

Иммуногенность и клиническая эффективность ассоциированной вакцины против дифтерии, столбняка и гепатита В у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

М.П. Костинов^{1,2} (monolit.96@mail.ru), Н.А.Кулакова¹, О.О. Магаршак¹,
В.Н. Борисова³, В.Б. Полищук¹, А.М. Костинова⁴, А.А. Рыжов¹, А.М. Костинов⁵

¹ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

³ЗАО НПК «Комбиотех», Москва

⁴ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

⁵ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова», Москва

Резюме

В статье представлены результаты применения комбинированного препарата Бубо-М или моновакцины против гепатита В для вакцинации против дифтерии, столбняка и вируса гепатита В 120 больных с ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения и 77 здоровых добровольцев в возрасте 35 – 60 лет. Отмечено отсутствие протективных антител к дифтерии у больных с ХОБЛ. Показана безопасность иммунизации и замедленное формирование поствакцинальных антител к указанным инфекциям с достижением аналогичных уровней, как у здоровых лиц после введения 3 дозы как монопрепарата, так и комплексного. На протяжении года у больных с ХОБЛ отмечается клинический эффект в виде снижения количества обострений заболевания после трёхкратного введения ассоциированной вакцины Бубо-М, сравнимый с таковым у пациентов при сочетанном применении иммуномодулятора и вакцины против гепатита В. К тому же, сочетанная вакцинация с иммуномодулятором приводит к нормализации уровней медиаторов воспаления. Вакцинация больных ХОБЛ с применением комплексного препарата Бубо-М имеет преимущество в клиническом эффекте, обладает большим спектром противoinфекционной защиты в сравнении с моновакциной против гепатита В.

Ключевые слова: ХОБЛ, комплексная вакцина, поствакцинальные антитела, дифтерия, столбняк, гепатит В

Immunogenicity and Clinical Efficacy Combined Vaccine against Diphtheria, Tetanus and Hepatitis B in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

M.P. Kostinov^{1,2} (monolit.96@mail.ru), N.A. Kulakova¹, O.O. Magarshak¹, V.N. Borisova³, V.B. Polishchuk¹,
A.M. Kostinova⁴, A.A. Ryzhov¹, A.M. Kostinov⁵

¹Federal State Research Institution «Scientific Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov», Moscow

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

³Scientific and Production Company «Kombiotech», Moscow

⁴National Research Center «Institute of Immunology» Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

⁵Lomonosov Moscow State University, Moscow.

Abstract

The article presents the results of vaccination against diphtheria, tetanus and hepatitis B virus with the use of combined vaccine Bubo-M or a monovalent vaccine Hepatitis B in 120 patients with severe and medium chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 77 healthy people at the age 35 – 60 years. The lack of protective antibodies to diphtheria in patients with COPD was noted. The safety of immunization and the delayed production of post-vaccination antibodies to these infections were shown. The level of post-vaccination antibodies was the same as in healthy group after the administration of 3-rd dose both of the monovaccine and the combined one. During the year a clinical effect in reducing the number of exacerbations of the disease after a triple injection of the combined Bubo-M vaccine in patients with COPD was observed, comparable to that in patients with the combined use of the immunomodulator and hepatitis B vaccine. Moreover combined vaccination with immunomodulator led to normalization of level of the inflammatory mediators. Conclusion: Vaccination of patients with COPD with the use of the combined vaccine Bubo-M has both an advantages in clinical effect and the spectrum of anti-infection protection in comparison with the monovaccine against hepatitis B.

Key words: COPD, associated vaccine, post-vaccination antibodies, diphtheria, tetanus, hepatitis B.

Введение

В современных Национальных клинических рекомендациях в алгоритме ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) указано, что независимо от тяжести течения заболевания всем без исключения больным показаны определенные специфические мероприятия, включающие вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции, которая находит отражение и в других официальных методических рекомендациях [1 – 5]. Однако профилактика других инфекционных заболеваний путем вакцинации данного контингента пациентов не отражено ни в одном документе, за исключением Национального календаря профилактических прививок, где указана необходимость ревакцинации каждые 10 лет против дифтерии и столбняка, а в возрасте до 55 лет – против гепатита В. Пульмонологи, фтизиатры при оказании специализированной медицинской помощи взрослому населению не придают должного внимания профилактическим прививкам в соответствии с возрастом пациента. Это ведет к тому, что взрослые пациенты с хронической патологией респираторного тракта в декретированные сроки не получают необходимые прививки, в результате чего утрачивают специфический иммунитет ко многим инфекциям, среди которых дифтерия, столбняк, гепатит В. По данным официальной статистики, в 2016 году летальные исходы от острого вирусного гепатита В были зарегистрированы у 16 взрослых [6]. Исследование иммунной прослойки населения к дифтерийной инфекции в последние годы показало снижение напряженности иммунитета среди взрослых от 50 лет и старше – доля серонегативных лиц превышает 10% [7].

Пациенты с ХОБЛ относятся к группе риска по инфицированию респираторными инфекциями из-за особенности функционирования иммунной системы [8 – 10]. Тем не менее, у этой категории больных в поствакцинальном периоде не отмечено развития необычных реакций, а проведенная им иммунизация оказывает положительное влияние на течение основного заболевания – уменьшение числа рецидивов более чем в два раза [11 – 13]. Введение вакцины сопровождается синтезом антител в независимости от типа введенного препарата [13, 14]. Выявлены некоторые отличия в клиническом эффекте вакцинации у жителей сельской местности по сравнению с горожанами [15]. Кроме того, она может оказывать терапевтический эффект, характеризующийся элиминацией бактериальных патогенов [16, – 18]. Различными авторами получены результаты, которые обосновывают необходимость включения вакцинации против респираторных инфекций в комплекс лечебно-профилактических мероприятий [19 – 21]. Следует отметить, что исследования эффективности вакцинации иммунодефектных лиц, свидетельствуют о способности иммунизации восстанавливать дефекты иммунной системы у привитых [22, 23]. То есть

вакцинации может сопровождаться изменением иммунопатогенеза хронического воспалительного процесса и приводить к улучшению функции бронхолегочной системы и качества жизни пациентов [24 – 28]. В литературе данных по оценке уровня защиты против дифтерии, столбняка и гепатита В у привитых против этих инфекций больных с ХОБЛ, а также о влиянии вакцинации на течение заболевания, формирование специфического иммунитета немногочисленные [29 – 31].

