



Влияние разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких: фокус на изменении микробиоценоза мокроты

М. П. КОСТИНОВ¹, А. Д. ПРОТАСОВ², А. В. ЖЕСТКОВ², М. Л. ШТЕЙНЕР², Ю. В. ТЕЗИКОВ², И. С. ЛИПАТОВ²

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

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработка оптимальной схемы вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с учетом изменения микробиологических и клинических показателей.

Материалы и методы. Проведены обследование и наблюдение в течение 4 лет за 115 пациентами с ХОБЛ, которые рандомизированы в 4 группы вакцинации против пневмококковой инфекции, 112 пациентов завершили исследование в соответствии с протоколом. У всех испытуемых проводился тщательный сбор анамнеза. Для верификации диагноза ХОБЛ всем испытуемым выполнены исследование функции внешнего дыхания и проба с бронхолитиком (400 мкг салбутамола) по стандартной методике. В работе использован классический микробиологический метод. Оценивали клиническую эффективность вакцинации. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения StatPlus Pro 6.2.0.0 (лицензия № 2883).

Результаты. Последовательная вакцинация пневмококковой конъюгированной и полисахаридной вакцинами приводит к снижению высеваемости пневмококка из мокроты у больных с ХОБЛ. Также уменьшается частота обострений, потребности в курсах антибактериальных химиопрепаратов и госпитализаций.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинация, Превенар-13, Пневмовакс-23, конъюгированная полисахаридная вакцина, полисахаридная вакцина, микробиологический эффект

Для цитирования: Костин М. П., Протасов А. Д., Жестков А. В., Штейнер М. Л., Тезиков Ю. В., Липатов И. С. Влияние разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких: фокус на изменении микробиоценоза мокроты // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 7-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17>

The Effect of Different Regimens of Vaccination against Pneumococcal Infection on the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Focus on Changes in Sputum Microorganism Population

M. P. KOSTINOV¹, A. D. PROTASOV², A. V. ZHESTKOV², M. L. SHTEYNER², YU. V. TEZIKOV², I. S. LIPATOV²

¹Research Institute of Vaccines and Serums Named after I. I. Mechnikov, Moscow, Russia

²Samara State Medical University, Samara, Russia

ABSTRACT

The objective: development of the best vaccination regimen against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with consideration of changes in microbiological and clinical parameters.

Subjects and Methods. 115 patients with COPD were randomized into 4 pneumococcal vaccination groups, they were examined and followed up for 4 years; 112 patients completed the study complying with the protocol. Detail medical history of all subjects was collected. To verify the diagnosis of COPD, all subjects underwent external respiratory function test and bronchodilator test (salbutamol, 400 µg) according to the standard method. The classic microbiological assessment was used in this study. The clinical effectiveness of vaccination was assessed. Statistical processing of the results was performed using StatPlus Pro 6.2.0.0 software (license number 2883).

Results. Consecutive vaccination with pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines leads to decreased isolation rate of pneumococcus from the sputum of COPD patients. The frequency of exacerbations, the need for antibiotic chemotherapy and hospitalizations also goes down.

Key words: pneumococcal infection, chronic obstructive pulmonary disease, vaccination, Prevenar-13, Pneumovax-23, conjugated polysaccharide vaccine, polysaccharide vaccine, microbiological effect

For citations: Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V., Shteyner M.L., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. The effect of different regimens of vaccination against pneumococcal infection on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: focus on changes in sputum microorganism population. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 7, P. 7-17. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17>

Для корреспонденции:

Протасов Андрей Дмитриевич
E-mail: cross82@mail.ru

Correspondence:

Andrey D. Protasov
Email: cross82@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является серьезной проблемой здравоохранения, что связано с ее высокой распространенностью, растущей смертностью (по прогнозам, общая смертность, обусловленная ХОБЛ, увеличится более чем на 30% в течение ближайших 10 лет) и зна-

чительными экономическими затратами на лечение больных данной категории [1, 2, 11, 14].

Ключевую роль среди бактериальных возбудителей, вызывающих обострения ХОБЛ, играют *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Вирус гриппа входит в число вирусных агентов, способных

вызывать обострение ХОБЛ как самостоятельно, так и путем присоединения бактериальной микрофлоры [10, 12, 18].

По мере прогрессирования заболевания у больных ХОБЛ наблюдается появление в мокроте неферментирующих грамотрицательных бактерий и представителей семейства *Enterobacteriaceae* [5].

Медицинскому сообществу по-прежнему необходимы способы терапии в дополнение к базисному лечению, одним из них является воздействие на микробиоценоз мокроты с помощью вакцинации против пневмококковой инфекции (ПКИ).

Вакцинопрофилактика непосредственно и позитивно влияет на активность эпидемического процесса при ПКИ. До недавнего времени такую вакцинацию проводили с помощью только одной полисахаридной вакцины, в настоящее время для вакцинации взрослых на территории Российской Федерации, как и во всем мире, доступны 2 вакцинных препарата: 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ23) и 13-валентная конъюгированная полисахаридная пневмококковая вакцина (ПКВ13). Необходимо отметить, что эти препараты применяются главным образом для профилактики ПКИ, в то время как терапевтические свойства их остаются малоизученными.

Согласно «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» [14], всем пациентам с ХОБЛ в возрасте старше 65 лет показана вакцинация ПКВ13 и ППВ23, более молодых пациентов с ХОБЛ с сопутствующими заболеваниями (в том числе ишемической болезнью сердца) необходимо вакцинировать ППВ23. Такая же формулировка сохранена в редакции GOLD 2018 г. При этом в данном руководстве не отражена информация о необходимости вакцинации ПКВ13 лиц с ХОБЛ моложе 65 лет [8, 14, 15].

Применение вакцин против пневмококка может снизить распространение антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, появляющихся в результате неконтролируемого применения антибиотиков [19]. Идея использования вакцинопрофилактики в борьбе с антибиотикорезистентностью также описана в Распоряжении Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». При этом остается нерешенным вопрос оптимальной схемы применения пневмококковых вакцин у пациентов с ХОБЛ.

Цель исследования: разработка оптимальной схемы вакцинации против ПКИ у пациентов с ХОБЛ с учетом изменения микробиологических и клинических показателей.

