%, вакцинированных «Пневмо-23». Частота нежелательных явлений была одинаковой в группе, ранее не привитых против пневмококковой инфекции, и в группе, привитых «Пневмо-23» до включения в исследование.

На основании данных представленных клинических исследований вакцина «Превенар-13» была зарегистрирована для применения у взрослых лиц старше 50 лет в странах Европейского союза (ЕМЕА) в ноябре 2011 г., в США (FDA) в январе 2012 г., также «Превенар-13» зарегистрирован для применения у взрослых лиц в Мексике, Колумбии, Уругвае, России.

Выводы.

Анализ материалов отечественной и зарубежной литературы показывает, что хроническая бронхолегочная патология (ХОБЛ и БА) относится к группе социально значимых заболеваний. По данным академика РАМН А.Г. Чучалина, важную роль при ведении

пациентов с ХОБЛ занимает первичная профилактика, в понятие которой включается отказ от курения и вакцинопрофилактика.

Из представленных данных можно сделать вывод о преобладании работ, посвященных оценке клинической эффективности вакцинации против пневмококка и гриппа у больных с ХОБЛ, комплексном лечении и применении вакцин против гриппа, пневмококка и гемофильной инфекции типа b, а также безопасности сочетанного применения вакцинных препаратов у данной категории больных. Однако данные работы посвящены использованию 23-валентной пневмококковой вакцины.

В литературе и отчетах клинических исследований преобладают работы, посвященные применению 23-валентной полисахаридной и 13-валентной конъюгированной пневмококковых вакцин у здоровых добровольцев. Имеются единичные работы по использованию данных вакцинных препаратов у больных с бронхиальной астмой, в которых оценивалась их безопасность и иммуногенность.

В литературе отсутствуют работы, посвященные вопросам вакцинопрофилактики и вакцинотерапии пневмококковой инфекции у больных с хронической бронхолегочной патологией (ХОБЛ, БА) с использованием вакцин «Пневмо-23» и «Превенар-13». А именно не разработана оптимальная схема применения вакцинных препаратов у данной категории больных (моновакцинация «Пневмо-23», моновакцинация «Превенар-13», последовательная вакцинация «Пневмо-23»/«Превенар-13», последовательная вакцинация «Превенар-13»/«Пневмо-23»).

Также не изучен клинический, микробиологический, иммунологический эффекты при применении различных схем вакцинации у данной категории больных, не дана оценка качества жизни пациентов на фоне вакцинации. Важным моментом является изучение формирования иммунологической памяти у больных с хронической бронхолегочной патологией при вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием вакцин с принципиально разным механизмом действия. В отечественной и зарубежной литературе такие работы отсутствуют.

В настоящее время автором обзора проводится исследовательская работа, посвященная изучению этих нерешенных проблем. Предполагается, что полученные результаты позволят оптимизировать ведение больных с хронической бронхолегочной патологией, а также разработать научно обоснованную схему применения вакцин против пневмококковой инфекции у больных с терминальными стадиями заболевания, готовящихся к трансплантации легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 104—116.
2. Величковский, Б.Т. О путях «сбережения народа» и роли болезней органов дыхания в решении этой проблемы / Б.Т. Величковский // Пульмонология. — 2007. — № 3. — С. 5—9.
3. American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung // Eur. Respir. J. — 2005. — № 26. — P. 720—735.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. — National Institutes of Health, 2011.