Цель работы – оценить клинический эффект и иммуногенность комбинированной вакцины против дифтерии, столбняка и вирусного гепатита В у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с протоколом, одобренным комитетами по этике ФГБНУ «НИИВС им. И. И. Мечникова» и ФГБУ «НИИ пульмонологии». Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Всего обследованы 120 больных, страдающих ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения и 77 здоровых лиц в возрасте 35 – 60 лет. Диагноз основан на данных анамнеза, клинической картине, рентгенологических и функциональных методах диагностики в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2009) и Национальными клиническими рекомендациями (Российское Респираторное Общество, 2009). Критерии включения в исследование: пациенты с подтвержденным диагнозом ХОБЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70%); фаза стабильного течения (не менее 4-х недель после завершения последнего обострения); отсутствие в сыворотке крови маркеров гепатита В (HBs-Ag, анти-HBs-AT). Критерии исключения: возраст моложе 35 и старше 65 лет; острые инфекционные заболевания; сопутствующие заболевания органов дыхания (рак, туберкулез, бронхиальная астма, пневмония, пороки развития легких и др.); острые или обострение хронических заболеваний других органов и систем; злокачественные новообразования любой локализации; тяжелые осложнения на предшествующие вакцинации; беременность и период лактации; аутоиммунные заболевания.

Для вакцинации использовали следующие препараты: Бубо-М, вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая (ЗАО «Комбиотех», Россия). Вакцинация проводилась при соблюдении этических норм и рекомендаций МЗ РФ. Вакцина Бубо-М представляет комбинацию поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и очищенных от балластных белков дифтерийного и столбнячного анатоксинов, адсорбированных на геле гидроксида алюминия, содержащую в одной прививочной дозе (0,5 мл) 10 мкг рекомбинантного дрожжевого HBsAg, 5 флоккулирующих единиц дифтерийного и 5 антидоксиносвязывающих единиц столбнячного

анатоксинов. Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая представляет собой сорбированный на гидроксиде алюминия белок (HBsAg), синтезированный рекомбинантным штаммом дрожжей и содержащий детерминанты поверхностного антигена вируса гепатита В. 1 мл препарата содержит 20 мкг HBsAg, 0,5 мг гидроксида алюминия и не содержит консерванта.

Пациенты с ХОБЛ были разделены на IV группы. В контрольные группы А и В вошли здоровые лица.

В соответствии с инструкцией по применению 33 больным (I гр.) вакцину Бубо-М вводили трехкратно по схеме 0 – 1 – 6 месяцев; 28 пациентов (II гр.) прививали Бубо-М однократно, а в дальнейшем они получали две дозы вакцины против гепатита В через 1 и 6 месяцев: 34 пациента (III гр.) были вакцинированы только против гепатита В по схеме 0 – 1 – 6 месяцев. Пациентам IV группы (25 больных) для форсификации поствакцинального иммунного ответа при каждой прививке против гепатита В однократно подкожно в другое плечо вводили 2 Ед. иммуномодулирующего препарата, содержащего антигенспецифичные цитокины Т-клеточного происхождения, восстанавливающие утраченную и усиливающие угнетенную клеточно-опосредованную иммунореактивность на антигены. Предварительно препарат разводили в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида. Вакцину против гепатита В вводили в дельтовидную мышцу в дозе 1мл.

Здоровые лица (гр. А, 34 чел.) были вакцинированы против гепатита В по схеме 0 – 1 – 6 месяцев, а лица из группы В (33 чел.) получали однократно вакцину Бубо-М.

Оценка переносимости вакцины против гепатита В и ее в комбинации с дифтерийно-столбнячным анатоксином (Бубо-М) у больных ХОБЛ проводилась путем регистрации всех нежелательных явлений (системные и местные реакции) в течение 7 суток после каждого введения препаратов. Оценка частоты обострений ХОБЛ и присоединения респираторных инфекций за год, предшествующий вакцинации, и в течение года после введения первой дозы вакцины изучали по данным медицинской документации.

Исследование вентиляционной функции легких проводили с помощью спирометра «Спиро С-100» (Россия). Основными оцениваемыми параметрами являлись форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и расчетное соотношение этих параметров – модифицированная проба Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Уровни антител к поверхностному антигену вируса гепатита В исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» в соответствии с прилагаемой инструкцией. В качестве защитного титра принимали концентрацию анти-HBs 10 мМЕ/л. Уровень анти-HBs в пределах 10 –

100 мМЕ/мл классифицировали как низкий, 101 – 1000 мМЕ/мл – средний, выше 1000 мМЕ/мл – высокий. Значения противодифтерийных и противостолбнячных антител определяли микрометодом реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с применением диагностикумов эритроцитарного дифтерийного и столбнячного антигенного жидкого производства ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова в соответствии с прилагаемой инструкцией. В качестве защитных титров рассматривали концентрацию противодифтерийных и противостолбнячных анти-токсических антител 1:40 и 1:20 соответственно.