Материалы и методы

Исследование проводилось с сентября 2012 г. по сентябрь 2016 г. на кафедре общей и клиниче-

ской микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ и в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова». Данное исследование являлось проспективным многоцентровым национальным рандомизированным.

Исследование зарегистрировано на международном сайте *ClinicalTrials.gov* (Clinical and Immunological Efficiency of Bacterial Vaccines at Adult Patients With Bronchopulmonary Pathology, номер регистрации NCT02787863, Национальный институт здоровья США).

Проведены обследование и наблюдение в течение 4 лет за 115 пациентами, которые соответствовали следующим критериям включения/исключения.

Критерии включения в исследуемую группу:

- лица обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие установленный диагноз ХОБЛ любой степени тяжести;
- отказ от вакцинации против вируса гриппа в течение 4 последующих лет;
- наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в клиническом исследовании;
- способность выполнять требования протокола;
- для женщин детородного возраста – отрицательный результат теста на беременность (человеческий хорионический гонадотропин) перед вакцинацией.

Критерии исключения:

- вакцинация против ПКИ в анамнезе;
- применение препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение последних 3 мес. до начала клинического исследования;
- длительное применение (более 14 дней) иммуносупрессивных препаратов за 6 мес. до начала исследования;
- любое подтвержденное или предполагаемое иммунодефицитное состояние;
- наличие дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, нарушений функции печени и почек, установленных при физикальном обследовании при первом визите;
- выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания в стадии обострения, включая любые клинически важные обострения хронических заболеваний легких, печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, психических заболеваний или метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным обследованием;
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе, аутоиммунные заболевания;
- наличие острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний в течение 1 мес. до начала исследования;
- в анамнезе хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков;

- участие в другом клиническом исследовании в течение последних 3 мес.;
- наличие в анамнезе или в настоящее время онкогематологических и других онкологических заболеваний;
- положительная реакция на ВИЧ и/или вирусные гепатиты В и С.

Включенные в исследование пациенты разделены на 4 группы:

- I группа – 32 человека, средний возраст 63,6 (стандартное отклонение 8,7) года [минимум 40; медиана 64; максимум 83], мужчин – 21, женщин – 11, вакцинация ПКВ13;
- II группа – 23 человека, средний возраст 59 (12,4) лет [34; 61; 78], мужчин – 13, женщин – 10, вакцинация ППВ23;
- III группа – 32 человека, средний возраст 63,9 (10,9) года [35; 63,5; 80], мужчин – 19, женщин – 13, вакцинация ППВ23, а через 12 мес. – ПКВ13 (ППВ23/ПКВ13);
- IV группа – 25 человек, средний возраст 60,5 (12,1) года [38; 62; 79], мужчин – 18, женщин – 7, вакцинация ПКВ13, а через 2 мес. – ППВ23 (ПКВ13/ППВ23).

Всем пациентам тщательно разъяснена суть проводимого исследования, и они подписали установленную форму информированного согласия.

У всех испытуемых проводился тщательный сбор анамнеза (выявление факторов риска, наличие жалоб на кашель, выделение мокроты, наличие одышки разной степени выраженности, усиливающейся при физической нагрузке, приступы удушья). Для верификации диагноза ХОБЛ всем испытуемым проведено исследование функции внешнего дыхания и проба с бронхолитиком (400 мкг салбутамола) по стандартной методике. Диагноз ХОБЛ устанавливался при наличии постбронходилатационного значения ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Тиффно) менее 0,7. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения/исключения, в амбулаторных условиях

получили соответствующую схеме рандомизации вакцину (последовательная рандомизация). Пациенты распределялись подряд сначала в группу ПКВ13, а затем в группы ППВ23, ППВ23/ПКВ13 и ПКВ13/ППВ23.

Из числа включенных в исследование пациентов 112 завершили исследование в соответствии с протоколом. Потеряны для дальнейшего наблюдения 3 пациента: 1 пациент из I группы умер при нарастании симптомов хронического легочного сердца, 2 пациента из II группы умерли при нарастании симптомов хронического легочного сердца. Данные этих трех пациентов не включены в анализ. Все случаи смерти не имели причинно-следственной связи с проведенной вакцинацией, а являлись результатом имеющегося заболевания бронхолегочной системы.

Временные точки сбора данных в исследовании приведены в табл. 1.

Характеристика пациентов по группам представлена табл. 2.

В табл. 3 и 4 приведена сопоставимость пациентов в группах по получаемой базисной терапии основного заболевания.

Анализ табл. 3 и 4 свидетельствует об исходной сопоставимости исследуемых групп пациентов по получаемой базисной терапии ХОБЛ. На протяжении всего исследования базисная терапия основного заболевания в исследуемых группах принципиально не изменялась.

Для вакцинации использовали следующие препараты:

- 23-валентная пневмококковая полисахаридная поливалентная вакцина (ППВ23, серия J0186-5, годна до 04.2014, «Санофи Пастер», Франция), содержит очищенные капсульные полисахариды *S. pneumoniae* 23 серотипов. Одна доза вакцины составляет 0,5 мл. Вакцина вводилась внутримышечно однократно.

- 13-валентная пневмококковая конъюгированная полисахаридная адсорбированная вакцина (ПКВ13,

Таблица 1. График исследования (временные точки сбора данных)

Table 1. The study schedule (data collection time points)

Показатель	1-й визит (скрининг, вакцинация)	2-й визит (6 мес.)	3-й визит (12 мес.)	4-й визит (48 мес.)
Подписание информированного согласия	+			
Оценка соответствия критериям включения/исключения	+			
Сбор демографических и анамнестических данных пациентов	+			
Клинический осмотр, регистрация объективных симптомов заболевания	+	+	+	+
Регистрация АД, ЧД и ЧСС	+	+	+	+
Число пациентов без обострений ХОБЛ, среднее число обострений на 1 пациента	+		+	+
Число пациентов, не принимавших АБХ, среднее число курсов АБХ на 1 пациента	+		+	+
Число пациентов без госпитализаций, среднее число госпитализаций на 1 пациента	+		+	+
Мокрота	+	+	+	+

