

3.3. Иммуитет к дифтерии, столбняку и гепатиту В у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

М.П. Костинов, В.Б. Полищук

3.3. Immunity to diphtheria, tetanus and hepatitis B in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Mikhail P. Kostinov, Valentina B. Polishchuk

Алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), приведенный в современных Национальных клинических рекомендациях, предполагает: независимо от тяжести течения, всем без исключения пациентам показаны специфические мероприятия, среди которых вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции. Однако профилактика других инфекционных заболеваний путем вакцинации у данного контингента пациентов не отражена ни в документах. Исключение составляет Национальный календарь профилактических прививок, где указана необходимость ревакцинации против дифтерии и столбняка каждые 10 лет, а в возрасте до 55 лет – вакцинация против гепатита В. При оказании специализированной медицинской помощи взрослому населению пульмонологи и фтизиатры не придают должного внимания проведению профилактических прививок в соответствии с возрастом больного. 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. Исследование иммунной прослойки населения к дифтерийной инфекции в последние годы показало снижение напряженности иммунитета среди взрослых от 50 лет и старше, где доля серонегативных лиц превышает 10% [1]. Что касается респираторных инфекций, то пациенты с ХОБЛ относятся к группе риска из-за особенностей функционирования иммунной системы [2–4]. Тем не менее у таких больных возможен синтез антител в ответ на введение вакцинных препаратов, причем без развития необычных реакций в поствакцинальном периоде; проведенная иммунизация положительно влияет на состояние, связанное с течением основного заболевания [5–8]. Кроме того, она может иметь терапевтический эффект, характеризующийся элиминацией бактериальных патогенов [9, 10], восстановлением дефектов в иммунной системе, улучшением функций бронхолегочной системы и качества жизни пациентов [11–13]. Имеются данные по оценке уровня защиты против дифтерии,

столбняка и гепатита В у больных с ХОБЛ, влиянию вакцинации на течение заболевания и формирование специфического иммунитета, однако они немногочисленны [14–16]. В связи с этим целью проведенного исследования явилась оценка клинического эффекта и иммуногенности ассоциированной вакцины против дифтерии, столбняка и вирусного гепатита В у пациентов с ХОБЛ.

В исследовании участвовали 120 больных ХОБЛ и 67 здоровых лиц в возрасте 35–60 лет. Для вакцинации использовали следующие препараты: Бубо[®]-М и вакцина против гепатита В (ЗАО «Комбиотех», Россия). Вакцина Бубо[®]-М представляет собой комбинацию поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и очищенных от балластных белков дифтерийного и столбнячного анатоксинов, адсорбированных на геле гидроксида алюминия. В 1 прививочной дозе (0,5 мл) содержится 10 мкг рекомбинантного дрожжевого HBsAg, 5 флоккулирующих единиц дифтерийного и 5 антитоксинасвязывающих единиц столбнячного анатоксинов. В соответствии с инструкцией по применению 33 больным (1-я группа) вводили вакцину Бубо[®]-М трехкратно по схеме 0–1–6 мес. Пациентам 2-й группы, в которую вошли 28 человек, Бубо[®]-М вводили однократно, а в дальнейшем они получали 2 дозы вакцины против гепатита В через 1 и 6 мес. В 3-й группе, которую составили 34 больных ХОБЛ, проводили вакцинацию только против гепатита В по схеме 0–1–6 мес. Рекомбинантная дрожжевая вакцина против гепатита В представляет собой сорбированный на гидроксиде алюминия белок (HBsAg), синтезированный рекомбинантным штаммом дрожжей и содержащий детерминанты поверхностного антигена вируса гепатита В. В 1 мл препарата содержится 20 мкг HBsAg и 0,5 мг гидроксида алюминия, консервант отсутствует. Вакцину вводили в дельтовидную мышцу в дозе 1мл. В 4-ю группу вошли 25 больных, которым для форсификации поствакцинального иммунного ответа при каждом применении вакцины против гепатита В однократно вводили в другое плечо 2 ед. Аффинолейкина[®] подкожно, разведенного в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия. Имму-

номодулирующий препарат Аффинолейкин® – это комплекс низкомолекулярных белков, выделенных из мембран лейкоцитов человека и лиофилизированных с глицином (5,4 мг в ампуле). Здоровые лица (контроль) в группе А, насчитывающей 34 человека, были вакцинированы против гепатита В по схеме 0–1–6 мес., а 33 лица группы В получили вакцину Бубо®-М однократно.