Определение уровней С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ проводили методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» в соответствии с прилагаемой к набору инструкцией.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics version 2.0. Вычисляли среднее арифметическое с учетом ошибки среднего отклонения $M \pm m$. Для оценки статистической значимости различий показателей несвязанных выборок применяли непараметрические критерии. Сравнение качественных признаков несвязанных выборок проводили с использованием критерия χ^2 для таблиц сопряженности с поправкой Йейтса на непрерывность, при значениях ожидаемых чисел < 5 , пользовались двусторонним вариантом точного критерия Фишера. Для анализа в случае изменения реакции с помощью дихотомической переменной, когда условие независимости наблюдений не выполнялось, при малых численностях выборок использовали точный критерий Мак-Нимара. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническое наблюдение за привитыми показало, что нежелательные явления в виде системных реакций после первой вакцинации (недомогание, головная боль, температура от 37,2 до 38,0 °С) были отмечены у 4 (3,3%) больных ХОБЛ; два пациента из I группы, по одному из II и IV групп. Кроме того, у 2 из 4 больных вышеуказанные реакции сочетались с болями в суставах. Все нежелательные явления купировались в первые дни после прививки без терапии.

Местные реакции в виде гиперемии, болезненности и отека в месте введения вакцины отмечены у 10 (8,3%) привитых пациентов с ХОБЛ: у четырех пациентов I группы, у 2 – II, у 3 – III и у одного – IV группы. При этом у двоих привитых развился инфильтрат в месте инъекции размером до 2 см. Данные местные реакции самостоятельно купировались в течение 48 часов и расценены как легкие. У здоровых в поствакцинальном периоде легкие местные реакции в виде болезненности, гиперемии и отека до 2 см в диаметре были отмечены у 3 человек (8,8%), а легкая общая реакция в виде недомогания – у одного (2,9%).

Следовательно, у больных ХОБЛ частота и характер нежелательных явлений в виде системных и местных поствакцинальных реакций при введении ассоциированного препарата против дифтерии, столбняка и гепатита В и моновакцины против гепатита В не различаются в группах исследования и не выходят за рамки среднепопуляционных и описанных в инструкции по их применению. О хорошей переносимости пациентами с ХОБЛ вакцин против гепатита В и Бубо-М свидетельствуют отсутствие в поствакцинальном периоде обострений основного заболевания и изменений базовых показателей вентиляционной способности легких, таких как ФЖЕЛ, ОФВ₁ и индекс Тиффно. Сравнительный анализ переносимости вакцинации больными с применением отечественной ассоциированной вакцины показал безопасность препарата, сравнимую с другими современными вакцинами [32].

В ходе исследования выявлено снижение частоты обострений ХОБЛ у пациентов, получивших 3 дозы Бубо-М (I гр.) в течение года от начала вакцинации с $2,4 \pm 0,3$ до $1,7 \pm 0,2$ ($p < 0,04$) и у больных из IV группы – с $2,5 \pm 0,2$ до $1,6 \pm 0,1$ ($p < 0,03$), которые одновременно с вакциной против гепатита В получали иммуномодулирующий препарат.

В указанные сроки наблюдений во II и III группах различий по частоте обострений ХОБЛ не выявлено. Следует отметить, что частота присоединения ОРВИ в течение года после вакцинации снизилась в 1,4 раза ($2,0 \pm 0,2$ до $1,3 \pm 0,1$, $p < 0,03$) только у пациентов из IV группы. Можно предположить, что повышение сопротивляемости к респираторным инфекциям у пациентов с ХОБЛ связано с иммуномодулирующей действием иммунокорректора, ранее отмеченное также и другими авторами, при его сочетанном применении с вакцинацией против гепатита В, пневмококковой инфекции у пациентов с различными отклонениями в состоянии здоровья [33 – 37].

При исследовании уровней антител к вирусу гепатита В было выявлено, что в I, II и III группах через месяц после введения первой дозы препарата серопозитивными стали только 33,3, 35,7 и 29,4% пациентов соответственно. Среди пациентов IV группы так же, как и в группе контроля, через 1 месяц после первой дозы серопозитивными стали 69% привитых. Через 1 месяц после второй вакцинации в I, II и III группах у 72,7, 71,4 и 58,9% пациентов соответственно регистрировали низкие и средние значения титров антител (соответственно 27,3, 28,6 и 41,1% больных оставались серонегативными). Среди пациентов IV группы и здоровых лиц через месяц после второй вакцинации серопозитивными были уже 85,9 и 87,3% соответственно, причем титры анти-НВs отмечены преимущественно в пределах средних концентраций, а у 8,9 и 17,6% пациентов – в высоких. 100% сероконверсию во всех исследуемых группах наблюдали только после введения третьей дозы вак-

цины. Спустя 6 месяцев после окончания вакцинации все пациенты оставались серопозитивными. Следовательно, при изучении иммунного ответа на введение моновакцины против гепатита В или комбинированного препарата Бубо-М у пациентов с ХОБЛ было выявлено значительное замедление синтеза антител к НВs-антигену. Такая динамика изменения уровня антител в поствакцинальном периоде характерна также для пациентов с аллергопатологией и поражением центральной нервной системы [38 – 40].

Применение иммуномодулирующего препарата в процессе вакцинации привело к интенсификации иммунного ответа, при котором сероконверсия достигла показателей у здоровых лиц.

Следует отметить, что иммунокорректоры в педиатрической практике давно применяются, и накопленный опыт позволил их внедрить в лечение взрослых с хронической патологией, имеющих дефекты в иммунном статусе и характеризующихся более медленным темпом восстановления по сравнению с детьми [38 – 45].

После первого введения комбинированного препарата и моновакцины против гепатита В среднее геометрическое титров антител (СГТ АТ) у пациентов с ХОБЛ не достигло протективных значений в отличие от здоровых лиц и больных, вакцинированных в сочетании с иммуномодулятором (табл. 1). Спустя месяц после второй вакцинации во всех исследуемых группах наблюдали значительное повышение СГТ АТ к НВs-антигену, но у пациентов I, II и III групп уровни антител были ниже, чем у здоровых и больных IV группы ($p < 0,001$). Через месяц после третьего введения вакцинных препаратов продолжалось нарастание титра антител, причем разница между группами нивелировалась. Спустя 6 месяцев после законченной вакцинации, титры антител во всех группах сохранялись в пределах высоких протективных значений.