5. Айсанов, З.Р. Результаты исследования TORCH: новая эпоха в терапии ХОБЛ / З.Р. Айсанов // Пульмонология. — 2007. — № 5. — С.88—93.
6. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / А.Г. Чучалин. — М.: Издат. дом «Атмосфера», 2008. — 568 с.
7. Шмелев, Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е.И. Шмелев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С.5—10.
8. Global initiative for asthma. — National Institutes of Health, 2011.
9. Хаитов, Р.М. Аллергология и иммунология: Национальное руководство / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. — М.: Издат. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009. — 656 с.
10. Хаитов, Р.М. Роль респираторных вирусов в течении хронических обструктивных заболеваний респираторного тракта / Р.М. Хаитов, В.С. Акимов // Российский респираторный журнал. — 2005. — № 6. — С.65—69.
11. Козлов, Р.С. Антимикробная резистентность *S. pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1) / Р.С. Козлов, О.И. Кречикова, О.В. Сивая // Клиническая микробная и антимикробная химиотерапия. — 2002. — № 4. — С.267—277.
12. Лукачев, И.В. Специфический IgG-, IgE-ответ и течение бронхиальной астмы у детей в процессе вакцинации препаратами «Пневмо-23» и «Акт-Хиб»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Лукачев. — М.: ФГБУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова» РАМН, 2004. — 24 с.
13. Лукачев, И.В. Динамика уровня специфических IgE-АТ при иммунизации препаратами «Пневмо-23» и «Акт-Хиб» детей с бронхиальной астмой / И.В. Лукачев, М.П. Костинов, С.Н. Жирова, С.В. Шабалина // Материалы VII Всерос. форума «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». — СПб., 2003. — Т. 5. — С.234.
14. Лукачев, И.В. Уровень специфических IgE-АТ к бактериальным аллергенам и клиническая картина бронхиальной астмы у детей, иммунизированных препаратами «Пневмо-23», «Акт-Хиб» и «ВП 4» / И.В. Лукачев, М.П. Костинов, С.Н. Жирова [и др.] // Актуальные вопросы вакциносывороточного дела в XXI веке: материалы Всерос. науч. конф. — Пермь, 2003. — С.96—97.
15. Рыжов, А.А. Вакцины «Пневмо-23» и «Акт-Хиб» в профилактике и лечении хронических заболеваний легких у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Рыжов. — М.: ФГБУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова» РАМН, 2004. — 22 с.
16. Рыжов, А.А. Бактериальные вакцины «Пневмо-23» и «Акт-Хиб» в профилактике хронических бронхолегочных заболеваний у детей / А.А. Рыжов, М.П. Костинов, И.К. Волков [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2002. — № 1. — С.167.
17. Рыжов, А.А. Применение вакцины «Пневмо-23» при хронических обструктивных бронхолегочных заболеваниях у детей / А.А. Рыжов, М.П. Костинов, И.К. Волков, Л.К. Катосова // Медицинская иммунология. — 2002. — Т. 4, № 2. — С.254.
18. Костинов, М.П. Новый способ продления ремиссии у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких / М.П. Костинов, Л.К. Катосова, А.А. Рыжов [и др.] // Вопросы современной педиатрии (материалы IX конгресса педиатров России). — М., 2004. — Т. 3, прил. 1. — С.217—218.
19. Протасов, А.Д. 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.
20. 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. — Т. 91, № 5. — С.620—621.
21. 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. — Т. 6, № 3. — С.588—592.
22. 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.
23. 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 // 8th International Symposium on antimicrobial agents and resistance. (April 6-8, 2011 COEX, Korea). — P.316.
24. 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.
25. Протасов, А.Д. 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. Костинов [и др.] // Медицинский альманах. — 2010. — № 3(12). — С.169—173.
26. 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 / А.Д. Протасов. — М.: ФГБУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова» РАМН, 2012. — 28 с.
27. 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. ... канд. мед. наук / А.Д. Протасов. — М.: ФГБУ «НИИ ВС им. И.И. Мечникова» РАМН, 2012. — 127 с.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report. Emerging Infections Program Network. Streptococcus pneumonia. — 2009. —URL: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveys/spneu09.pdf>
29. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. — 2008. — Vol. 83. — P.373—384.
30. Prevenar 13 Fachinformation, Stand Oktober, 2011.
31. Weinberger, B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons / B. Weinberger, D. Herndler-Brandstetter, A. Schwanninger [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46. — P.1078—1084.
32. Morbidity and Mortality // Weekly Report. — 2012. — Vol. 61. — P.816—819.
33. Lazarus, R. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults / R. Lazarus, E. Clutterbuck, L.M. Yu [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 52(6). — P.736—742.