Примечание: АД – артериальное давление, ЧД – частота дыхания, ЧСС – частота сердечных сокращений, АБХ – антибактериальная химиотерапия

Таблица 2. Характеристика пациентов по группам I, II, III, IV

Table 2. Characteristics of patients by Groups I, II, III, IV

Степень тяжести течения ХОБЛ	I группа (ПКВ13)			II группа (ППВ23)			III группа (ППВ23/ПКВ13)			IV группа (ПКВ13/ППВ23)		
	Возраст, лет	Всего		Возраст, лет	Всего		Возраст, лет	Всего		Возраст, лет	Всего	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%
1, легкая	[59 и 73]	2	6	[52]	1	4	56 (11,8) [46;53;69]	3	9	55,7 (15,4) [38;63;66]	3	12
2, средней тяжести	61,4 (8,9) [40;63;75]	16	50	57,8 (13,9) [34;57;78]	9	39	62,9 (11,5) [35;63;80]	21	66	59,7 (12,2) [38;60;79]	13	52
3, тяжелая	64,1 (6,7) [52;65;73]	9	28	61,5 (11,3) [37;65;76]	11	48	68,4 (6,1) [62;67;77]	5	16	57 [54,8; 74]	5	20
4, крайне тяжелая	68,8 (10,8) [58;72;83]	5	16	[41 и 69]	2	9	71 (8,9) [61;74;78]	3	9	64,5 (14,4) [45;67,5;78]	4	16
Итого	63,6 (8,7) [40;64;83]	32	100	59 (12,4) [34;61;78]	23	100	63,9 (10,9) [35;63,5;80]	32	100	60,5 (12,1) [38;62;79]	25	100

Примечание: данные нормально распределенных величин представлены в виде среднего (стандартное отклонение – СО) [min; медиана; max]. Величины с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы [интерквартильной широты]

Таблица 3. Характеристика бронхолитической и противовоспалительной терапии у пациентов из I (n = 32, ПКВ13) и II групп (n = 23, ППВ23)

Table 3. Characteristics of bronchodilator and anti-inflammatory therapy in patients from Groups I (n = 32, PCV13) and II (n = 23, PPV23)

Лекарственное средство	Из группы I (ПКВ13; n = 32)		Из группы II (ППВ23; n = 23)		p, ТКФ
	абс.	%	абс.	%	
Бронхолитик короткого или длительного действия (β_2 -агонист, М-холинолитик)	26	81	17	74	0,3719
Комбинированный бронхолитик	20	63	18	78	0,9404
Ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС)	7	22	2	9	0,9574
Комбинированная терапия (ИГКС + бронхолитик длительного действия)	4	13	8	35	0,0508
Ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа	1	3,1	0	0	1,0

Примечание: здесь и в табл. 4 p, ТКФ – точный критерий Фишера

Таблица 4. Характеристика проводимой бронхолитической и противовоспалительной терапии у пациентов из III (n = 32, ППВ23/ПКВ13) и IV групп (n = 25, ПКВ13/ППВ23)

Table 4. Parameters of ongoing bronchodilator and anti-inflammatory therapy in patients from Group III (n = 32, PCV23/PCV13) and Group IV (n = 25, PCV13/PCV23)

Лекарственное средство	Группа из III ППВ23/ПКВ13 (n = 32)		и IV групп ПКВ13/ППВ23 (n = 25)		p, ТКФ
	абс.	%	абс.	%	
Бронхолитик короткого или длительного действия (β_2 -агонист, М-холинолитик)	18	56	20	80	0,053
Комбинированный бронхолитик	26	81	19	76	0,4356
ИГКС	3	9	1	4	0,8769
Комбинированная терапия (ИГКС + бронхолитик длительного действия)	13	41	9	36	0,7349

серия F96122, годна до 09.2014, «Пфайзер», США), содержит капсульные полисахариды 13 серотипов *S. pneumoniae*, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате. Одна доза вакцины составляет 0,5 мл. Вакцина вводилась внутримышечно однократно.

Микробиологическое исследование мокроты

В работе использован классический микробиологический метод, применяемый на базе кафедры общей и клинической микробиологии, иммуноло-

гии и аллергологии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России и ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова».

Забор первичного материала осуществлялся в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. Сбор мокроты производился в одноразовые стерильные контейнеры с соблюдением правил асептики и в течение 30 мин доставлялся в микробиологическую лабораторию. С момента забора материала до посева на питательную среду проходило не более 60 мин.

Перед процедурой осуществлялся туалет полости рта (чистка зубов и тщательное полоскание кипяченой водой). Мокрота собиралась до приема пищи. Больные были проинструктированы о необходимости получить содержимое нижних отделов дыхательных путей, а не ротоносоглотки [4]. При возможности сдача мокроты производилась на визите под контролем врача.

Перед началом микробиологического исследования производилась окраска мазка по Граму с целью оценки «репрезентативности» образца мокроты для дальнейшего исследования. При наличии в мазке менее 25 лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток при просмотре не менее 8-10 полей зрения при малом увеличении последующий посев мокроты не проводился, так как в этом случае изучаемый материал с высокой вероятностью представлял собой содержимое ротовой полости и диагностическая значимость исследования была бы крайне низкой [17].

Выделение и идентификация микроорганизмов проводились по стандартной методике [16].

Для выделения и идентификации пневмококка исследуемый материал засеивали на агар с добавлением 5%-ной дефибринированной крови человека. Чашку Петри с посевом инкубировали при 37°C в течение 24 ч в атмосфере с повышенным содержанием CO₂. Для создания повышенной концентрации CO₂ использовали эксикатор, в который помещалась зажженная свеча, которая при горении утилизировала кислород. Когда свеча гаснет, концентрация CO₂ достигает 3% [6].

Идентификация пневмококков проводилась на основании морфологических особенностей роста и фенотипических характеристик. Пневмококки при росте на кровяном агаре (КА) могут давать несколько типов колоний, что зависит от степени выраженности капсулы. Колонии с сильно развитой капсулой, например серотипа 3, могут иметь несколько миллиметров в диаметре и быть настолько слизистыми, что напоминают каплю масла на агаровой поверхности. Их идентификация не представляет существенных проблем. Колонии штаммов с менее выраженной капсулой имеют небольшие размеры, а их выделение сопряжено с определенными трудностями.