Частота рецидивов ХОБЛ и присоединения острых респираторных инфекций в течение года до и после вакцинации

В ходе исследования выявлено снижение частоты обострений ХОБЛ у пациентов, получавших 3 дозы Бубо®-М (1-я группа) в течение года от начала вакцинации с $2,4 \pm 0,3$ до $1,7 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Аналогичный эффект получен у пациентов с ХОБЛ из 4-й группы, которые одновременно с вакциной против гепатита В получали препарат Аффинолейкин®: число обострений основного заболевания снизилось в 1,5 раза с $2,5 \pm 0,2$ до $1,6 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Во 2-й и 3-й группах различий по частоте обострений ХОБЛ в указанные сроки наблюдений не выявлено.

Следовательно, введение препарата Бубо®-М может оказывать неспецифическое иммунокорректирующее влияние, характеризующееся увеличением длительности ремиссии хронического заболевания, сопоставимой с результатами использования вакцины против гепатита В на фоне иммуностропного препарата, т. е. с интенсификацией механизмов поствакцинального ответа [17]. Кстати, неспецифическому иммунокорректирующему влиянию вакцинных препаратов в настоящее время придается особое внимание как способу снижения осложнений инфекционных заболеваний, в т. ч. при течении COVID-19 [18–21].

Поствакцинальные антитела к вирусному гепатиту В

При исследовании уровней антител в процессе вакцинации моно- или комбинированной вакцины против вирусного гепатита В установлены определенные закономерности сероконверсии. В качестве защитного титра рассматривали концентрацию анти-НВs в 10 мМЕ/л. Уровень анти-НВs в пределах 10–100 мМЕ/мл классифицировали как низкий, 101–1 000 мМЕ/мл – средний, > 1 000 мМЕ/мл – высокий. Так, в 1, 2 и 3-й исследуемых группах через 1 мес. после введения 1-й дозы препарата серопозитивность отмечалась у 33,3; 35,7 и 29,4% пациентов соответственно. При этом титры анти-НВs были зарегистрированы в пределах низких концентраций, что существенно отличалось от показателей здоровых лиц, у которых сероконверсию наблюдали в 76,5% случаев, а у 47,1% привитых титры антител достигали средних значений. Среди пациентов 4-й группы, так же как и в группе контроля (здоровых), через 1 мес. после 1-й дозы серопозитивность определялась у 69% привитых, причем у 38% из них титры антител достигли средней концентрации.

Через 1 мес. после 2-й вакцинации в 1, 2 и 3-й группах у 72,7; 71,4 и 58,9% пациентов с ХОБЛ регистрировали низкие и средние значения титров анти-НВs, при этом оставались серонегативными 27,3; 28,6 и 41,1% больных соответственно. Среди пациентов 4-й группы и здоровых лиц через 1 мес. после 2-й вакцинации серопозитивность наблюдалась уже у 85,9 и 87,3% соответственно, причем титры анти-НВs были отмечены преимущественно в пределах средних концентраций, а в 8,9 и 17,6% случаев – в высоких.

Во всех исследуемых группах 100%-ная сероконверсия была достигнута только после введения 3-й дозы вакцины. Спустя 6 мес. после окончания вакцинации все пациенты оставались серопозитивными.

Таким образом, при изучении иммунного ответа на введение моно- или комбинированной вакцин против вирусного гепатита В у пациентов с ХОБЛ выявлено значительное замедление синтеза антител к НВs-антигену. Это явление характерно для пациентов с коморбидными состояниями, независимо от применяемой вакцины [22, 23]. Только введение иммуномодулирующего препарата Аффинолейкин® приводит к интенсификации иммунного ответа в процессе вакцинации: сероконверсия достигает показателей здоровых лиц. Такие подходы с применением иммуностропных средств, позволяющие интенсифицировать специфические поствакцинальные антитела у пациентов с различными расстройствами здоровья, применяются в практике с 1970 г. [24–29].

