

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-93-99>

## Пневмококковая вакцинация у взрослых с бронхолегочной патологией: от профилактики до лечения

А. М. Костинов<sup>1</sup>, А. А. Тарасова<sup>2</sup>, К. В. Машилов\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

### Резюме

**Актуальность.** Внебольничная пневмония и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сегодня во всех отношениях остаются серьезной проблемой здравоохранения. **Цель.** Обобщение исследований отечественных авторов по изучению влияния пневмококковой полисахаридной вакцины на различные звенья иммунной системы и их взаимосвязи с клиническим течением заболевания у пациентов с ХОБЛ и внебольничной пневмонией. Мы также считаем необходимым обсудить возможные механизмы терапевтических эффектов после введения моновакцины против *S. pneumoniae*, а также при ее сочетании с вакцинами против гемофильной типа *b* инфекции и эффективность различных схем вакцинации, в том числе комплексной. **Выводы.** Приводятся убедительные аргументы, доказывающие, что введение вакцин против респираторных инфекций может иметь не только профилактическое значение, но и терапевтическое действие, сопровождающееся транзиторным восстановлением параметров иммунной системы, а также сокращением обсемененности или элиминацией *S. pneumoniae* у пациентов с хронической патологией бронхолегочной системы.

**Ключевые слова:** пневмококковая вакцина, вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией, Т-клетки, цитокины, фагоцитоз, *S. pneumoniae*, поствакцинальные антитела

Конфликт интересов не заявлен

**Для цитирования:** Костинов А. М., Тарасова А. А., Машилов К. В. Пневмококковая вакцинация у взрослых с бронхолегочной патологией: от профилактики до лечения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(3):93-99. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-93-99>

### Pneumococcal Vaccine in Adults with Bronchopulmonary Pathology: from Prevention to Treatment

AM Kostinov<sup>1</sup>, AA Tarasova<sup>2</sup>, KV Mashilov\*\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russia

<sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod Russia

### Abstract

**Relevance.** Community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remain a serious public health problem in all respects today. **Aims.** To summarize the studies of domestic authors on the study of the effect of pneumococcal polysaccharide vaccine on various parts of the immune system and their relationship with the clinical course of the disease in patients with COPD and community-acquired pneumonia. We also consider it necessary to discuss the possible mechanisms of therapeutic effects after the introduction of a monovaccine against *S. pneumoniae*, as well as when it is combined with vaccines against *Haemophilus influenzae* type *b* infection, and the effectiveness of various vaccination regimens, including complex ones. **Conclusions.** Convincing arguments are presented proving that the introduction of vaccines against respiratory infections can have not only a preventive value, but also a therapeutic effect, accompanied by a transient restoration of the immune system parameters, as well as a reduction in the contamination or elimination of *S. pneumoniae* in patients with chronic pathology of the bronchopulmonary system.

**Keywords:** pneumococcal vaccine, vaccination of adults with bronchopulmonary pathology, T cells, cytokines, phagocytosis, *S. pneumoniae*, post-vaccination antibodies

Конфликт интересов не заявлен.

**For citation:** Kostinov AM, Tarasova AA, Mashilov KV. Pneumococcal vaccine in adults with bronchopulmonary pathology: from prevention to treatment. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):93-99 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-93-99>

\* Для переписки: Машилов Кирилл Вадимович, к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммуноотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@yandex.ru. ©Костинов А. М. и др.

\*\* For correspondence: Mashilov Kirill V., Cand. Sci. (Med.) Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 5a, Small Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@yandex.ru. ©Kostinov AM, et al.

Патология дыхательных путей наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями является одной из проблем здравоохранения во всем мире. К основным тенденциям патоморфоза современной респираторной патологии следует отнести учащение рецидивирования, хронизации и развития бронхообструкции. По мнению одних авторов, основным фактором, влияющим на развитие острого или обострения хронического воспалительного заболевания дыхательных путей, является снижение иммунологической реактивности организма, по мнению других – имеет значение и степень бактериальной обсемененности [1–3]. Общеизвестно, что *S. pneumoniae* – наиболее частый этиологический агент внебольничной пневмонии (ВП) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и способен вызвать заболевание не только у иммунокомпromетированных лиц, но и у людей с нормально функционирующей иммунной системой. Иммунные нарушения при ВП сопровождаются уменьшением количества CD3<sup>+</sup>-клеток за счет угнетения популяции CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и снижением показателей фагоцитарной активности нейтрофилов. В то же время значительно повышается содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и IgG и IgE. В дебюте заболевания возрастает концентрация интерлейкина-4 (ИЛ-4), которая приближается к максимуму в периоде разгара болезни и снижается на 20–30 день. В течение всего периода заболевания ВП уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови остается высоким. В периоде выздоровления сохраняются нарушения клеточного звена иммунитета, высокий уровень общего IgE при сниженной концентрации сывороточного IgA.

У пациентов с ХОБЛ в стадии обострения выявлен дисбаланс в системе клеточного и гуморального иммунитета, характеризующийся дефицитом CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, уменьшением фагоцитарного числа и суммарного эффекта фагоцитоза, повышением уровней IgG и IgE, ЦИК по сравнению со здоровыми донорами [4–6]. Кроме того, отмечается увеличенный уровень ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови. Но при выраженном воспалении в дыхательных путях в случае высокой антигенной нагрузки в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) происходит снижение содержания ИЛ-4, угнетается местная и системная секреция ФНО- $\alpha$ . В периоде ремиссии также сохраняется недостаточность CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов и увеличение общего IgE [4–6].

При включении в комплексную терапию иммуностропных средств, например, препарата азоксимера бромида, происходит коррекция иммунных нарушений: у пациентов с ВП в большей степени повышаются показатели фагоцитоза, при ХОБЛ – количество CD4<sup>+</sup>-, CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов со снижением уровня воспалительных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-6), ФНО- $\alpha$  [7–11].