Для идентификации пневмококка использовались характерные морфологические особенности роста: сероватый оттенок колоний, выпуклая поверхность и влажная «сметанообразная» консистенция.

Дальнейшая идентификация *S. pneumoniae* проводилась стандартными фенотипическими методами, основными из которых являются чувствительность к оптохину и лизис в присутствии солей желчи.

Метод определения чувствительности к оптохину основан на способности оптохина (этилгидрокупреина гидрохлорида) селективно подавлять рост пневмококка в отличие от других зеленящих стрептококков. При проведении данной методики

использовались агар с добавлением 5%-ной дефибринированной крови и диски, содержащие 5 мкг оптохина (optochin test, «БиоМерье»).

Производился посев 1 колонии альфа-гемолизического стрептококка, подозрительного по морфологии на пневмококк, штрихом на сектор КА. Затем на засеянную поверхность помещался диск с оптохином и производилась инкубация в течение 18-24 ч при температуре 35°C в атмосфере с 5-7% CO₂. Зона задержки роста > 14 мм (диск диаметром 6 мм) или > 16 мм (диск диаметром 10 мм) свидетельствует о наличии *S. pneumoniae*. Зона задержки роста < 14 мм (< 16 мм) требует подтверждения испытываемой культуры на принадлежность к *S. pneumoniae* в тесте лизиса в присутствии солей желчных кислот.

Соли желчи (в особенности дезоксихолат натрия и таурохолат натрия) обладают способностью избирательно лизировать колонии *S. pneumoniae* на агаре или в бульоне. Метод основан на активации пневмококковых аутолизиннов – ферментов, участвующих в лизисе клеточной стенки. Соли желчных кислот активируют аутолизинны большинства штаммов, что приводит к визуальному лизису *S. pneumoniae* в течение 0,5-2,0 ч.

Для постановки теста лизиса в присутствии солей желчных кислот готовилась суспензия исследуемого штамма в 1-2 мл стерильной дистиллированной воды (или 0,9%-ного раствора хлорида натрия) до мутности 1 по стандарту МакФарланда. Половина полученной суспензии переносилась в другую пробирку, равную по диаметру.

К пробирке, маркированной словом «Тест», добавляли 3-4 капли 10%-ного раствора дезоксихолата натрия, а к другой, с маркировкой «Контроль», – 3-4 капли 0,9%-ного раствора хлорида натрия. Пробирки тщательно встряхивали и инкубировали 0,5-2,0 ч при температуре 35°C, после чего визуально сравнивали мутность микробной суспензии в 2 пробирках. Просветление жидкости в пробирке «Тест» по сравнению с пробиркой «Контроль» свидетельствует о принадлежности культуры к *S. pneumoniae* [13].

Культивирование гемофильной палочки требует наличия в питательных средах X- и/или V-факторов роста. X-фактор представляет собой группу термостабильных тетрапиррольных соединений, входящих в состав железосодержащих пигментов (например, гемин, гематин). Виды, нуждающиеся в X-факторе, не способны синтезировать протопорфирин из δ-аминолевулиновой кислоты, что используется в качестве одного из идентификационных тестов.

Большинство видов гемофильных палочек также нуждаются в термолabileм V-факторе – никотинамидадениндинуклеотиде (НАД, кофермент I) или никотинамидадениндинуклеотидфосфате (НАДФ, кофермент II), который участвует в окислительно-восстановительных реакциях.

X- и V-факторы присутствуют в крови. Однако в нативной бараньей и человеческой крови находятся ферменты (НАД-азы), разрушающие V-фактор. Поэтому V-зависимые виды гемофил плохо или совсем не растут на КА, приготовленном на основе бараньей или человеческой крови.

Для идентификации *H. influenzae* нами использовался шоколадный агар, который готовился добавлением крови к обогащенной агаровой основе, имеющей температуру около 80°C, для того чтобы разрушить эритроциты и высвободить X- и V-факторы. Для селективного выделения гемофил из клинического материала использовались коммерческие диски с бацитрацином (10 Ед). Природно-устойчивые к бацитрацину гемофилы будут расти вокруг диска. Чашки с посевом инкубировались в эксикаторе с зажженной свечой при температуре 37°C в течение 18-24 ч [3, 16].

Для выделения и идентификации *M. catarrhalis* посев мокроты проводили на кровяной и шоколадный агар и инкубировали при 37°C в атмосфере с повышенным содержанием углекислого газа в течение 24 ч. Идентификацию проводили с помощью коммерческих биохимических панелей (Gonochek-II, quardFERM+) в общепринятых тестах по ключевым признакам: гемолиз не вызывают, характерен «феномен шайбы», коррозию агара не вызывают, являются оксидазо- и каталазоположительными, не образуют кислоту из углеводов в аэробных (окисление) и анаэробных (ферментация) условиях, восстанавливают нитраты.

Бактерии рода *Staphylococcus* spp. определялись с помощью микроскопического и микробиологического методов лабораторной диагностики по стандартной методике без последующей идентификации до вида.

Дифференцировка грамотрицательных палочек на микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные палочки осуществлялась с использованием среды Хью-Лейфсона. Дальнейшая идентификация до вида микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих грамотрицательных палочек проводилась с использованием соответствующих систем индикаторных бумажных (СИБ) («Микроген», Россия) в соответствии с прилагаемыми к наборам инструкциями.

Определение клинической эффективности вакцинации

Клиническая эффективность вакцинации против ПКИ у больных с ХОБЛ оценивалась по следующим критериям:

1. Число пациентов с обострениями, а также среднее число обострений ХОБЛ на 1 пациента за год до вакцинации и в течение первого и четвертого годов после вакцинации.

2. Число пациентов, принимавших антибактериальные химиопрепараты (АБХ), а также среднее число курсов АБХ на 1 пациента за год до вакцина-

ции и в течение первого и четвертого годов после иммунизации.

3. Число пациентов с госпитализацией по поводу обострения ХОБЛ, а также среднее число госпитализаций на 1 пациента за год до вакцинации и в течение первого и четвертого годов после иммунизации.