После 1-го введения и комбинированной, и моновакцины против гепатита В среднее геометрическое значение антител у пациентов с ХОБЛ не достигает протективных значений, в отличие от здоровых лиц и больных, вакцинированных с Аффинолейкином®. Спустя 1 мес. после 2-й вакцинации у всех участников исследования значительно повысилось содержание антител к НВs-антигену. Однако у пациентов 1, 2 и 3-й групп уровень антител был ниже, чем у здоровых лиц и в 4-й группе, составив $53,7 \pm 7,6$; $50,6 \pm 1,1$ и $95,2 \pm 14,2$ мМЕ/мл по сравнению с $630,5 \pm 147,8$ и $427,4 \pm 74,8$ мМЕ/мл соответственно ($p < 0,001$). Через 1 мес. после 3-го введения вакцинных препаратов уровень антител продолжал нарастать, причем разница между группами нивелировалась. Спустя 6 мес., после законченной вакцинации, содержание антител во всех группах сохранялась в пределах высоких протективных значений.

Поствакцинальные антитела к дифтерийному анатоксину

С целью оценки иммунологической эффективности ревакцинации против дифтерии и столбняка пациентов с ХОБЛ изучено содержание антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам в динамике. Значения противодифтерийных и противостолбнячных антител определяли микрометодом реакции пассивной гемагглютинации. В качестве защитных

титров рассматривали концентрацию противодифтерийных и противостолбнячных антитоксических антител 1 : 40 и 1 : 20 соответственно.

Выявлено, что у больных ХОБЛ исходный уровень ротиводифтерийных антитоксических антител ниже протективных значений, при этом различия с контрольной группой отсутствовали. У здоровых лиц через 1 мес. после вакцинации отмечалась 100%-ная сероконверсия, тогда как у 30,3% пациентов 1-й группы и 32,1% 2-й наблюдалась серонегативность. При этом в 1-й и 2-й группах антитела к дифтерийному анатоксину были определены на протективном уровне (1 : 78,3 и 1 : 80 соответственно), но их показатели были значительно ниже по сравнению с контрольной группой (1,0 : 1 276,1; $p < 0,01$).

Введение 2-й дозы вакцины Бубо[®]-М пациентам с ХОБЛ привело к нарастанию антител до 1 : 362,9 (1-я группа). К тому же у пациентов 2-й группы, получавших только 2-ю дозу моновакцины против гепатита В, также повысилась концентрация антител к дифтерийному анатоксину до 1 : 487,4. Однако в 21,2 и 14,3% случаев у больных 1-й и 2-й группы сероконверсия по-прежнему отсутствовала. При этом у здоровых лиц в те же сроки наблюдения (спустя 2 мес. после введения препарата Бубо[®]-М) антитела к дифтерийному анатоксину составили 1 : 2 680,8 — значительно выше, чем у больных ХОБЛ ($p < 0,01$).

Через 1 мес. после 3-й вакцинации рост антител продолжился и составил в 1-й группе 1 : 1 907,8 и во 2-й (привитые 1 дозой Бубо[®]-М) — 1 : 1 998,6; этот показатель был ниже, чем в контрольной группе А — 5 126,8 ($p < 0,05$). При этом доли лиц с непротективными значениями антител составили 6,1 и 3,5% соответственно. Спустя 6 мес. после законченной вакцинации значения антител у пациентов с ХОБЛ не отличались от показателей контрольной группы и составили 1 : 4 867,9 и 1 : 5 120 в 1-й и 2-й группах соответственно. При этом у пациентов, получивших препарат Бубо[®]-М трехкратно, наблюдали 100%-ную сероконверсию, тогда как при сочетании 1 дозы препарата Бубо[®]-М и 2 доз вакцины против вирусного гепатита В серонегативность в отношении дифтерийного анатоксина отмечалась у 1 пациента (3,5%) и после завершения курса вакцинации.