Исследование содержания поствакцинальных антител выявило, что исходные уровни противодифтерийных антитоксических антител у больных ХОБЛ ниже протективных значений без различий с контрольной группой (рис. 1). У здоровых лиц через месяц после вакцинации отмечена 100% сероконверсия, тогда как 30,3% пациентов из I группы и 32,1% – из группы II остались серонегативными. При этом у больных ХОБЛ из I и II групп исследования СГТ АТ к дифтерийному анатоксину определялась на протективном уровне, но значительно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$).

Введение второй дозы вакцины Бубо-М пациентам с ХОБЛ привело к нарастанию СГТ титров антител. К тому же у пациентов II группы, получивших только вторую дозу моновакцины против гепатита В, также было отмечено повышение содержания антител к дифтерийному анатоксину в значениях до 1:487,4. Однако у 21,2 и 14,3% пациентов из первых двух групп сероконверсию по прежнему не наблюдали. При этом у здоровых лиц в те же сроки

Таблица 1.

Динамика изменения уровня антител к HBs-Ag у больных ХОБЛ и у здоровых лиц в процессе вакцинации против гепатита В

Сроки наблюдения Группы исследования	Уровни антител (мМЕ/мл) к HBs антигену M ± m				
	До вакцинации	Через 1 мес V ₁	Через 1 мес V ₂	Через 1 мес V ₃	Через 6 мес V ₃
I гр. n = 33	4,8 ± 0,3	9,9 ± 0,8*	53,7 ± 7,6**	2255,6 ± 279,4**	1614,5 ± 177,9*
II гр. n = 28	4,2 ± 0,4	9,8 ± 1,1*	50,6 ± 1,1**	2065,9 ± 324,9**	1614,5 ± 222,2*
III гр. n = 34	3,5 ± 0,3	9,6 ± 0,9*	95,2 ± 14,2**	3551,5 ± 584,2**	1953,3 ± 284,2*
IV гр. n = 25	4,2 ± 0,4	123,3 ± 31,7**	427,4 ± 74,8**	4042,3 ± 541,2**	2986,1 ± 212,4*
Контроль n = 34	3,4 ± 0,3	143,3 ± 54,9**	630,5 ± 147,8**	3278,6 ± 568,9**	2845,0 ± 421,8*

Примечание: V-вакцинация, * p < 0,05, ** p < 0,001 - различие с исходными данными; p < 0,001 – различие с показателями здоровых лиц.

наблюдения (спустя 2 месяца после введения препарата Бубо-М) СГТ АТ к дифтерийному анатоксину составило 1:2680,8, что значительно выше, чем у больных ХОБЛ.

Через месяц после третьей вакцинации рост титров антител продолжился в I и во II группах (привитые одной дозой Бубо-М), но ниже, чем в контрольной группе (p < 0,05). При этом доля лиц с непротективными значениями антител составила 6,1 и 3%, соответственно. Спустя 6 месяцев после законченной вакцинации СГТ АТ у пациентов с ХОБЛ не отличалась от показателей контрольной группы и составила 1:4867,9 и 1:5120 в I и II группах исследования соответственно. При этом в группе пациентов, получивших трехкратно препарат Бубо-М, наблюдали 100% сероконверсию, тогда как при сочетании одной дозы препарата Бубо-М и двух доз вакцины против вирусного гепатита В один пациент (3,5%) остался серонегативным в отношении дифтерийного анатоксина и после завершения курса вакцинации.

Анализ уровня столбнячного антитоксина через 1 месяц после первой вакцинации показал, что СГТ АТ в I и II группах была ниже, чем у здоровых лиц, и составила 1:85,2, 1:110,4 и 1:1422,4 соответственно (p < 0,01). При 100% сероконверсии среди здоровых лиц доля серонегативных среди больных ХОБЛ I и II групп составила 36,4 и 25%, соответственно. Спустя 1 месяц после 2-х прививок в обеих исследуемых группах был отмечен рост антител до 1:438,5 и 1:409,9 соответственно, что не достигло значений контрольной группы – 1:2860,2 (p < 0,01). При этом соответственно у 18,2 и 17,9% пациентов I и II групп титр антител был ниже протективных значений. Введение третьей дозы привело к значительному росту титра антител до 1:2652,2 и 1:2723,9, доля серонегативных лиц составила 6,1 и 7,1% в I и II группах соответ-

ственно. Спустя 6 месяцев после 3-х вакцинаций СГТ противостолбнячных антител у больных ХОБЛ и здоровых лиц существенно не отличалась и составляла 1:5211,4, 1:4594,6 и 1:5560,6 соответственно. Все наблюдаемые пациенты с ХОБЛ стали серопозитивными.

Таким образом, проведенное исследование показало, что больные ХОБЛ в возрасте 35 – 60 лет, будучи исходно серонегативными в отношении дифтерийного и столбнячного токсинов, составляют группу как по данным инфекциям. Отмечена высокая иммунологическая эффективность вакцинации против дифтерии и столбняка препаратом Бубо-М. Особенности формирования поствакцинального иммунного ответа у больных ХОБЛ является замедленное нарастание титров антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам. Преимущество трехкратного введения вакцины над однократным заключается в отсутствии серонегативных пациентов после окончания курса вакцинации.