Обострением ХОБЛ считалось усиление симптомов одышки, кашля, выделения мокроты или повышение ее гнойности, потребовавших обращения за медицинской помощью и модификации проводимой терапии, о чем имеются подтверждающие сведения в первичной документации пациентов.

В работе учитывалось число курсов АБХ, принимаемых пациентами за год до вакцинации и в течение первого и четвертого годов после вакцинации по причине обострения ХОБЛ, а также по любым другим причинам, не связанным с ХОБЛ. Данная информация также подтверждалась наличием записей в первичной документации пациентов.

Госпитализацией считалось поступление участника исследования на лечение в стационар по поводу ХОБЛ как в плановом порядке, так и по экстренным показаниям. Подтверждением госпитализации служила выписка из истории болезни либо запись в амбулаторной карте пациента. В ходе работы собиралась информация обо всех госпитализациях по поводу ХОБЛ за год до вакцинации и в течение первого и четвертого годов после вакцинации.

Статистический анализ

Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения (стандартное отклонение) [min; медиана; max]; признаков, отличающихся от нормального распределения, – в виде медианы [интерквартильной широты]. Качественные признаки представлены в виде %, абсолютного числа.

Выбор статистического критерия оценки зависит от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Проверялась гипотеза о нормальности распределения данных (критерий Шапиро – Уилка). В случае, если данные каждой выборки распределены нормально, проведено сравнение на равенство дисперсий (критерий Левена). Если оба условия выполняются, то для независимых выборок выбран t-критерий Стьюдента, если нет, то используется его непараметрическая альтернатива (критерий Манна – Уитни). То же самое применяется к парным критериям при сравнении признаков в динамике (парный t-критерий Стьюдента или критерий Уилкоксона для парных сравнений). Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного двустороннего критерия Фишера для независимых выборок и критерия МакНемара в случае зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [9].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием специализированно-

го лицензированного программного обеспечения StatPlus Pro 6.2.0.0 (лицензия № 2883) с использованием соответствующих методик. Процент уменьшения величины рассчитывался по формуле: конечное значение – начальное значение / начальное значение × 100% [7].

Результаты

Клинический эффект вакцинации против ПКИ оценивали у пациентов с ХОБЛ в соответствии с распределенными группами. В табл. 5 приведено число (%) пациентов без обострений ХОБЛ, без курсов АБХ и без госпитализаций на протяжении 1 года до вакцинации, а также первого и четвертого годов после вакцинации против ПКИ в исследуемых группах.

Анализ данных табл. 5 свидетельствует о том, что через 1 год после вакцинации число пациентов без обострений ХОБЛ было значимо выше исходного показателя в группах ППВ23/ПКВ13 и ПКВ13/ППВ23 (34,4%, $p < 0,001$ и 72%, $p < 0,01$). Через 4 года после вакцинации против ПКИ только в группе ПКВ13/ППВ23 отмечалось значимое увеличение числа больных без обострений ХОБЛ по сравнению с исходным значением (52%, $p < 0,01$). Аналогичная ситуация отмечалась в отношении числа пациентов с ХОБЛ, не принимавших АБХ, на первом и четвертом году после вакцинации по

сравнению с исходными значениями. Через 1 год у пациентов с ХОБЛ схемы вакцинации ПКВ13 и ППВ23 приводили к значимому увеличению числа пациентов без госпитализаций (90,6 и 91,3% соответственно, $p < 0,05$). Через 4 года во всех группах отсутствовали значимые различия в числе пациентов с ХОБЛ без госпитализаций по сравнению с довакцинальным значением.

В табл. 6 приведены результаты среднего числа обострений, курсов АБХ и госпитализаций на 1 пациента исходно, на протяжении первого и четвертого годов в зависимости от использованной схемы вакцинации у пациентов с ХОБЛ.

Результаты бактериологического исследования мокроты. Ввиду того что пневмококк является одним из ведущих этиологических факторов развития обострения ХОБЛ, изучили влияние вакцинации против ПКИ на микробиоценоз мокроты у пациентов с ХОБЛ. Статистическая обработка результатов бактериологического исследования мокроты у больных с ХОБЛ проведена с учетом данных всех пациентов, включая тех, у которых не наблюдалось выделения мокроты. В табл. 7 приведены данные бактериологического исследования мокроты у больных с ХОБЛ исходно, через 1 и 4 года.

Все исследуемые схемы вакцинации, кроме ППВ23, способствовали статистически значимому снижению частоты высева *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ через 1 год после вакцинации. При этом

Таблица 5. Динамика клинического течения ХОБЛ при различных схемах вакцинации

Table 5. Changes of the clinical course of COPD with different vaccination regimens

Препарат и схема введения	Число пациентов в группе	Число пациентов без обострений (%)			Число пациентов, не принимавших АБХ (%)			Число пациентов без госпитализаций (%)		
		до вакцинации	в течение 1-го года	в течение 4-го года	до вакцинации	в течение 1-го года	в течение 4-го года	до вакцинации	в течение 1-го года	в течение 4-го года
ПКВ13	32	3 (9,4)	22 (68,8)	10 (31,3)	6 (18,8)	25 (78,1)	12 (37,5)	13 (40,6)	29 (90,6)*	24 (75)
ППВ23	23	1 (4,3)	17 (73,9)	4 (17,4)	2 (8,7)	18 (78,3)	5 (21,7)	10 (43,5)	21 (91,3)*	13 (56,5)
ППВ23/ПКВ13	32	3 (9,4)	11 (34,4)***	2 (6,2)	5 (15,6)	14 (43,8)*	11 (34,4)	15 (46,8)	25 (78,1)	21 (65,6)
ПКВ13/ППВ23	25	1 (4)	18 (72)**	13 (52)**	2 (8)	19 (76)**	13 (52)*	9 (36)	21 (84)	23 (92)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе,

** – $p < 0,01$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе,

*** – $p < 0,001$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе

Таблица 6. Среднее число обострений, курсов АБХ и госпитализаций на 1 пациента исходно, на протяжении 1-го и 4-го годов в зависимости от использованной схемы вакцинации у пациентов с ХОБЛ