Поствакцинальные антитела к столбнячному анатоксину

Анализ уровня антител к столбнячному анатоксину через 1 мес. после 1-й вакцинации показал, что значения антител в 1-й и 2-й группах были ниже, чем у здоровых лиц, и составили 1 : 85,2; 1 : 110,4 и 1 : 1 422,4 соответственно ($p < 0,01$). При 100%-ной сероконверсии среди здоровых лиц доля серонегативных среди больных ХОБЛ I и II групп составила 36,4 и 25% соответственно. Спустя 1 мес. после 2-й вакцинации в обеих исследуемых группах отмечен рост антител до 1 : 438,5 и 1 : 409,9 соответственно, что

не достигало значений контрольной группы — 1 : 2 860,2 ($p < 0,01$). При этом у 18,2 и 17,9% пациентов с ХОБЛ титр антител был ниже протективных значений. Введение 3-й дозы в 1-й и 2-й группах привело к значительному росту антител к столбнячному анатоксину до 1 : 2 652,2 и 1 : 2 723,9; доли серонегативных лиц составили 6,1 и 7,1% соответственно. Спустя 6 мес. после 3-й вакцинации содержание противостолбнячных антител у больных ХОБЛ существенно не отличалось от такового у здоровых лиц, составив 1 : 5 211,4; 1 : 4 594,6 и 1 : 5 560,6 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 риска по данным инфекциям. Отмечена высокая иммунологическая эффективность вакцинации против дифтерии и столбняка препаратом Бубо[®]-М. Особенностью формирования поствакцинального иммунного ответа у больных ХОБЛ является замедленное нарастание концентрации антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам. Преимущество трехкратного введения над однократным заключается в отсутствии серонегативности у пациентов после окончания курса вакцинации.

Данные о состоянии цитокинового статуса при формировании поствакцинального иммунитета у больных с хронической патологией скудны и противоречивы. У пациентов с ХОБЛ уровень С-реактивного белка, интерлейкинов-6 и -8, а также фактора некроза опухоли- α исходно был высоким. Не выявлено значимой динамики содержания указанных показателей через 1, 2 и 12 мес. после вакцинации против гепатита В, дифтерии и столбняка в сравнении с исходными данными, за исключением пациентов 4-й группы, получавших вакцину гепатита В и Аффинолейкин[®]. В этой группе в поствакцинальном периоде отмечается снижение изучаемых показателей вследствие того, что сократилось число рецидивов заболевания и случаев респираторных инфекций. Это свидетельствует о положительном влиянии сочетанной вакцинации против вирусного гепатита В с иммуномодулятором Аффинолейкин[®] на течение основного заболевания.

Таким образом, вакцинация против дифтерии, столбняка и вирусного гепатита В пациентов с ХОБЛ безопасна, поскольку не сопровождается обострением основного заболевания и ухудшением функциональных показателей в поствакцинальном периоде, а также не вызывает развития нежелательных явлений. Трехкратное введение препарата Бубо[®]-М и сочетанное использование иммуномодулятора Аффинолейкина[®] с вакциной против гепатита В приводит к снижению количества обострений, а в последнем случае — и частоты острых респираторных инфекций (ОРИ) в течение года после 1-й вакцинации [30–33].

Особенности иммунизации пациентов с измененной реактивностью

Сколько существует вакцинация, столько и остается актуальной эта тема. Она будет обсуждаться все время, пока человек придумывает «антидоты» защиты от новых инфекций. Еще более важной является проблема вакцинации не только детей, но и взрослых с нарушениями здоровья в период эпидемий и пандемий, таких как последняя — связанная с SARS-CoV-2. Тем не менее всегда надо иметь в виду, что *любая патология, сохраняющаяся у человека в течение его жизни, служит предиктором неблагоприятного исхода в случае инфицирования* патогенами различной природы. В подобной ситуации вакцинация дает шанс выжить.