REFERENCES

1. Avdeev, S.N. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih kak sistemnoe zabolevanie / S.N. Avdeev // Pul'monologiya. — 2007. — № 2. — С.104—116.
2. Velichkovskii, B.T. O putyah «sbrezeniya naroda» i roli boleznii organov dyhaniya v reshenii etoi problemy /

- B.T. Velichkovskii // Pul'monologiya. — 2007. — № 3. — S.5—9.
3. American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung // Eur. Respir. J. — 2005. — № 26. — P.720—735.
 4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. — National Institutes of Health, 2011.
 5. Aisanov, Z.R. Rezul'taty issledovaniya TORCH: novaya epoha v terapii HOBL / Z.R. Aisanov // Pul'monologiya. — 2007. — № 5. — S.88—93.
 6. Chuchalin, A.G. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih: monografiya / A.G. Chuchalin. — M.: Izdat. dom «Atmosfera», 2008. — 568 s.
 7. Shmelev, E.I. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih i soputstvuyushchie zabolevaniya / E.I. Shmelev // Pul'monologiya. — 2007. — № 2. — S.5—10.
 8. Global initiative for asthma. — National Institutes of Health, 2011.
 9. Haitov, R.M. Allergologiya i immunologiya: Nacional'noe rukovodstvo / R.M. Haitov, N.I. Il'ina. — M.: Izdat. gruppa «GEOTAR-Media», 2009. — 656 s.
 10. Haitov, R.M. Rol' respiratornykh virusov v techenii hronicheskikh obstruktivnykh zabolevaniy respiratornogo trakta / R.M. Haitov, V.S. Akimov // Rossiiskii respiratornyi zhurnal. — 2005. — № 6. — S.65—69.
 11. Kozlov, R.S. Antimikrobnaya rezistentnost' S. pneumoniae v Rossii: rezul'taty prospektivnogo mnogocentrovogo issledovaniya (faza A proekta PeGAS-1) / R.S. Kozlov, O.I. Krechikova, O.V. Sivaya // Klinicheskaya mikrobnaya i antimikrobnaya himioterapiya. — 2002. — № 4. — S.267—277.
 12. Lukachev, I.V. Specificheskii IgG-, IgE-otvet i techenie bronhial'noi astmy u detei v processe vakcinacii preparatami «Pnevmo-23» i «Akt-Hib»: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / I.V. Lukachev. — M.: FGBU «NII VS im. I.I. Mechnikova» RAMN, 2004. — 24 s.
 13. Lukachev, I.V. Dinamika urovnya specificheskikh IgE-AT pri immunizacii preparatami «Pnevmo-23» i «Akt-Hib» detei s bronhial'noi astmoi / I.V. Lukachev, M.P. Kostinov, S.N. Zhirona, S.V. Shabalina // Materialy VII Vseros. foruma «Dni immunologii v Sankt-Peterburge». — SPb., 2003. — T. 5. — S.234.
 14. Lukachev, I.V. Uroven' specificheskikh IgE-AT k bakterial'nym allergenam i klinicheskaya kartina bronhial'noi astmy u detei, immunizirovannykh preparatami «Pnevmo-23», «Akt-Hib» i «VP 4» / I.V. Lukachev, M.P. Kostinov, S.N. Zhirona [i dr.] // Aktual'nye voprosy vakcinno-syvorotochnogo dela v HHI veke: materialy Vseros. nauch. konf. — Perm', 2003. — S.96—97.
 15. Ryzhov, A.A. Vakciny «Pnevmo-23» i «Akt-Hib» v profilaktike i lechenii hronicheskikh zabolevaniy legkih u detei: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / A.A. Ryzhov. — M.: FGBU «NII VS im. I.I. Mechnikova» RAMN, 2004. — 22 s.
 16. Ryzhov, A.A. Bakterial'nye vakciny «Pnevmo-23» i «Akt-Hib» v profilaktike hronicheskikh bronholegochnykh zabolevaniy u detei / A.A. Ryzhov, M.P. Kostinov, I.K. Volkov [i dr.] // Dal'nevostochnyi zhurnal infekcionnoi patologii. — 2002. — № 1. — S.167.
 17. Ryzhov, A.A. Primenenie vakciny «Pnevmo-23» pri hronicheskikh obstruktivnykh bronholegochnykh zabolevaniyakh u detei / A.A. Ryzhov, M.P. Kostinov, I.K. Volkov, L.K. Katosova // Medicinskaya immunologiya. — 2002. — T. 4, № 2. — S.254.