Table 6. Average number of exacerbations, antibiotic chemotherapy courses, and hospitalizations per patient at baseline, year 1, and year 4, depending on the vaccination regimen used in COPD patients

Схема вакцинации	Среднее число обострений на 1 пациента с ХОБЛ (всего обострений)			Среднее число курсов АБХ на 1 пациента с ХОБЛ (всего курсов АБХ)			Среднее число госпитализаций на 1 пациента с ХОБЛ (всего госпитализаций)		
	до вакцинации	1-й год	4-й год	до вакцинации	1-й год	4-й год	до вакцинации	1-й год	4-й год
ПКВ13 (n = 32)	1,97 (63)	0,41 (13)	1,16 (37)	1,66 (53)	0,31 (10)	1,19 (38)	0,88 (28)	0,13 (4)	0,63 (20)
ППВ23 (n = 23)	2,13 (49)	0,35 (8)	1,52 (35)	1,87 (43)	0,3 (7)	1,69 (39)	0,87 (20)	0,09 (2)	0,96 (22)
ППВ23/ПКВ13 (n = 32)	2,22 (71)	2,19 (70)	1,72 (55)	1,91 (61)	1,59 (51)	1 (32)	0,94 (30)	0,47 (15)	0,47 (15)
ПКВ13/ППВ23 (n = 25)	2,52 (63)	0,32 (8)	0,84 (21)	2,12 (53)	0,24 (6)	0,8 (20)	0,84 (21)	0,16 (4)	0,2 (5)

Таблица 7. Результаты микробиологического исследования мокроты у пациентов с ХОБЛ в анализируемых группах исходно, через 1 и 4 года после вакцинации

Table 7. Results of microbiological sputum tests in patients with COPD from assessed groups at baseline, 1 and 4 years after vaccination

Возбудитель	Анализируемая группа (все участники)											
	ПКВ13 (n = 32)			ППВ23 (n = 23)			ППВ23/ПКВ13 (n = 32)			ПКВ13/ППВ23 (n = 25)		
	исходно	1 год	4 года	исходно	1 год	4 года	исходно	1 год	4 года	исходно	1 год	4 года
<i>S. pneumoniae</i> , n (%)	21 (65,6)	2 (6,3)*	14 (43,8)	18 (78,3)	5 (21,7)	12 (52,2)	18 (56,3)	1 (3,1)***	10 (31,3)	14 (56)	0 (0)***	6 (24)
<i>H. influenzae</i> , n (%)	7 (21,9)	7 (21,9)	8 (25)	7 (30,4)	10 (43,5)	9 (39,1)	3 (9,4)	3 (9,4)	9 (28,1)	5 (20)	5 (20)	6 (24)
<i>M. catarrhalis</i> , n (%)	12 (37,5)	15 (46,9)	17 (53,1)	14 (60,9)	13 (56,5)	17 (73,9)	17 (53,1)	18 (56,3)	22 (68,8)	5 (20)	10 (40)	12 (48)
<i>K. pneumoniae</i> , n (%)	5 (15,6)	6 (18,8)	7 (21,9)	4 (17,4)	7 (30,4)	6 (26,1)	5 (15,6)	8 (25)	9 (28,1)	3 (12)	5 (20)	6 (24)
<i>S. spp.</i> , n (%)	4 (12,5)	10 (31,3)	7 (21,9)	-	2 (8,7)	4 (17,4)	2 (6,3)	7 (21,9)	6 (18,8)	5 (20)	7 (28)	4 (16)
<i>A. baumannii</i> , n (%)	3 (9,4)	2 (6,3)	3 (9,4)	1 (4,3)	1 (4,3)	1 (4,3)	1 (3,1)	-	-	1 (4)	1 (4)	-
<i>M. odoratus</i> , n (%)	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (6,3)	-	-	-	-	1 (3,1)	1 (3,1)	-	-	-
<i>Candida spp.</i> , n (%)	1 (3,1)	4 (12,5)	6 (18,8)	4 (17,4)	2 (8,7)	6 (26,1)	-	4 (12,5)	5 (15,6)	8 (32)	4 (16)	3 (12)
<i>Bacillus spp.</i> , n (%)	-	1 (3,1)	2 (6,3)	1 (4,3)	-	3 (13)	-	-	2 (6,3)	1 (4)	2 (8)	1 (4)
<i>Proteus spp.</i> , n (%)	-	-	-	-	-	1 (4,3)	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (8)	1 (4)	1 (4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , (%)	-	-	1 (3,1)	-	-	1 (4,3)	-	1 (3,1)	-	1 (4)	1 (4)	1 (4)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем в соответствующей группе, *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем в соответствующей группе

через 1 год наибольший процент уменьшения величины наблюдался в группе ПКВ13/ППВ23 (100%), а наименьший – в группе ППВ23 (72,3%). Вакцинация против ПКИ у пациентов с ХОБЛ через 1 год не приводила к статистически значимым изменениям частоты высева других микроорганизмов, отличных от пневмококка. Через 4 года после вакцинации ни в одной из групп не отмечалось значимого изменения частоты высева пневмококка и других микроорганизмов по сравнению с показателем до вакцинации.

В настоящее время иммунопрофилактика ПКИ во всем мире признана в качестве важнейшего противоэпидемического мероприятия, способного обеспечить значительное снижение заболеваемости, вызываемой *S. pneumoniae*. Достигнут значительный прогресс в области разработки вакцин, в том числе противопневмококковых.

При хронических бронхолегочных заболеваниях, таких как ХОБЛ, одним из важнейших этиологически значимых факторов является *S. pneumoniae*. Это обосновывает целесообразность проведения вакцинопрофилактики в борьбе с этой инфекцией.

Заключение

В проведенном исследовании изучено влияние разных схем вакцинации против ПКИ на течение ХОБЛ для выбора наиболее оптимальной схемы. Оценка клинической эффективности вакцинации в анализируемых группах у пациентов с ХОБЛ проводилась исходно, через 1 и 4 года. Через 1 год после вакцинации количество пациентов без обострений ХОБЛ было значимо выше исходного показателя в группах ППВ23/ПКВ13 и ПКВ13/ППВ23 (34,4%, $p < 0,001$ и 72%, $p < 0,01$). Через 4 года после вакци-

нации против ПКИ только в группе ПКВ13/ППВ23 отмечалось значимое увеличение числа больных без обострений ХОБЛ по сравнению с исходным значением (52%, $p < 0,01$). Важно отметить, что в группе ПКВ13/ППВ23 через 1 и 4 года после вакцинации отмечалось наименьшее среднее число обострений ХОБЛ на 1 пациента по сравнению с другими схемами (0,32 и 0,84 обострения на 1 пациента через 1 и 4 года соответственно).