Данные о состоянии цитокинового статуса при формировании поствакцинального иммунитета у больных с хронической патологией скудны и противоречивы. У больных ХОБЛ уровень СРБ, как маркера системного воспаления и предиктора прогноза заболевания, был исходно высоким. Значимой динамики содержания СРБ через 1, 2 и 12 месяцев после вакцинации против гепатита В, дифтерии и столбняка в сравнении с исходными данными не было выявлено, за исключением пациентов IV группы, получавших вакцину против гепатита В и иммуномодулятор. В этой группе через месяц после введения второй дозы вакцины средний уровень СРБ снизился до 15,4 ± 0,8 мг/мл, против 21,0 ± 1,3 мг/мл (p < 0,05). Через 6 месяцев после третьей вакцинации показатель достиг значения 12,6 ± 0,7 мг/мл (p < 0,05), что было ниже, чем в остальных группах, но выше, чем у здоровых лиц.

Уровень СРБ имеет прямую корреляционную связь умеренной силы с частотой обострений основного заболевания ($r = 0,61$; $p < 0,05$) и частотой присоединения ОРИ ($r = 0,54$; $p < 0,05$).

Следовательно, уменьшение уровня СРБ в течение года может служить благоприятным критерием течения ХОБЛ. Снижение этого показателя вследствие сокращения числа рецидивов заболевания и случаев респираторных инфекций свидетельствует о положительном влиянии сочетанной вакцинации против вирусного гепатита В с иммуномодулятором на воспалительный процесс и течение основного заболевания.

Интерлейкины 6, 8 и ФНО- являются одними из основных провоспалительных цитокинов, участвующих в неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных инфекций. Исходно уровни всех изучаемых цитокинов у пациентов с ХОБЛ превышали нормальные значения. Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови больных ХОБЛ в I, II и III группах во все сроки после вакцинации против гепатита В, дифтерии и столбняка не имели различий, были выше, чем в контрольной группе, и варьировали в пределах $18,2 \pm 6,8 - 22,3 \pm 6,5$ пг/мл. Только у пациентов IV группы отмечено снижение содержания ИЛ-6 спустя 1 месяц после второй вакцинации с $20,7 \pm 9,1$ пг/мл до $15,2 \pm 11,3$ пг/мл ($p < 0,05$) и через 6 месяцев после окончания полного курса вакцинации – до $12,5 \pm 9,3$ пг/мл ($p < 0,05$).

У больных ХОБЛ выявлена прямая корреляционная связь умеренной силы между уровнями сывороточных ИЛ-6 и СРБ ($r = 0,69$; $p < 0,05$); это может быть обусловлено тем, что синтез СРБ регулируется ИЛ-6.

У пациентов с ХОБЛ I, II и III групп не были выявлены различия содержания ИЛ-8 через 1 месяц после введения первой, второй и третьей доз вакцин против гепатита В или Бубо-М. И только в IV группе отмечено снижение этого показателя спустя месяц после второй вакцинации с $72,2 \pm 35,8$ до $58,3 \pm 21,3$ пг/мл ($p < 0,05$) и через 6 месяцев после полного курса вакцинации до $32,1 \pm 16,2$ пг/мл ($p < 0,05$).

Уровни остальных исследуемых цитокинов (ИФН- и ФНО-) в процессе вакцинации не претерпели существенных изменений, хотя они регистрировались в более высоких значениях, чем у здоровых лиц.

Таким образом, больные с ХОБЛ в возрасте 35 – 60 лет составляют группу риска по заболеваемости, так как исходно у них не были выявлены антитела к возбудителям дифтерии, столбняка и вирусу

гепатита В в протективных значениях. Вакцинация против указанных инфекций пациентов с ХОБЛ на фоне базисной терапии безопасна, не вызывает развития нежелательных явлений и обострений основного заболевания, ухудшений функциональных показателей в поствакцинальном периоде.

Выводы

1. Трёхкратное введение препарата Бубо-М как и сочетанное использование иммуномодулятора с вакциной против гепатита В, приводит к снижению количества обострений у больных ХОБЛ.
2. Вакцинация от гепатита В ассоциированная с иммуномодулятором сопровождается уменьшением частоты ОРИ в течение года после первой вакцинации.
3. Выявленный у больных ХОБЛ замедленный синтез антител к вакцинным антигенам и их низкий уровень компенсируется трёхкратным введением препаратов Бубо-М или вакциной против гепатита В. После введения 3-й дозы вакцины эти различия нивелируются и не отличаются от здоровых.
4. Вакцина Бубо-М имеет преимущества не только в создании поствакцинального иммунитета к трем инфекциям, но в достижении ремиссии у больных ХОБЛ за счет модуляции иммунного ответа после введения нескольких вакцинных антигенов аналогично использованию иммуномодулирующего препарата совместно с вакциной против гепатита В.

У больных ХОБЛ с точки зрения фармакоэкономики и эпидемического благополучия в профилактике инфекционных заболеваний перспективным является введение комплексной вакцины Бубо-М. Сочетанная вакцинация с применением иммуностимулирующих препаратов приводит к активации синтеза и повышению уровня поствакцинальных антител, а также к нормализации содержания провоспалительных белков и может служить одним из способов, улучшающих прогноз течения заболевания.

Целесообразно усовершенствовать имеющиеся рекомендации по вакцинации взрослых против инфекционных заболеваний и активно их внедрить в практику аналогично тому, как это принято в педиатрии. [46 – 49].

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Orcid

M.P.Kostinov 0000-0002-1382-9403

Литература

1. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. Пульмонология. 2017; 27 (1): 13 – 20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
2. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Костинов М.П., Таточенко В.К. и др. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции. Методические рекомендации, Москва; 2008:14.

3. Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Зверев В.В. и др. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации МР 3.3.1.0027-11, М.: 2011:38.
4. Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П., Жирова С.Н., Козлов Р.С., Муравьев А.А. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие: Н.И. Брико, ред. Москва; 2013: 278.
5. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л., Курбатова Е.А., Егорова Н.Б., Костинов М.П. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. Пульмонология. Приложение 2015; 2 (25): 1 – 19.
6. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». http://www.gospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345
7. Якимова Т.Н. Эпидемиологический надзор за дифтерией в России в период регистрации единичных случаев заболевания: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2016: 22.
8. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003; 3: 48 – 52.
9. Афлятунова С.Ф. Особенности иммунопатогенеза и клинико-иммунологической диагностики хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2011: 24.
10. Новиков Д.К., Смирнова О.В., Новиков П.Д. Первично-вторичный иммунодефицит – основа патогенеза хронической обструктивной болезни легких. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015; 2: 46– 54.
11. Рыжов А.А., Катосова Л.К., Костинов М.П., Волков И.К., Магаршак О.О. Оценка влияния бактериальных вакцин «PNEUMO 23» и «АКТ-НИБ» на течение хронического воспалительного процесса органов дыхания у детей. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2005; 3: 84 – 87.
12. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004; 6 (19): 24 – 27.
13. Рыжов А.А., Катосова Л.К., Костинов М.П., Волков И.К., Магаршак О.О. Клинический эффект применения бактериальных вакцин «Pнеumo-23», «Акт-НИБ» и «ВП-4» у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких. Детские инфекции. 2004; 2 (7): 22 – 24.
14. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Поствакцинальный иммунитет к гриппу в впервые и повторно вакцинированных больных с бронхологической патологией. Иммунология. 2011; 32 (6): 306 – 310.
15. Костинов М.П., Рыжов А.А., Чебыкина А.В., Брынза Н.С., Новикова Т.С., Чертополохова Н.П. 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: 104 – 110.
16. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and flu in patients with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Advancing Solutions to Elovging Resistance, ISAAR, Seoul, Korea, 2011: 298.
17. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. Microbiological efficacy of combined use of drugs Pнеumo-23, Hiberix, Grippol plus in patient a chronic obstructive pulmonary disease. 4th Congress of European Microbiologists FEMS. Geneva, Switzerland, 2011: 528.
18. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхологической патологией. М.П. Костинов, ред. Москва; Общероссийский фонд «Здоровье человека», 2007: 182.
19. Применение вакцин «Пневмо 23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронической воспалительных заболеваниях легких у детей. Пособие для врачей: М.П. Костинов, ред. Москва; Медицина для всех, 2004:48.
20. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е., Костинов М.П., Рыжов А.А. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Журнал микробиологии. 2011; 4: 80 – 84.
21. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. Иммуностимуляция бактериальными вакцинами при патологии органов дыхания. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003; 3: 49 – 53
22. Маркелова Е.В., Гуцина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «Пневмо 23» детей с atopической бронхиальной астмой. Журнал микробиологии. 2005; 2: 83 – 85.
23. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Рыжов А.А. Динамика
24. 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; 3 (3): 35 – 39.
25. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Рыжов А.А. 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. Медицинский альманах. 2010; 3: 169 – 173.
26. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е., Костинов М.П., Рыжов А.А. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Журнал микробиологии. 2011; 4: 80 – 84.
27. Протасов А.Д., Жестков А.В., Шанина И.Ю. Оценка качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Казанский медицинский журнал. 2010; 91 (5): 620 – 621.
28. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-ХИБ». Пособие для врачей: М.П. Костинов, ред. Москва. Медицина для всех. 2004: 36.
29. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. Практическое руководство: М.П. Костинов, В.В. Зверев, ред. Москва Медицина для всех, 2009: 196.
30. Кулакова Н.А., Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинова Т.А. Вакцинация против вирусных инфекций пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 5: 60 – 66.
31. Протасов А.Д., Кулакова Н.А., Жестков А.В., Костинова Т.А., Штейнер М.Л. Вакцинопрофилактика бактериальных инфекций у больных ХОБЛ. Фундаментальные исследования. 2012; 8 (2): 474 – 479.
32. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. 2-е изд. дополненное, М.П. Костинов, В.Ф. Лавров, ред. Москва. Медицина для всех. 2010: 192.
33. 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.
34. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И., Микава Е.И. Способ вакцинации против гепатита «В» детей со сниженной иммунореактивностью. Патент на изобретение № 2294213. 2007: 5.
35. Соловьева И.Л., Кусельман А.И., Костинов М.П., Анохина Е.В. Применение иммуномодулирующих препаратов в подготовке детей к вакцинации. Аллергология и иммунология. 2007; 8 (2): 206 – 208.
36. Голубцова О.И., Петрова Т.И., Костинов М.П. Потенцирование аффинолейкином эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с рецидивирующим бронхитом. Медицинская иммунология. 2006; 8 (2 – 3): 433 – 434.
37. Голубцова О.И., Петрова Т.И., Костинов М.П. Клиническая эффективность применения отечественного иммуномодулятора «Аффинолейкин» у детей с рецидивирующим бронхитом. Российский аллергологический журнал. 2006; 1: 34 – 38.
38. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. М.П. Костинов, ред. Москва; Медицина для всех., 2006: 176.
39. Костинов М.П., Гервазиева В.Б., Балаболкин И.И., Максимова Н.М., Переверзева Н.В. Вакцинопрофилактика дифтерии и столбняка у детей, страдающих бронхиальной астмой и астматическим бронхитом. Журнал микробиологии. 1993; 3: 76 – 80.
40. Костинов М.П. Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 1993: 47.
41. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. М.П. Костинов, ред. Москва. Медицина для всех. 1997: 110.
42. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей: М.П. Костинов, ред. Москва. Медицина для всех. 1997: 111.
43. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов. Справочник М.П. Костинова, Н.А. Озерецковского, ред. Москва. Миклош. 2004: 256.
44. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. Лечащий врач. 2010; 4: 9.
45. Иммуномодуляторы и вакцинация. Руководство: М.П. Костинов, И.Л. Соловьева, ред. Москва. 4Мпресс. 2013: 272.
46. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 1-е изд. М.П. Костинов, ред. Москва. Медицина для всех. 1996: 78.
47. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М.П. Костинов, ред. Москва. Медицина для всех. 2000: 120.
48. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 4-е изд. М.П. Костинов, ред. Москва. Медицина для всех. 2013: 432.
49. Вакцинация взрослых с бронхологической патологией. Руководство для врачей: М.П. Костинов, ред. Москва. Арт студия «Созвездие», 2013: 109.