В отличие от иммунокорректирующей терапии, которая назначается в стадии обострения ХОБЛ и разгара ВП, профилактику пневмококковой инфекции у больных ХОБЛ разрешается проводить в стадии ремиссии и пациентам после перенесенной ВП. Как известно, существует более 92 серовариантов пневмококка, но протективный уровень антител (АТ) к одному серотипу не предохраняет от инфекции, вызванной другим штаммом пневмококка. Поэтому важным элементом ведения таких больных является иммунопрофилактика пневмококковой инфекции, которая показана реконвалесцентам ВП с целью предупреждения повторных случаев заболевания и последующей хронизации, а у больных ХОБЛ – для деконтаминации и эрадикации патологически значимого агента [12–15].

Исследование исходных уровней специфических АТ у реконвалесцентов ВП показало высокое содержание IgM к серотипам 3, 9N и IgG антител к серотипам 9N и 23F. У больных ХОБЛ до вакцинации наблюдалось лишь повышение уровня IgG к серотипу 9N в сравнении с группой здоровых доноров [16–22]. Можно предположить, что выявленные серотипы *S. pneumoniae* представляют этиологически значимые серотипы пневмококка в обследованных группах, проживающих в конкретном регионе. После вакцинации этих пациентов анализ уровня специфических IgG к смеси полисахаридов, входящих в состав 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23), через 1 и 6 месяцев в наблюдаемых группах больных показал более выраженный ответ через 1 месяц. Через 6 месяцев наблюдался прирост уровня IgG ко всем рассматриваемым в исследовании серотипам (3, 6B, 9N, 23F) пневмококка как у лиц с ХОБЛ, так и реконвалесцентов ВП.

Следует отметить, что при вакцинации группы детей с бронхиальной астмой препаратом ППВ23 достоверный прирост уровня специфических антител ко всем исследуемым серотипам пневмококка отметили уже через месяц [23–29]. При этом отмечаемое у этих пациентов повышение общего числа Т-лимфоцитов за счет увеличения CD4<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup>-клеток в большей степени, нежели в группе здоровых доноров, можно объяснить неспецифическим иммуномодулирующим действием вакцины. В группах пациентов с ХОБЛ и ВП изменения в показателях клеточного звена иммунной защиты после вакцинации были однонаправленными. В большей степени повышение уровня IgM и IgA установлено в группе пациентов с ХОБЛ. Доказательством отсутствия алергизирующих свойств ППВ23 явилось снижение уровня IgE через месяц после вакцинации у больных обеих групп, что было расценено как благоприятный признак, особенно для группы больных ХОБЛ. Различием между группами пациентов явилось повышение фагоцитарного индекса и показателя завершенности фагоцитоза только в группе больных ХОБЛ через месяц после вакцинации. Повышения уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4 через

месяц после вакцинации не выявлено, что также объясняется благоприятным влиянием вакцинации на воспалительный процесс, особенно в группе больных ХОБЛ. Таким образом, подтверждается мнение ряда авторов, которые исследовали поствакцинальный иммунный статус и отметили иммуномодулирующее действие некоторых вакцин [30–37].

Анализ результатов бактериологического исследования мокроты у привитых больных ХОБЛ до вакцинации и через месяц после ее проведения показал, что *S. pneumoniae* выявляли не более чем в 47,1% случаев, тогда как до вакцинации этот микроорганизм высевали у всех больных. Рост количества колоний *S. pneumoniae* в 1 мл снизился с  $10^6 (6,24 \pm 0,02)$  до  $10^4 (4,25 \pm 0,02)$ .

Отмечено, что после введения ППВ23 у больных с ХОБЛ увеличивается период ремиссии, а частота и тяжесть обострений этого заболевания уменьшаются почти в два раза по сравнению с довакцинальным периодом. Выявлено, что у привитых больных реже развивались вторичные респираторные инфекции и бактериальные осложнения.

Клинические наблюдения за вакцинированными против пневмококковой инфекции больными с ХОБЛ и бронхиальной астмой, проживающими в различных регионах РФ, указывают на значительные улучшения в течении основного заболевания, с наиболее ощутимым эффектом у жителей сельской местности и мужчин [38,39].

Таким образом, отмечена хорошая клинико-иммунологическая эффективность проведенной вакцинации ППВ23, что согласуется с мнением исследователей, которые имели опыт применения этой вакцины у пациентов с различными нарушениями в состоянии здоровья [40,41].

Следует отметить, что следующими по значимости после *S. pneumoniae* возбудителями обострений у больных с ХОБЛ являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Реже выявляются *P. aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae* [1]. Вирус гриппа вызывает обострение ХОБЛ как самостоятельно, так и способствуя присоединению патогенной бактериальной флоры. Эрадикация бактериальных возбудителей у больных с ХОБЛ ассоциируется с уменьшением частоты обострений, увеличением длительности периода ремиссии и снижением темпов прогрессирования бронхиальной обструкции.

Впервые проведенное исследование метода одномоментной сочетанной вакцинации против гемофильной типа b (Хиберикс), пневмококковой (ППВ23) инфекций гриппа (Гриппол плюс) у больных с ХОБЛ показало, что эта схема так же безопасна, как и моновакцинация указанными препаратами [48–52]. Проведенное исследование выявило, что после сочетанной вакцинации у пациентов с ХОБЛ количество обострений снизилось в 3,7 раза, с  $2,54 \pm 0,25$  до  $0,69 \pm 0,16$  случаев в год ( $p < 0,001$ ); количество курсов антимикробной

химиотерапии уменьшилось в 4,3 раза, с  $2,31 \pm 0,26$  до  $0,54 \pm 0,15$  случаев в год ( $p < 0,001$ ).