Аналогичная ситуация отмечалась в отношении числа пациентов с ХОБЛ, не принимавших АБХ, на первом и четвертом году после вакцинации по сравнению с исходными значениями. В группе ПКВ13/ППВ23 через 1 и 4 года после вакцинации отмечалось наименьшее среднее число курсов АБХ на 1 пациента с ХОБЛ по сравнению с другими схемами (0,24 и 0,8 курса АБХ на 1 пациента через 1 и 4 года соответственно).

Через 1 год у пациентов с ХОБЛ схемы вакцинации ПКВ13 и ППВ23 приводили к значимому увеличению числа пациентов без госпитализаций (90,6 и 91,3% соответственно, $p < 0,05$). Через 4 года во всех группах отсутствовали значимые различия в числе пациентов с ХОБЛ без госпитализаций по сравнению с довакцинальным значением.

Положительный клинический эффект вакцинации у больных с ХОБЛ связан с ее влиянием на микробиоценоз мокроты, под которым подразумевается защита организма больного от контаминации микробами, либо возможность их эрадикации в случае наличия микробов в организме до иммунизации. Также важным является борьба с носительством пневмококка. В связи с этим было проведено микробиологическое исследование мокроты у больных с ХОБЛ на фоне вакцинации против ПКИ.

Все исследуемые схемы вакцинации, кроме ППВ23, способствовали статистически значимому снижению частоты высева *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ через 1 год после вакцинации. При этом наибольший процент уменьшения величины наблюдался в группе ПКВ13/ППВ23 (100%). Через 4 года после вакцинации ни в одной из групп не отмечалось значимого снижения частоты высева пневмококка по сравнению с показателем до вакцинации ($p > 0,05$). Статистически значимых изменений частоты высева других микроорганизмов через 1 и 4 года в исследуемых группах не выявлено.

По данным профессора М. П. Костинова, через 1 год после вакцинации против ПКИ с использованием ППВ23 уменьшалась частота встречаемости *S. pneumoniae* на 52,9% в мокроте у больных ХОБЛ. В нашем исследовании вакцинация ПКВ13/ППВ23 пациентов с ХОБЛ приводила к 100%-ному уменьшению величины высева через 1 год, а через 4 года – 57,1%. Показано, что последовательное применение ПКВ13/ППВ23 у больных с ХОБЛ приводит к большему уменьшению частоты встречаемости

пневмококка в мокроте через 1 год по сравнению с данными М. П. Костинова. Это может свидетельствовать о том, что последовательное применение конъюгированной полисахаридной и полисахаридной пневмококковых вакцин оказывает более выраженное воздействие на элиминацию *S. pneumoniae*, чем моновакцинация ППВ23, что, по всей видимости, опосредуется определенным влиянием на показатели иммунитета.

Чрезвычайно важной находкой проведенного исследования является тот факт, что у больных с ХОБЛ через 1 и 4 года на фоне уменьшения частоты высева *S. pneumoniae* не наблюдалось контаминации мокроты другими возбудителями.

Последовательная вакцинация пневмококковой конъюгированной и полисахаридной вакцинами приводит к снижению высеваемости пневмококка из мокроты у больных с ХОБЛ, что оказывает выраженное положительное влияние на клиническое течение данного заболевания – приводит к снижению частоты обострений, потребности в курсах антибактериальных химиопрепаратов и госпитализаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В., Булгакова С. В., Косякова Ю. А., Давыдкин И., Данилова О. Е., Дзыубайло А. В., Дьячков В. А., Захарова Н. О., Золотовская И. А., Колсанов А. В., Котельников Г. П., Кривова С. П., Кудлай Д. А., Купаев В. И., Куртов И. В., Лебедева Е. А., Мензул Е. В., Назаркина И. М. и др. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. Давыдкина И. Л. Щукина Ю. В. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 840 с.
- Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., Архипов В. В., Белевский А. С., Лещенко И. В., Овчаренко С. И., Шмелев Е. И., Чучалин А. Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 13-20. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
- Богданович Т. М. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам Haemophilus influenzae // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 93-109.
- Добрых В. А., Мун И. Е., Ковалева О. А., Дигор А. А., Уварова И. В., Макаревич А. М. Диагностическое значение цитологического исследования секрета нижних дыхательных путей // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 125-129.
- Зайцев А. А., Крюков Е. В. Режимы антимикробной терапии и профилактики обострений хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких // Терапия. – 2016. – № 1. – С. 21-29.
- Кречикова О. И. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам Streptococcus pneumoniae // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 88-98.
- Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. – М.: Практическая медицина, 2011.
- Лещенко И. В., Куделя Л. М., Игнатова Г. Л., Невзорова В. А., Шпагина Л. А. Резолюция совета экспертов «Место противовоспалительной терапии при ХОБЛ в реальной клинической практике» от 8 апреля 2017 г., Новосибирск // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25, № 18. – С. 1322-1324.
- Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с.
- Протасов А. Д., Рыжов А. А., Жестков А. В., Костинов М. П. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа В