На практике принято выделять группы риска по отношению к проведению вакцинации, причем этому придавалось значение с момента осуществления иммунизации в нашей стране. На современном этапе представители этих групп риска, или т. н. пациенты с измененной реактивностью, рассматриваются как приоритетные или основные при проведении вакцинопрофилактики, поскольку предсказуемы вероятность инфицирования и отличная от здоровых тяжесть течения заболевания, как и потенциально неблагоприятный исход. Давно обоснована безопасность вакцинации пациентов, страдающих различными сопутствующими заболеваниями. Если провести обзор источников за последние 10–15 лет, то не найдется ничего нового, за исключением апробации очередных вакцинных препаратов среди различных когорт населения. Итак, дифтерийные и столбнячные анатоксины для профилактики соответствующих инфекций вошли в Национальный календарь профилактических прививок с 1950-х гг., а вакцина против гепатита В — с 1990-х гг., и, следовательно, соответственно не возникает сомнений в их безопасности, иммуногенности. Напротив, благодаря развитию иммунологии на современном этапе доказано, что эти препараты оказывают не только профилактический, но и терапевтический эффект, характеризующийся восстановлением параметров иммунного статуса и стабилизацией клинического состояния у пациентов с коморбидными заболеваниями [34–36].

Наиболее часто вызывает вопросы тактика вакцинации следующих групп пациентов: страдающих аллергическими, неврологическими, бронхолегочными заболеваниями; больных с патологией почек, печени, с гематологическими, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями (сахарным диабетом, ревматологическими проблемами, метаболическим синдромом и др.); пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты; пациентов с ЛОР-патологией и другими нарушениями здоровья.

Перечислим основные принципы, которых целесообразно придерживаться при вакцинации пациентов с измененной реактивностью [37–43].

1. Вакцинацию проводят в период ремиссии основного заболевания (через 2–4 нед.) на фоне ба-

зисной терапии, или при достижении стабильных клинических симптомов, или в состоянии компенсации или субкомпенсации, или в период клинико-лабораторной ремиссии.

2. У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию (ревматология, онкология, трансплантология), вакцинация проводится до планируемой иммуносупрессивной (химиотерапии) не менее чем за 2 нед. до начала либо не ранее чем через 3 мес. после окончания химиотерапии. В случае постоянной иммуносупрессивной терапии вакцинацию инактивированными препаратами можно руководствоваться принципам, указанными в пункте 1, но обязательно с мониторингом уровня поствакцинальных антител и с введением дополнительных доз вакцины до достижения протективных значений.

3. После перенесенных ОРИ вакцинацию проводят через 2–4 нед.

4. Предпочтительно сочетанное (одномоментное) введение вакцинных препаратов (кроме БЦЖ-М).

5. С целью предотвращения обострения фоновой патологии представляется целесообразным дифференцированное использование медикаментозных средств (противоаллергических, жаропонижающих, сосудистых, ноотропных, мочегонных, противосудорожных и др.).

6. В сезон ОРИ вакцинацию можно сопровождать топическими иммуностимулирующими средствами, применение которых будет способствовать уменьшению частоты присоединения инфекций при посещении детских учреждений [44–46].

Заключение

Вакцинация является безопасной для всех категорий пациентов детей и взрослых и приводит к формированию специфических антител, оказывает эпидемиологический эффект, положительно сказывается на ремиссии основного заболевания. Вполне разумен индивидуальный подход к каждому пациенту, независимо от его клинического и социального статуса. Глубокое осмысление и реализация на практике таких принципов будут способствовать стратегическому изменению отношения и восприятия проблем иммунизации, к которой, как показало время, падает доверие населения.

Литература

1. Якимова Т.Н. Эпидемиологический надзор за дифтерией в России в период регистрации единичных случаев заболевания. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016.
2. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция. Эпидемиология и инфекционные болезни 2003; 4: 48–52.
3. Афлятунова С.Ф. Особенности иммунопатогенеза и клинико-иммунологической диагностики хронической обструктивной болезни легких. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Уфа, 2011.