При вакцинации препаратом ППВ23 у пациентов с ХОБЛ отмечено снижение частоты обострений через 18 месяцев в 2,2 раза, уменьшение длительности обострений через 12 месяцев – в 1,8 раза по сравнению с группой контроля [53]. Также у пациентов с ХОБЛ, привитых ППВ23, в течении 12 месяцев после вакцинации отмечена меньшая частота обострений заболевания ( $0,69 \pm 0,16$  против  $2,2 \pm 0,15$  в группе непривитых;  $p < 0,001$ ) и снижение количества курсов антимикробной терапии (соответственно  $0,54 \pm 0,15$  и  $1,83 \pm 0,15$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом, комплексная вакцинация больных с ХОБЛ является клинически более эффективной по сравнению с моновакцинацией ППВ23.

Также была изучена динамика показателей функциональных тестов у пациентов с ХОБЛ. Оказалось, что сочетанная вакцинация приводила к сохранению через 6 мес более высоких показателей форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ) по сравнению с непривитыми пациентами. Через 12 месяцев у привитых больных с ХОБЛ сохранялись не только более высокие показатели объема  $ОФВ_1$ , но и значения абсолютных и относительных показателей теста с 6-минутной ходьбой и индекса Тиффно. Можно предположить, что у больных с ХОБЛ через 6 месяцев после комплексной вакцинации выявляется феномен, связанный с ослаблением хронического воспалительного процесса, индуцированного инфекцией.

Следующим положительным моментом у привитых пациентов с ХОБЛ явился лечебно-профилактический эффект вакцинации, позволяющий защитить организм больного от инфицирования определенными микроорганизмами, либо возможность их эрадикации в случае наличия в организме до иммунизации. Данный эффект проявился в том, что через 3 месяца после введения ППВ23 доля пациентов, выделяющих с мокротой *S. pneumoniae*, значительно уменьшилась – с  $80,6 \pm 7,1\%$  (до вакцинации) до  $41,9 \pm 8,8\%$  (после вакцинации) ( $p < 0,01$ ). При этом у 48% пациентов произошла полная и стойкая элиминация пневмококка из мокроты. Этот эффект вакцинации сохранялся и спустя 6 месяцев от начала исследования. Доля пациентов, выделяющих с мокротой *S. pneumoniae*, в группе вакцинированных больных оставалась достоверно меньше по сравнению с довакцинальными показателями –  $35,5 \pm 8,6\%$  против  $80,6 \pm 7,1\%$  ( $p < 0,001$ ). В группе вакцинированных пациентов с ХОБЛ у 56% больных произошла элиминация пневмококка из мокроты. Спустя год число больных с ХОБЛ, выделяющих пневмококк и гемофильную палочку с мокротой, среди больных после сочетанной вакцинации оставалось ниже, чем среди невакцинированных пациентов. При сочетанной иммунизации больных с ХОБЛ была выявлена возможность предотвращения инфицирования *S. pneumoniae*

и *H. influenzae* в случае их изначального отсутствия в мокроте, но по отношению к *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *M. odoratus*, *S. spp.* такой эффект не наблюдался. Полученные данные свидетельствуют не только о профилактическом эффекте предложенной комплексной вакцинации, но также и о её выраженном терапевтическом воздействии.

По данным других авторов, после вакцинации только ППВ23 выявлено уменьшение на 52,9% встречаемости *S. pneumoniae* в мокроте у больных ХОБЛ [5]. В случае комплексной иммунизации встречаемость пневмококка в мокроте у больных с ХОБЛ снижалась через 3 месяца на 48%, через 6 месяцев – на 56%, через 1 год после вакцинации – на 88%. Полученные результаты свидетельствуют о значительном повышении эффекта комплексного применения изучаемых вакцин, что, вероятно, связано с их адьювантным действием.

Одним из важнейших показателей эффективности проведенной вакцинации является показатель прироста уровня поствакцинальных IgG. Через 12 месяцев после вакцинации у больных со 2-й стадией ХОБЛ уровень IgG к смеси полисахаридов ППВ23 увеличился в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), при 3-й стадии ХОБЛ – в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), при 4-й стадии – в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), средний прирост – в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ). У больных со 2-й стадией ХОБЛ уровень IgG к капсульному полисахариду *H. influenzae* через год увеличился в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), при 3–4 стадии – в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), среднее увеличение – в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ). Для больных с ХОБЛ весьма существенным субъективным конечным показателем является повышение качества жизни. Анализ результатов показателей качества жизни через 6 и 12 месяцев после сочетанной вакцинации выявил статистически достоверное снижение среднего балла по всем шкалам анкеты госпиталя святого Георгия ( $p < 0,001$ ). В группе привитых больных средний балл по всем шкалам через 6 и 12 мес. после иммунизации оказался достоверно ниже по сравнению с пациентами из группы не вакцинированных пациентов ( $p < 0,001$ ).

Сходные результаты были получены и при мовакцинации против пневмококковой инфекции у больных ХОБЛ. Так, вакцинированные препаратом ППВ23 лица с ХОБЛ имели лучшее качество жизни, меньшую степень ограничения физической активности, меньше психологических проблем, более низкий суммарный балл по анкете госпиталя святого Георгия через 18 месяцев после вакцинации [53].

В ходе исследования комплексной иммунизации изучали и динамику изменения содержания пептидных иммуномодуляторов у больных с ХОБЛ. Через 12 месяцев произошло снижение уровня базального, спонтанного и стимулированного ИЛ-2, ИЛ-8 по сравнению с довакцинальным, что свидетельствует о снижении системного

воспалительного процесса в организме больных на фоне медицинского вмешательства [54].