REFERENCES

- Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V., Bulgakova S.V., Kosyakova Yu.A., Davydkin I., Daniilova O.E., Dzyubaylo A.V., Dyachkov V.A., Zakharova N.O., Zolotovskaya I.A., Kolsanov A.V., Kotelnikov G.P., Krivova S.P., Kudlay D.A., Kupaev V.I., Kurtov I.V., Lebedeva E.A., Menzul E.V., Nazarkina I.M. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. Davydkin I.L., Schukin Yu.V., eds., 2nd ed., reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p.
- Aysanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leschenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I., Chuchalin A.G. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: the procedure for making clinical decisions. *Pulmonologiya*, 2017, vol. 27, no. 1, pp. 13-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
- Bogdanovich T.M. Isolation, identification, and antibiotic sensitivity testing of Haemophilus influenzae. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2000, vol. 2, no. 2, pp. 93-109. (In Russ.)
- Dobrikh V.A., Mun I.E., Kovaleva O.A., Digor A.A., Uvarova I.V., Makarevich A.M. Diagnostic value of cytological tests of lower respiratory tract secretion. *Dalnevostochniy Meditsinskiy Journal*, 2013, no. 1, pp. 125-129. (In Russ.)
- Zaytsev A.A., Kryukov E.V. Antimicrobial therapy regimens and prevention of exacerbations of chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease. *Terapiya*, 2016, no. 1, pp. 21-29. (In Russ.)
- Krechikova O.I. Isolation, identification, and antibiotic sensitivity testing of Streptococcus pneumoniae. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2000, vol. 2, no. 1, pp. 88-98. (In Russ.)
- Lang T.A., Sesik M. *Kak opisyyvat statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov*. [How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors, and reviewers]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011.
- Leschenko I.V., Kudelya L.M., Ignatova G.L., Nevzorova V.A., Shpagina L.A. Resolution of the Council of Experts on the place of anti-inflammatory therapy in COPD in real clinical practice dated April 8, 2017, Novosibirsk. *Russkiy Meditsinskiy Journal*, 2017, vol. 25, no. 18, pp. 1322-1324. (In Russ.)
- Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p.
- Protasov A.D., Ryzhov A.A., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. The effect of combined vaccination against pneumococcal, Haemophilus influenzae

- инфекций и гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 22-24.
11. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Белевский А. С., Лещенко И. В., Мещерякова Н. Н., Овчаренко С. И., Шмелев Е. И. Российское респираторное общество: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15-54.
 12. Flamaing J., Backer W.D., Laethem Y.V., Heijmans S., Mignon A. Pneumococcal lower respiratory tract infections in adults: an observational case-control study in primary care in Belgium // BMC Family Practice. – 2015. – № 16. – P. 66. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0282-1>.
 13. Ford M. Medical Microbiology // Med. Microbiology. – Oxford University Press. – 2010. – P. 365.
 14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017. Available from: www.goldcopd.org.
 15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2018. Available from: www.goldcopd.org.
 16. Hof H., Dorries R. Medizinische Mikrobiologie. – 2009. <https://doi.org/10.1055/b-001-2124>.
 17. Palange P., Simonds A. K. ERS Handbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. UK: Hermes, 2013. <https://doi.org/10.1183/9781849840415-hba02>.
 18. Satzke C., Turner P., Virolainen-Julkunen A., Adrian P.V., Antonio M., Hare K.M., Henaó-Restrepo A.M., Leach A.J., Klugman K.P., Porter B.D., Sá-Leão R., Scott J.A., Nohynek H., O'Brien K.L. Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae: Updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group // Vaccine. – 2013. – Vol. 32, № 1. – P. 165-179. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.062>.
 19. WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C, HIV, tuberculosis and cancer. 2017. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/en/>
 - type b infections and influenza on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2012, vol. 5, no. 2, pp. 22-24. (In Russ.)
 11. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leschenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Russian Respiratory Society: federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2014, no. 3, pp. 15-54. (In Russ.)
 12. Flamaing J., Backer W.D., Laethem Y.V., Heijmans S., Mignon A. Pneumococcal lower respiratory tract infections in adults: an observational case-control study in primary care in Belgium. *BMC Family Practice*, 2015, no. 16, pp. 66. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0282-1>.
 13. Ford M. *Medical Microbiology*. Med. Microbiology. Oxford University Press. 2010, pp. 365.
 14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017. Available from: www.goldcopd.org.
 15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2018. Available from: www.goldcopd.org.
 16. Hof H., Dorries R. *Medizinische Mikrobiologie*. 2009. <https://doi.org/10.1055/b-001-2124>.
 17. Palange P., Simonds A.K. *ERS Handbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed. UK, Hermes, 2013. <https://doi.org/10.1183/9781849840415-hba02>.
 18. Satzke C., Turner P., Virolainen-Julkunen A., Adrian P.V., Antonio M., Hare K.M., Henaó-Restrepo A.M., Leach A.J., Klugman K.P., Porter B.D., Sá-Leão R., Scott J.A., Nohynek H., O'Brien K.L. Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae: Updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group. *Vaccine*, 2013, vol. 32, no. 1, pp. 165-179. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.062>.
 19. WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C, HIV, tuberculosis and cancer. 2017. Available: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/en/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Костинов Михаил Петрович

ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний.

105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а.

E-mail: monolit.96@mail.ru

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18.

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Протасов Андрей Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, заведующий отделом международного сотрудничества и образования управления международных отношений.

E-mail: crosss82@mail.ru

Жестков Александр Викторович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, заслуженный деятель науки РФ.

E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Mikhail P. Kostinov

Research Institute of Vaccines and Serums Named after I. I. Mechnikov,

Honored Researcher of Russia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases.

5a, Maly Kazenny Lane, Moscow, 105064.

Email: monolit.96@mail.ru

Samara State Medical University,

18, Gagarina St., Samara, 443079.

89, Chapayevskaya St., Samara, 443099.

Andrey D. Protasov

Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Head of Department of International Cooperation and Education, Department of International Relations.

Email: crosss82@mail.ru

Aleksandr V. Zhestkov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Honored Researcher of Russia.

Email: avzhestkov2015@yandex.ru

Штейнер Михаил Львович

доктор медицинских наук,
доцент кафедры хирургии ИПО.
E-mail: ishte@mail.ru

Тезиков Юрий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1.
E-mail: yra.75@inbox.ru

Липатов Игорь Станиславович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1.
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Mikhail L. Shteyner

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Surgery
Department of Professional Education Institute.
Email: ishte@mail.ru

Yury V. Tezikov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Obstetrics and
Gynecology Department no. 1.
Email: yra.75@inbox.ru

Igor S. Lipatov

Doctor of Medical Sciences, Professor of Obstetrics and
Gynecology Department no. 1.
Email: i.lipatoff2012@yandex.ru

Поступила 25.09.2020

Submitted as of 25.09.2020