4. 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. doi: 10.14427/jipai.2015.2.46.
5. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. Практическое руководство / под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева. М.: МДВ, 2009.
6. 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: 80–84.
7. 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.
8. Чебыкина А.В., Костинов М.П. Поствакцинальный иммунитет против гриппа у пациентов с хронической бронхолегочной патологией. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2011; 4: 76–80.
9. Костинов М.П., ред. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. М.: Общероссийский фонд «Здоровье человека», 2007.
10. Применение вакцин «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Пособие для врачей / под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2004.
11. Маркелова Е.В., Гущина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «Пневмо-23» детей с atopической бронхиальной астмой. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии 2005; 2: 83–85.
12. 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(12): 169–173. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_15203103_46494882.pdf.
13. Респираторная медицина: руководство / под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд. М.: Литтерра, 2017. Т. 2.
14. 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 (66): 60–66. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_18045726_70600259.pdf.
15. Протасов А.Д., Кулакова Н.А., Жестков А.В. и др. Вакцинопрофилактика бактериальных инфекций у больных ХОБЛ. Фундаментальные исследования. 2012; 8 (2): 474–479. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_18304421_44044930.pdf.
16. Костинов М.П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей. М.: Группа МДВ, 2020.
17. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. Лечащий врач 2010; 4: 9. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_23088005_83787972.pdf.
18. Гаращенко 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; 5(5): 24–29. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_11654212_46508614.pdf.
19. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения. Пособие для врачей / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М.: Группа МДВ, 2020.
20. Руководство по вакцинации и иммунотерапии при ЛОР-патологии / под ред. М.П. Костинова, И.И. Абабия. М.: Группа МДВ, 2019.
21. Костинов М.П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей. М.: Группа МДВ, 2020.
22. Костинов М.П., Гервасиева В.Б., Балаболкин И.И. и др. Вакцинопрофилактика дифтерии и столбняка у детей, страдающих бронхиальной астмой и астматическим бронхитом. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 1993; 70(3): 76–80.
23. Костинов М.П. Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями: автореф. дисс. ... д-ра мед наук. М., 1993.
24. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья / под ред. М.П. Костинова. М.: МДВ, 2006.
25. Абрамова А.Н. Влияние Бестима и Беталейкина на эффективность вакцинации против вирусного гепатита В. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2005.
26. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций / под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина, 1997.
27. Шамшева О.В., Осипова М.А., Поляков В.А. Форсифицированная вакцинация против гепатита В у детей со злокачественными опухолями. Детские инфекции. 2003; 4: 10–13. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_11908864_94061562.pdf.
28. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 1997.
29. 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.

30. Кулакова Н.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. и др. Иммунизация пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с помощью вакцин Бубо®-М и против гепатита В. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2010; 4: 27–31.

31. Костинов М.П., Чикина Е.Ю., Кулакова Н.А. и др. Эффективность вакцинации против гепатита В у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности коррекции иммунного ответа. Вопросы вирусологии 2015; 60(6): 9–14. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24833997_99341866.pdf.

32. Костинов М.П., Кулакова Н.А., Магаршак О.О. и др. Иммуногенность и клиническая эффективность ассоциированной вакцины против дифтерии, столбняка и гепатита В у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2017; 16(4): 44–51. URL: <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/294/295>.

33. Костинов М.П., Кулакова Н.А. Иммуномодуляция при вакцинации больных ХОБЛ. LAP LAMBERT Academic Publishing RU, 2018.

34. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. 2-е изд. М.: Медицина для всех, 2000.

35. Костинов М.П., Малеев В.В. Нib-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М.: Медицина для всех, 1998.

36. Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П. и др. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2013.

37. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. Руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2002.

38. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2009.

39. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ». Пособие для врачей / под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2004.

40. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыха-

ния в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. Пульмонология 2015; 2(25): 1–19. URL: https://spulmo.ru/download/Prilogenie_2015_final.pdf

41. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей-терапевтов / под ред. О.М. Драпкиной. М., 2019. URL: <https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2019/06/algoritmyi.pdf>

42. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями. Руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. М.: Группа МДВ, 2022.

43. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Вакцинация лиц пожилого возраста. Методическое руководство. 2-я версия. М.: ПедиатрЪ, 2022.

44. 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.

45. Иммуномодуляторы и вакцинация. Руководство / под ред. М.П. Костинова, И.Л. Соловьева. М.: 4Мпресс, 2013.

46. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М.: Группа МДВ, 2020.

Информация об авторах

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., профессор, член-корр. РАН; зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Полищук Валентина Борисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: polischook@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0533-0909>)