По данным других исследователей, вакцинация больных со среднетяжелым течением ХОБЛ препаратом ППВ23 приводило к достоверному увеличению содержания  $\gamma$ -интерферона (ИФН- $\gamma$ ) в сыворотке крови, что расценивается авторами, как превалирование Th1 иммунного ответа и активация клеточного иммунитета [55]. В ходе другого исследования было обнаружено, что через год после комбинированной иммунизации против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа у больных с ХОБЛ, напротив, происходит снижение базального, спонтанного и стимулированного уровней ИФН- $\gamma$ . Выявленное снижение уровня ИФН- $\gamma$  свидетельствует об уменьшении активности Th1 иммунного ответа у больных с ХОБЛ на фоне комплексной вакцинации. ИФН- $\gamma$  активирует моноциты и макрофаги, NK-клетки, пролиферацию и дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов. Снижение уровня ИФН- $\gamma$  на фоне иммунизации может свидетельствовать об уменьшении потребности в активации факторов иммунитета, что, вероятно, связано со снижением микробной нагрузки на организм исследуемых пациентов. Эти результаты согласуются с данными литературы, согласно которым при ХОБЛ отмечается увеличение содержания фибронектина, ИЛ-2, ИЛ-8 в сыворотке крови [56]. У вакцинируемых пациентов с ХОБЛ через 6 и 12 месяцев выявлены более высокие показатели уровня фибронектина по сравнению со значениями до вакцинации, что свидетельствует об отсутствии протективного эффекта сочетанной иммунизации на процессы фиброобразования в легких.

Таким образом, комбинированная вакцинация больных с ХОБЛ против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций имеет преимущество по сравнению с мовакцинацией ППВ23 как в профилактике респираторных заболеваний, так и в неспецифическом изменении иммунного статуса пациентов, положительно отражающихся на процессах воспаления и клинической картине течения хронического заболевания.

### Заключение

Применение ППВ23 у взрослых с патологией дыхательного тракта оказывает транзитное неспецифическое иммуномодулирующее действие и сопровождается снижением частоты обострений заболевания, уменьшением числа пациентов, выделяющих *S. pneumoniae* с мокротой, предотвращает колонизацию слизистой бронхиального дерева пневмококками и приводит к улучшению показателей качества жизни пациентов. Комбинированная вакцинация против основных респираторных возбудителей обострений ХОБЛ способствует достижению более выраженного клинико-иммунологического эффекта.