 18. Kostinov, M.P. Novyi sposob prodleniya remissii u detei s hronicheskimi vospalitel'nymi zabolevaniyami legkih / M.P. Kostinov, L.K. Katosova, A.A. Ryzhov [i dr.] // Voprosy sovremennoi pediatrii (materialy IX kongressa pediatrov Rossii). — M., 2004. — T. 3, pril. 1. — S.217—218.
 19. Protasov, A.D. Effekt kompleksnoi vakcinacii protiv pnevmokokkovoi, gemofil'noi tipa b infekcii i gripa u pacientov s hronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkih / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, N.E. Lavrent'eva [i dr.] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. — 2011. — № 4. — S.80—84.
 20. Protasov, A.D. Ocenka kachestva zhizni u pacientov s hronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkih / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, I.Yu. Shanina // Kazanskiy medicinskiy zhurnal. — 2010. — T. 91, № 5. — S.620—621.
 21. Protasov, A.D. SAT-test v ocenke pokazatelei kachestva zhizni u pacientov s hronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkih / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, I.Yu. Shanina // Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal. — 2010. — T. 6, № 3. — S.588—592.
 22. 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.
 23. 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 // 8th International Symposium on antimicrobial agents and resistance. (April 6-8, 2011 COEX, Korea). — P.316.
 24. 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.
 25. Protasov, A.D. Ocenka pokazatelei funktsii vneshnego dyhaniya i testa s shestiminutnoi hod'boi cherez 6 mesyacev posle kompleksnoi vakcinacii «Pnevmo-23», «Hiberiks», «Grippol plus» u pacientov s hronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkih / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov [i dr.] // Medicinskiy al'manah. — 2010. — № 3(12). — S.169—173.
 26. Protasov, A.D. Immunologicheskii i klinicheskii efekty sochetannogo primeneniya vakcin protiv pnevmokokkovoi, gemofil'noi tipa b infekcii i gripa u bol'nykh s hronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkih: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / A.D. Protasov. — M.: FGBU «NII VS im. I.I. Mechnikova» RAMN, 2012. — 28 s.
 27. Protasov, A.D. Immunologicheskii i klinicheskii efekty sochetannogo primeneniya vakcin protiv pnevmokokkovoi, gemofil'noi tipa b infekcii i gripa u bol'nykh s hronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkih: dis. ... kand. med. nauk / A.D. Protasov. — M.: FGBU «NII VS im. I.I. Mechnikova» RAMN, 2012. — 127 s.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report. Emerging Infections Program Network. Streptococcus pneumoniae. — 2009. — URL: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu09.pdf>
 29. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. — 2008. — Vol. 83. — P.373—384.
 30. Prevenar 13 Fachinformation, Stand Oktober, 2011.
 31. Weinberger, B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons / B. Weinberger, D. Herndler-Brandstetter, A. Schwanninger [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46. — P.1078—1084.
 32. Morbidity and Mortality // Weekly Report. — 2012. — Vol. 61. — P.816—819.
 33. Lazarus, R. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults / R. Lazarus, E. Clutterbuck, L.M. Yu [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 52(6). — P.736—742.