References

1. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. 2017; 27(1): 13-20 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
2. Chuchalin A.G., Bilichenko T.N., Zverev V.V., Semenov B.F., Kostinov M.P., Tatchenko V.K. et al. Immunization with polysaccharide polyvalent vaccine for the prevention of pneumococcal infection. Methodical recommendations, M: 2008: 14 (in Russian).
3. Yezhlova E.B., Melnikova A.A., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K., Zverev V.V. et al. Epidemiology and vaccine prophylaxis of infection caused by *Streptococcus pneumoniae*. Methodical recommendations. MI 3.3.1.0027-11, Moscow. 2011: 38 (in Russian).
4. Briko N.I., Simonova E.G., Kostinov M.P., Zhirona S.N., Kozlov R.S., Muraviev A.A. Immunoprophylaxis of pneumococcal infections. Educational-methodical manual. Edit.: Briko N.I. Moscow: 2013: 278 (in Russian).
5. Chuchalin A.G., Bilichenko T.I., Osipova G.L., Kurbatova E.A., Egorova N.B., Kostinov M.P. Vaccine prophylaxis of respiratory diseases in the framework of primary health care for the population. Clinical recommendations. Pulmonologiya. [Pulmonology]. Appendix 2015; 2 (25): 1 – 19 (in Russian).
6. State report «The state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016». Available at: http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345
7. Yakimova T.N. Epidemiological surveillance of diphtheria in Russia during the registration of single cases of the disease: Doctorate of med. sci. diss. Moscow. 2016: 22 (in Russian).
8. Lukachev I.V., Kostinov M.P., Shabalina S.V. Bronchial asthma and bacterial infection. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. [Epidemiology and infectious diseases]. 2003; 3: 48 – 52 (in Russian).
9. Aflyatunova S.F. Features of immunopathogenesis and clinical and immunological diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: Doctorate of med. Sci. diss. Ufa. 2011: 24 (in Russian).
10. Novikov D.K., Smirnova O.V., Novikov P.D. Primary-secondary immunodeficiency is the basis of the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. [Immunopathology, allergology, infectology]. 2015; 2: 46 – 54 (in Russian).
11. Ryzhov A.A., Katosova L.K., Kostinov M.P., Volkov I.K., Magarshak O.O. Assessment of the effect of bacterial vaccines Pneumo 23 and ACT-HIB on the course of chronic inflammatory process of respiratory organs in children. Zhurnal mikrobiologii. [Journal of Microbiology]. 2005; 3: 84 – 87 (in Russian).
12. Ryzhov A.A., Kostinov M.P., Magarshak O.O. Use of vaccines against pneumococcal and hemophilic type b infections in people with chronic pathology. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2004; 6 (19): 24 – 27 (in Russian).
13. Chebikina A.V., Kostinov M.P. Post vaccination immunity against influenza in patients with chronic bronchopulmonary pathology. Zhurnal mikrobiologii. [Journal of Microbiology]. 2011; 4: 76 – 80 (in Russian).
14. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., Chebykina A.V. Post vaccination immunity to influenza in the first time and re-vaccinated patients with bronchopulmonary pathology. Immunologiya. [Immunology]. 2011; 32 (6): 306 – 310 (in Russian).
15. Ryzhov A.A., Katosova L.K., Kostinov M.P., Volkov I.K., Magarshak O.O. Clinical effect of the use of bacterial vaccines Pneumo-23, Act-HIB and VP-4 in children with chronic inflammatory lung diseases. Detskiye infektsii. [Children's infections]. 2004; 2 (7): 22 – 24 (in Russian).
16. Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Chebykina A.V., Brynza N.S., Novikova T.S., Chertopolkhova N.P. et al. Vaccination against pneumococcal infection with a 23-valent vaccine - a clinical efficacy in patients with chronic obstructive pulmonary disease living in the city and in the countryside. Pulmonologiya. [Pulmonology]. 2012; 6: 104 – 110 (in Russian).
17. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and flu in patients with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Advancing Solutions to Elovving Resistance, ISAAR. Seoul, Korea, 2011: 298.
18. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. Microbiological efficacy of combined use of drugs Pneumo-23, Hiberix, Grippol plus in patient a chronic obstructive pulmonary disease. 4th Congress of European Microbiologists FEMS. Geneva, Switzerland, 2011: 528.
19. From preventive to therapeutic effect of vaccines against pneumococcal and hemophilic type b infections in patients with bronchopulmonary pathology. Edit.: Kostinov M.P. Moscow: All-Russian Foundation for Human Health, 2007: 182 (in Russian).
20. The use of the vaccines Pneumo 23 and Act-HIB in the complex of treatment and prophylactic measures for chronic inflammatory diseases of the lungs in children. Manual for doctors. Edit.: Kostinov M.P. M.: Medicine for All, 2004: 48 (in Russian).
21. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrentieva N.E., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. The effect of complex vaccination against pneumococcal, hemophilic type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Zhurnal mikrobiologii. [Journal of Microbiology]. 2011; 4: 80 – 84 (in Russian).
22. Lukachev I.V., Kostinov M.P., Shabalina S.V. Immunostimulation with bacterial vaccines in the pathology of respiratory organs. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. [Epidemiology and infectious diseases]. 2003; 3: 49 – 53 (in Russian).
23. Markelova E.V., Gushchina Ya.S., Kostinov M.P., Zhuravleva N.V. Clinical and immunological effect of vaccination Pneumo 23 in children with atopic bronchial asthma. Zhurnal mikrobiologii. [Journal of Microbiology]. 2005; 2: 83 – 85 (in Russian).
24. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. Dynamics of functional tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease three months after complex vaccination against pneumococcus, hemophilic type-b and influenza infection. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. [Herald of modern clinical medicine]. 2010; 3 (3): 35 – 39 (in Russian).
25. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. Evaluation of the parameters of the function of external respiration and the test with a six-minute walk 6 months after the complex vaccination Pneumo-23, Hiberix, Grippol plus in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Meditsinskiy al-manakh. [Medical almanac]. 2010; 3: 169 – 173 (in Russian).
26. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrentieva N.E., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. The effect of complex vaccination against pneumococcal, hemophilic type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Zhurnal mikrobiologii. [Journal of Microbiology]. 2011; 4: 80 – 84 (in Russian).
27. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Shanina I.Yu. Assessment of the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. [Kazan Medical Journal]. 2010; 91 (5): 620 – 621 (in Russian).
28. Expansion of the complex of therapeutic and prophylactic measures for bronchial asthma in children with the use of vaccines Pneumo 23 and Act-HIB. Manual for doctors. Edit.: Kostinov M.P. Moscow. Medicine for All, 2004: 36 (in Russian).
29. Vaccination against hepatitis B, influenza and rubella in adult patients with chronic diseases. Practical Guide Edit.: Kostinov M.P., Zverev V.V. Moscow. Medicine for All. 2009: 196 (in Russian).
30. Kulakova N.A., Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinova T.A. Vaccination against viral infections of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2012; 5: 60 – 66 (in Russian).
31. Protasov A.D., Kulakova N.A., Zhestkov A.V., Kostinova T.A., Steiner M.L. Vaccine prophylaxis of bacterial infections in patients with COPD. Fundamentalnyye issledovaniya. [Fundamental Research]. 2012; 8 (2): 474-479 (in Russian).
32. New generation vaccines in the prevention of infectious diseases. 2nd ed., supplemented. Edit.: Kostinov M.P., Lavrov V.F. M: MDV, 2010: 192 (in Russian).
33. Solovieva I.L., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Features of vaccination of children with a changed premorbid background against hepatitis B, measles, mumps. Ulyanovsk: USU, 2006: 296 (in Russian).
34. Solovieva I.L., Kostinov M.P., Kuselman A.I., Mikawa E.I. Method of vaccination against hepatitis B in children with decreased immunoreactivity. Patent for invention № 2294213.2007: 5 (in Russian).
35. Solovieva I.L., Kuselman A.I., Kostinov M.P., Anokhina E.V. The use of immunomodulating drugs in the preparation of children for vaccination. Allergologiya i immunologiya. [Allergology and Immunology]. 2007; 8 (2): 206 – 208 (in Russian).
36. Golubtsova O.I., Petrova T.I., Kostinov M.P. Potentiation of efficacy of vaccination against pneumococcal infection in children with relapsing bronchitis with Affinoleukin. Meditsinskaya immunologiya. [Medical Immunology]. 2006; 8 (2 – 3): 433 – 434 (in Russian).
37. Golubtsova O.I., Petrova T.I., Kostinov M.P. Clinical effectiveness of the use of the domestic immunomodulator Affinoleukin in children with recurrent bronchitis. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. [Russian Allergological Journal]. 2006; 1: 34 – 38 (in Russian).
38. Immunocorrection of the vaccinal process in people with disrupted health. M.P. Kostinov, ed. Moscow. Medicine for All. 2006: 176 (in Russian).
39. Kostinov M.P., Gervazieva V.B., Balabolkin I.I., Maksimova N.M., Pereverzeva N.V. Vaccine prophylaxis of diphtheria and tetanus in children suffering from bronchial asthma and asthmatic bronchitis. Zhurnal mikrobiologii. [Journal of Microbiology]. 1993; 3: 76 – 80 (in Russian).
40. Kostinov M.P. Clinical and immunological features of DTP-M and ADS-M vaccination with preparations of children with allergic diseases: Doctorate of med. sci. diss. Moscow, 1993: 47 (in Russian).
41. New in the clinic, diagnosis and vaccine prevention of controlled infections. Edit.: Kostinov M.P. M.: Medicine for All. 1997: 110 (in Russian).
42. Immunocorrection in pediatrics. A practical guide for doctors. Ed.: Kostinov M.P. M.: Medicine for All. 1997: 111 (in Russian).
43. Clinical and immunological efficacy of immunobiological preparations. Directory. Ed.: Kostinov M.P., Ozeretskovskii N.A. M.: Miklosh, 2004: 256 (in Russian).
44. Expansion of the complex of therapeutic and prophylactic measures for bronchial asthma in children with the use of vaccines Pneumo 23 and Act-HIB. Manual for doctors. Ed.: Kostinov M.P. M.: Medicine for All. 2004: 36 (in Russian).
45. Immunomodulators and vaccination. Leadership. Edit.: Kostinov M.P., Solovieva I.L. Moscow: 2013, 4Mpress: 272 (in Russian).
46. Vaccination of children with disrupted health. A practical guide for doctors. 1st ed. M.P. Kostinov, ed. M.: Medicine for all, 1996: 78 (in Russian).
47. Vaccination of children with disrupted health. A practical guide for doctors. 2nd ed. Edit.: Kostinov M.P. M.: Medicine for all, 2000: 120 (in Russian).
48. Vaccination of children with disrupted health. A practical guide for doctors. 4th ed. Edit.: Kostinov M.P. Moscow. Medicine for All, 2013: 432 (in Russian).
49. Vaccination of adults with bronchopulmonary pathology. Manual for doctors. Ed.: Kostinov M.P. Moscow: Art Studio «Sozvezdie», 2013: 109 (in Russian).