## Литература

1. Чучалин А. Г. Респираторная медицина. Руководство (2-е изд., переработ. и допол.). Том 2. - М.: Издательство «Литтерра»; 2017, - 544 стр. Доступно на: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423502638.html> (дата обращения: 12.01.2022)
2. Barnes P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects beyond the Lungs. *PLoS Medicine*. 2010; Vol.7 no.3: pp. e1000220. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000220
3. Bjermer L. The Importance of Continuity in Inhaler Device Choice for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2014; Vol.88, no.4: pp. 346–352. DOI: 10.1159/000363771
4. Casadevall C., Coronell C., Ausin P., et al. Inflammatory Cytokines and Repair Factors in the Intercostal Muscles of Patients With Severe COPD. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2009; Vol.45, no.6, pp. 279–285. DOI: 10.1016/S1579-2129(09)72418-8
5. Стеганцева В. В., Маркелова Е. В., Костинов М. П. Клинико-иммунологические аспекты применения поликомпонентной пневмококковой вакцины «ПНЕВМО-23» у реконвалесцентов внебольничной пневмонии. Методические рекомендации. - Благовещенск. 2004 – 36стр.
6. Дубинина В. В., Маркелова Е. В., Костинов М. П. Иммунный ответ при вакцинации «ПНЕВМО 23» у лиц разных возрастных групп. // *Медицинская иммунология*. 2005; - Т. 7, - №2–3, - С. 259. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100>
7. Костинов М. П. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. - М. «Медицина для всех»; 1997, - стр.111
8. Костинов М. П. Иммунокоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей (2-е изд. допол.). - М.: «Медицина для всех»; 2001, - стр.240
9. Афиногенова В. П., Лукачев И. В., Костинов М. П. Иммуноотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. // *Лечащий врач*. 2010; - № 4/10, - С. 15 Доступно на: <https://www.lvvrach.ru/2010/04/12830578> дата обращения: 10/01/2022
10. Коровкина Е. С., Костинов М. П., Кажарова С.В. Возможности использования иммуномодуляторов в комплексной терапии внебольничных пневмоний. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; - № 4. - С. 101–111. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-4-101-111>
11. Кажарова С. В., Коровкина Е. С., Костинов М. П. Исследование клинико-иммунологических эффектов иммуномодуляторов в комплексном лечении больных с внебольничной пневмонией. // *Медицинская иммунология*. 2017; - Т. 19, Специальный выпуск. Материалы XVI Всероссийского научного форума «Международный учасетм имени академика В. И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» 5–8 июня 2017; - С.220–221.
12. Костинов М. П. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. - М. «Медицина для всех»; 1997, - стр.110
13. Fedson D.S., Guppy M.J. Pneumococcal vaccination of older adults. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2013; Vol.9, no.6, pp. 1382–1384. DOI: 10.4161/hv.24692
14. Fedson D.S., Nicolas-Spony L., Klements P., et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Review of Vaccines*. 2011; Vol.10, no.8, pp. 1143–1167. DOI: 10.1586/erv.11.99
15. Ciprero K.L., Marchese R.D., Richard P., et al. Vaccination of adults with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces robust antibody responses against pneumococcal serotypes associated with serious clinical outcomes, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, Vol.12, no.8, pp. 2135–2141 DOI: 10.1080/21645515.2016.1156270
16. Костинов М. П. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. - М.: «Медицина для всех»; 2007, - стр. 182
17. Костинов М. П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей. - М.: Группа МДВ, 2020, - стр.248. ISBN 978-5-906748-17-1.
18. Костинов М. П. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей. - М.: «Арт студия Созвездие»; 2013, - стр.112.
19. Костинов М. П., Чучалин А. Г. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 2-е изд., дополненное. - М.: Группа МДВ, 2018, - стр.304.
20. Чучалин А. Г., Аметов А. С., Костинов М. П. и др. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых пациентов групп риска. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013; № 1, С. 85–88. Доступно на: [https://endocrinology-journal.ru/ru/jarticles\\_endo/85.html?5Sr=08013350b01960cd013727c\\_\\_60ccdd26](https://endocrinology-journal.ru/ru/jarticles_endo/85.html?5Sr=08013350b01960cd013727c__60ccdd26) (дата обращения: 10/01/2022)
21. Чучалин А. Г., Биличенко Т. И., Осипова Г. Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. // *Пульмонология (Приложение)*. 2015; Т. 2, С. 1–19. Доступно на: [https://spulmo.ru/download/Prilogenie\\_2015\\_final.pdf](https://spulmo.ru/download/Prilogenie_2015_final.pdf) дата обращения: 10/01/2022
22. Костинов М. П., Протасов А. Д., Благовидов Д. А. и др. Предупреждение инфекционных потерь: стратегия и тактика вакцинопрофилактики респираторных инфекций при хронических заболеваниях. *Consilium Medicum*. 2016; Т. 18. № 3, С. 65–69. Доступно на: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94463> дата обращения: 10/01/2022
23. Костинов М. П. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-ХИБ». Пособие для врачей. - М. - «Медицина для всех»; 2004, - стр.36
24. Костинов М. П. Применение вакцин «ПНЕВМО-23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Пособие для врачей. - М.: «Медицина для всех»; 2004, - стр.48
25. Маркелова Е. В., Гушина Я. С., Костинов М. П. и др. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО-23» детей с атопической бронхиальной астмой. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. 2005; - № 2, - С. 83–85.
26. Андреева Н. П., Петрова Т. И., Голубцова О. И. и др. Клиническая эффективность активной иммунизации против пневмококковой инфекции у детей с бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология*. 2006; - Т. 8, - №2–3, - С. 195. Доступно на: <https://www.mimm.ru/mimm/article/download/380/383>. дата обращения: 10/01/2022
27. Рыжов А. А., Костинов М. П., Магаршак О. О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2004; - Т. 6, - №19, - С. 24–27.
28. Лукачев И. В., Костинов М. П., Шабалина С. В. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2003; - №3, - С. 48–52.
29. Лукачев И. В., Костинов М. П., Шабалина С. В. и др. Клинический эффект вакцинации препаратами «ПНЕВМО-23» и «АКТ-ХИБ» детей, страдающих бронхиальной астмой. *Педиатрия*. 2005; - №3, - С.74–77.
30. Костинов М. П., Тарасова А. А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. - М.: «МДВ»; 2009; - 252 стр.
31. Костинов М. П. Иммунокоррекция вагинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. - М.: «Группа МДВ»; 2006, - 172 стр.
32. Костинов М. П., Соловьева И. Л. Иммуномодуляторы и вакцинация. - М.: «МПРЕСС»; 2013, - 272 стр.
33. Костинов М. П., Кулакова Н. И. Иммуномодуляция при вакцинации больных ХОБЛ. - LAP LAMBERT Academic Publishing RU; 2018, - 192с
34. Ильенко Л. И., Костинов М. П., Гарашенко М. В. и др. Иммунизация вакцинами для профилактики пневмококковой, гемофильной инфекции и гриппа у часто и длительно болеющих детей с хронической и часто рецидивирующей неспецифической инфекционной патологией бронхолегочной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; - Т. 5, - №4, - С. 27–30. Доступно на: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/752> дата обращения: 10/01/2022
35. Гарашенко Т. И., Костинов М. П., Ильенко Л. И. и др. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; - Т.5, - №5: с.24–28.
36. Соловьева И. Л. Костинов М. П., Кусельман А. И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. - Ульяновск: УлГУ; 2006. -296 стр.
37. Костинов М. П. Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями: дисс. докт. мед наук. - Москва. -47стр.
38. Костинов М. П., Рыжов А. А., Магаршак О. О. и др. Клинические аспекты эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у проживающих в Западно-Сибирском регионе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2014; - Т.86 - №3, - С. 28–33. Доступно на: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/issue/view/1785>. дата обращения: 10/01/2022
39. Костинов М. П., Рыжов А. А., Чебыкина А. В. и др. Вакцинация против пневмококковой инфекции 23-валентной вакциной –клиническая эффективность у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, проживающих в городе и сельской местности. // *Пульмонология*. 2012; - № 6, - С. 104–110. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-104-110>
40. Брик Н. И. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие. - М.: «Медицина для всех»; 2013, - 250стр.
41. Костинов М. П., Лавров В. Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний (2-е изд.). - М.: «МДВ»; 2010, - 192стр.
42. Протасов А. Д., Жестков А. В., Костинов М. П. и др. Оценка показателей функции внешнего дыхания и теста с шестиминутной ходьбой через 6 месяцев после комплексной вакцинации «Пневмо-23», «Хибрикс», «Гриппол плюс» у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский альманах*. 2010; - Т. 3 - №12, - С. 169–173. Доступно на: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_15203103\\_56315286.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_15203103_56315286.pdf) дата обращения: 10/01/2022
43. Протасов А. Д., Жестков А. В., Костинов М. П. и др. 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. // *Вестник современной клинической медицины*. 2010; - Т.3, - №3, - С. 35–39. DOI: 10.20969/VSKM.2010.3(3).35-40
44. Протасов А. Д., Жестков А. В., Лаврентьева Н. Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; - №4, - С. 80–84.
45. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and flu in patients with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *ISAAR 2011, April 6–8, COEX, Seoul, Korea*. PP.2–98.
46. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. Microbiological efficacy of combined use of drugs Pneumo-23, Hibrix, Grippol plus in patient a chronic obstructive pulmonary disease. 4th Congress of European Microbiologists FEMS 2011, Geneva, Switzerland June 26–30; 2011; 528.

47. Protasov A, Zhestkov A, Kostinov M, et al. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type B in patients with a COPD. 21st Annual Congress, Amsterdam, The Netherlands, 2011; 549.
48. Протасов А. Д., Жестков А. В., Костинов М. П. и др. Изменения микробного пейзажа мокроты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококка, гемофильной инфекции типа b и гриппа. Пульмонология. 2012; - Т.5, - С. 23–27. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-23-27>
49. Протасов А. Д., Рыжов А. А., Жестков А. В., Костинов М. П. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа B инфекций и гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких. Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5. – № 2. – С. 22а–24.
50. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V. et al. Post-vaccination Immunity to Pneumococcal, Haemophilus Influenzae Type B Infection and Influenza in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). // Journal of Vaccines and Vaccination. 2014; Vol.5, no. 2, pp.2–5 DOI: 0.4172/2157-7560.1000221
51. Протасов А. Д., Чебыкина А. В., Костинов М. П. и др. Является ли комбинированная вакцинация против респираторных инфекций положительным фактором в изменении функционального статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких? Пульмонология. 2014; - № 6: - С.49–56. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-49-55>
52. Костинов М. П., Жестков А. В., Протасов А. Д. и др. Новые представления о терапевтическом действии комбинации вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекции и гриппа у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2015; - Т. 87, - №3, - С.17–22.
53. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Монография. М.: - Издательский дом «Атмосфера»; 2008. - 568 стр.
54. Steps forwards in diagnosing and controlling influenza. Ed.: Baddour MM. Chapter 11. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Clinical and Immunological Effects of Mono-Vaccination Against Influenza Using an Immunoadjuvant Vaccine of a New Class Versus Combined Administration S. pneumoniae, H. influenzae and Influenza Vaccines. Andrey Dmitrievich Protasov, Mikhail Prtrovich Kostinov, Alexander Victorovich Zhestkov, Mikhail Lvovich Shteiner, Svetlana Vyacheslavovna Kazharova, Yuriy Vladimirovich Tezikov and Igor Stanislavovich Lipatov, October 2016. – P. 239–253. DOI: 10.5772/64292 <http://dx.doi.org/10.5772/64292>
55. Трофимов В. И., Шапорова Н. Л., Марченко В. Н. и др. Эффективность вакцинотерапии «Пневмо-23» в комплексном лечении больных ХОБЛ среднетяжелого течения. - Сборник трудов 20 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. 2010; - 101стр.
56. Кароли Н. А., Ребров А. П. Хроническое легочное сердце у больных хронической обструктивной болезнью легких: механизмы развития и прогрессирования. Саратов, 2010; 248стр.

## References

1. Chuchalin A.G. Respiratory medicine. Guide (2nd edition, revised and enlarged). Vol. 2. Moscow: Publisher «Litterra», 2017, p.544. Available at: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423502638.html> (In Russ.).
2. Barnes P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects beyond the Lungs. PLoS Medicine. 2010; Vol.7 no.3: pp. e1000220. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000220
3. Bjermer L. The Importance of Continuity in Inhaler Device Choice for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiration. 2014; Vol.88, no.4: pp. 346–352. DOI: 10.1159/000363771
4. Casadevall C., Coronell C., Ausin P, et al. Inflammatory Cytokines and Repair Factors in the Intercostal Muscles of Patients With Severe COPD. Archivos de Bronconeumología (English Edition). 2009; Vol.45, no.6, pp. 279–285 DOI: 10.1016/S1579-2129(09)72418-8
5. Stegantseva V.V., Markelova E.V., Kostinov M.P. Clinical and immunological aspects of the use of the multicomponent pneumococcal vaccine PNEUMO-23 in convalescents of community-acquired pneumonia. Guidelines. Blagoveshchensk. 2004, p.36 (In Russ.).
6. Dubinina V.V., Markelova E.V., Kostinov M.P. Immune response from vaccination «PNEUMO 23» in persons of different age groups. Medical immunology. 2005; 7 (2–3): 259 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100>
7. Kostinov M.P. Immune correction in pediatrics. Practical manual for doctors. Moscow: «Medicine for everybody», 1997, p.111 (In Russ.).
8. Kostinov M.P. Immuncorrection in pediatrics: Practical guide for doctors. 2nd edition, supplement. Moscow: «Medicine for all», 2001, p.240 (In Russ.).
9. Afinogenova V.P., Lukachev I.V., Kostinov M.P. Immunotherapy: the mechanism of action and the clinical use of immunocorrecting drugs. Therapist. 2010; (4/10): p.15. Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/04/12830578> дата обращения: 10/01/2022 (In Russ.).
10. Korovkina E.S., Kostinov M.P., Kazharova S.V. The possibilities of use of immune modulators in complex therapy of community-acquired pneumonias. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2017; 4: p.101–111. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-4-101-111> (In Russ.).
11. Kazharova S.V., Korovkina E.S., Kostinov M.P. Study of the clinical and immunological effects of immunomodulators in the complex treatment of patients with community-acquired pneumonia. Medical immunology. 2017; Volume 19, Special Edition. Materials of the XVI All-Russian Scientific Forum with international participation named after Academician V.I. Ioffe "Days of Immunology in St. Petersburg" June 5–8, 2017; p.220-221 (In Russ.).
12. Kostinov M.P. New in clinics, diagnostics and vaccine prevention governed infection. Moscow: «Medicine for everybody», 1997, p.110 (In Russ.).
13. Fedson D.S., Guppy M.J. Pneumococcal vaccination of older adults. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2013; Vol.9, no.6, pp. 1382–1384. DOI: 10.4161/hv.24692
14. Fedson D.S., Nicolas-Spony L., Klements P, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. Expert Review of Vaccines. 2011; Vol.10, no.8, pp. 1143–1167. DOI: 10.1586/erv.11.99
15. Ciprera K.L., Marchese R.D., Richard P, et al. Vaccination of adults with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces robust antibody responses against pneumococcal serotypes associated with serious clinical outcomes. Human Vaccines & Immunotherapeutics, Vol.12, no.8, pp. 2135–2141 DOI: 10.1080/21645515.2016.1156270
16. Kostinov M.P. From the preventive to the therapeutic effect of vaccines against pneumococcal and hemophilic type b infections in patients with bronchopulmonary pathology. Moscow: All-Russian Public Foundation «Human Health», 2007, p.182 (In Russ.).
17. Kostinov M.P., editors. Vaksinatziya vzroslykh – ot strategii k taktike. Rukovodstvo dlya vrachev. Moscow, Gruppya MDV, 2020, p.248 ISBN 978-5-906748-17-1. (In Russ.).
18. Kostinov M.P. Vaccination of adults with bronchopulmonary pathology. Guide for doctors. Moscow: Art Studio «Sozvezdie», 2013, p.112 (In Russ.).
19. Kostinov M.P., Chuchalin A.G. Rukovostva po klinicheskoy immunologii v respiratornoy meditsine. 2-e izd., dopolnennoe. Moscow Gruppya MDV, 2018, 304 (In Russ.).
20. Chuchalin A.G., Ametov A.S., Kostinov M.P., et al. Modern approaches to vaccinal prevention of a pneumococcal infection at adults and patients of risk groups. Endocrinology: News, Opinions, Training. 2013;1: 85–88 (In Russ.). Available at: [https://endocrinology-journal.ru/ru/articles\\_endo/85.html?SSr=08013350b01960cd013727c\\_60ccdd26](https://endocrinology-journal.ru/ru/articles_endo/85.html?SSr=08013350b01960cd013727c_60ccdd26) дата обращения: 10/01/2022
21. Chuchalin AG, Bilichenko TN, Osipova GL, et al. Vaccine prevention of respiratory diseases in the framework of primary health care to the population. Pulmonology. 2015;2(25):1–19 (In Russ.). Available at: [https://spulmo.ru/download/Prilogenie\\_2015\\_final.pdf](https://spulmo.ru/download/Prilogenie_2015_final.pdf) дата обращения: 10/01/2022
22. Kostinov M.P., Protasov A.D., Blagovidov D.A., et al. Prevention of infectious losses: strategy and tactics vaccination of respiratory infections in chronic diseases. Consilium Medicum. 2016; 18(3): 65–69 (In Russ.). Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94463> дата обращения: 10/01/2022
23. Kostinov M.P. Expansion of the complex of treatment and prophylactic measures for bronchial asthma in children with the use of vaccines «PNEUMO 23» and «Act-HiB». The manual for doctors. Moscow: Medicine for all. 2004, 36 (In Russ.).
24. Kostinov M.P. The use of «PNEUMO 23» and «Act-HiB» vaccines in a complex of therapeutic and prophylactic measures for chronic inflammatory diseases of the lungs in children. A manual for doctors. Moscow: Medicine for all. 2004, 48p. (In Russ.).
25. Markelova E.V., Gushchina Ya.S., Kostinov M.P., et al. Clinical and immunological effect produced by vaccination with «Pneumo 23» of children with atopic bronchial asthma. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2005; (2): 83–85 (In Russ.).
26. Andreeva N.P., Petrova T.I., Golubtsova O.I., et al. Clinical efficacy of active immunization against pneumococcal infection in children with bronchial asthma. Medical Immunology. 2006; 8(2–3): 195 (In Russ.). Available at: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/download/380/383> дата обращения: 10/01/2022
27. Ryzhov AA, Kostinov MP, Magarshak OO. Use of vaccines against pneumococcal and hemophilic type b infections in persons with chronic pathology. Epidemiology and vaccinoprophylaxis. 2004; 6 (19): 24–27 (In Russ.).
28. Lukachev IV, Kostinov MP, Shabalina SV. Bronchial asthma and bacterial infection. Epidemiology and Infectious Diseases. 2003; (3): 48–52 (In Russ.).
29. Lukachev I.V., Kostinov M.P., Shabalina S.V., et al. The clinical effect of vaccination with drugs «PNEUMO-23» and «ACT-HiB» of children suffering from bronchial asthma. Pediatrics. 2005; 3: 74–77 (In Russ.).
30. Kostinov M.P., Tarasova A.A. Vaccine prophylaxis for pneumococcal infection and influenza in autoimmune diseases. Moscow: MDV, 2009, 252 (In Russ.).
31. Kostinov M.P. Immunocorrection of the vaccinal process in people with disrupted health. Moscow: MDV, 2006, 172 (In Russ.).
32. Kostinov M.P., Solovyeva I.L. Immunomodulators and vaccination. Moscow: 4Mpress, 2013, 272 (In Russ.).
33. Kostinov, M.P., Kulakova, N.A. Immunomodulation in vaccination of patients with COPD. LAP LAMBERT Academic Publishing RU; 2018. -192 (In Russ.).
34. Iliencko L.I., Kostinov M.P., Garashchenko M.V., et al. Vaccine immunization for prevention of pneumococcal, haemophilus influenzae and flu among sickly children, who often suffer from persistent heterospecific infectious pathology of the bronchopulmonary system. Current Pediatrics. 2006; 5(4): 27–30 (In Russ.). Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/752> дата обращения: 10/01/2022
35. Garashchenko T.I., Kostinov M.P., Iliencko L.I., et al. Preventive and therapeutic application of hib and pneumococcal vaccines among children, who are prone to frequent and prolonged recurrent otitis media. Current Pediatrics. 2006; 5(5): 24–28 (In Russ.).
36. Solovyov I.L., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Features of vaccination of children with a modified premorbid background against hepatitis B, measles, and mumps. Ulyanovsk: IUSU; 2006, 296 (In Russ.).
37. Kostinov M.P. Clinical and immunological features of the vaccination of DPT-M and ADS-M with preparations of children with allergic diseases: Research on the degree of doctor of medical sciences. Moscow. 47 p. (In Russ.).

38. Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Magarshak O.O. The clinical aspects of efficiency of the prevention of pneumococcal infection with vaccines in chronic obstructive pulmonary disease patients living in the West Siberian Region. *Therapeutic Archive*. 2014; 86(3): 28–33 (In Russ.). Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/issue/view/1785> дата обращения: 10/01/2022
39. Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Chebykina A.V., et al. Vaccination against pneumococcal infection with a 23-valent vaccine - clinical efficacy in patients with chronic obstructive pulmonary disease living in the city and in the countryside. *Pulmonology*. 2012; 6: 104–110 (Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-104-110>
40. Briko N.I. Immunoprophylaxis of pneumococcal infections. Educational-methodical manual. Moscow: Medicine for all; 2013, 250p.
41. Kostinov M.P., Lavrov V.F. Vaccines of new generation in the prevention of infectious diseases. 2nd edition. Moscow: MDV, 2010, 192 p. (In Russ.).
42. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. The assessment of the indexes of function of external breathing and test with 6-minutes walk after 6 months of complex vaccination «Pnevmo-23», «Hiberiks», «Grippol plus» of patients with chronic obstructive lung disease. *Medical Almanac*. 2010; 3(12): 169–173 (In Russ.). Available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_15203103\\_56315286.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_15203103_56315286.pdf) дата обращения: 10/01/2022
43. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. The evolution of the functional tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease three months after comprehensive vaccination against pneumococcus, haemophilus influenzae type B and influenza. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2010; 3(3): 35–39 (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2010.3(3).35-40
44. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrentyeva N.E., et al. The effect of comprehensive vaccination against pneumococcal, hemophilic type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2011; 4: 80–84 (In Russ.).
45. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and flu in patients with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *ISAAR 2011, April 6–8. COEX, Seoul, Korea:2–98*.
46. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. Microbiological efficacy of combined use of drugs Pnevmo-23, Hiberix, Grippol plus in patient a chronic obstructive pulmonary disease. 4th Congress of European Microbiologists FEMS 2011, Geneva, Switzerland June 26–30; 2011; 528.
47. Protasov A., Zhestkov A., Kostinov M., et al. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type B in patients with a COPD. 21st Annual Congress, Amsterdam, The Netherlands, 2011; 549.
48. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. Changes in the microbial landscape of sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of vaccination against pneumococcus, hemophilic type B infection and influenza. *Pulmonology*. 2012; 5: 23–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-23-27>
49. Protasov A.D., Ryzhov A.A., Zhestkov A.V., et al. The influence of complex vaccination against pneumococcus, haemophilus influenzae type B infections and influenza in the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2012; 5(2): 22–24 (In Russ.).
50. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V., et al. Post-vaccination Immunity to Pneumococcal, Haemophilus Influenzae Type B Infection and Influenza in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Journal of Vaccines and Vaccination*. 2014; Vol.5, no. 2, pp.2–5 DOI: 0.4172/2157-7560.1000221
51. Protasov A.D., Chebykina A.V., Kostinov M.P., et al. Does a combined vaccine against respiratory infection contribute to functional improvement in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pulmonology*. 2014; (6): 49–55. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-49-55>
52. Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Protasov A.D., et al. New ideas on the therapeutic effect of a combination of vaccines against pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infection, and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2015; 87(3): 17–22 (In Russ.).
53. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease. Monograph. Moscow: «Atmosphere» Publishing House; 2008, 568 p. (In Russ.).
54. Steps forwards in diagnosing and controlling influenza/ Edited by Manal Mohammad Daddour. Chapter 11. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Clinical and Immunological Effects of Mono-Vaccination Against Influenza Using an Immunoadjuvant Vaccine of a New Class Versus Combined Administration S.pneumoniae, H. influenza and Influenza Vaccines. Andrey Dmitriyevich Protasov, Mikhail Prtrovich Kostinov, Alexander Victorovich Zhestkov, Mikhail Lvovich Shteiner, Svetlana Vyacheslavovna Kazharova, Yuriy Vladimirovich Tezikov and Igor Stanislavovich Lipatov, October 2016. – P. 239–253. DOI: 10.5772/64292 <http://dx.doi.org/10.5772/61910>
55. Trofimov V.I., Shapорова N.L., Marchenko V.N., et al. The effectiveness of vaccination «Pnevmo-23» in the complex treatment of patients with COPD moderate flow. *Collection of works of the 20th National Congress on respiratory diseases*. 2010; 101 p. (In Russ.).
56. Karoli N.A., Rebrov A.P. Chronic pulmonary heart in patients with chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms of development and progression. *Saratov, 2010; 248 p. (In Russ.)*.

## Об авторах

- **Антон Михайлович Костинов** – аспирант лаборатории аллергодиагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а. +7 (916) 618-81-05, amkostinov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9665-1382.
- **Алла Анатольевна Тарасова** – д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. +7 (831) 439-09-43, fpediatr@pimunn.ru. ORCID: 0000-0002-2591-6571.
- **Кирилл Вадимович Машиллов** – к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1076-1930.

Поступила: 08.05.2022. Принята к печати: 07.07.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Anton M. Kostinov** – Postgraduate student of the Laboratory of Allergy Diagnostics, of I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 5a, Maly Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (916) 618-81-05, amkostinov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9665-1382.
- **Alla A. Tarasova** – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of faculty and polyclinic pediatrics of Privolzhsky Research Medical University. 10/1, Minin and Pozharsky Square, BOX-470, Nizhny Novgorod, 603950, Russia. +7 (831) 439-09-43, fpediatr@pimunn.ru. ORCID: 0000-0002-2591-6571.
- **Kirill V. Mashilov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, of I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5a, Maly Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1076-1930.

Received: 08.05.2022. Accepted: 07.07.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.