

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-4-32-42

ОСОБЕННОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА b ПАЦИЕНТОВ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

В.Б. Полищук¹, М.П. Костинов^{1, 2}, А.А. Рыжов¹, О.О. Магаршак¹, Н.Е. Ястребова¹,
Н.А. Карчевская³, Е.А. Тарабрин³, Т.Э. Каллагов³, А.Е. Власенко⁴

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ БУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Российская Федерация

Цель: оценка иммунологической эффективности вакцинации против гемофильной инфекции типа b (*Hib*) пациентов с тяжелой бронхолегочной патологией, включенных в лист ожидания трансплантации легких. **Материалы и методы.** Пациенты с тяжелыми бронхолегочными заболеваниями ($n = 16$, возраст 22–61 год) были вакцинированы однократно против *Hib*. Уровень IgG-антител к капсульному полисахариду *Hib* до вакцинации и через 1 месяц определяли методом ИФА с использованием тест-системы, разработанной в ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Статистическая обработка данных проводилась с применением пакетов stats (v.3.6.2), lme4 (v.1.1 – 21), lmerTest (v.3.1 – 1). **Результаты.** Введение вакцины против *Hib* у пациентов с тяжелой бронхолегочной патологией не сопровождалось развитием местных и системных реакций. Доля пациентов, имевших уровень антител к капсульному полисахариду *Hib*, превышавший порог долгосрочной защиты, составила до и после вакцинации 69 и 100% соответственно ($p = 0,02$). Выявлены различия в формировании поствакцинального иммунитета в зависимости от нозологических форм заболеваний пациентов. В группе больных с обструктивными заболеваниями легких средний геометрический уровень антител к капсульному полисахариду *Hib* после вакцинации вырос по сравнению с исходным: с 1,3 [0,6–2,8] до 5,5 [1,9–15,4] у. е./мл ($p = 0,05$), а в группе пациентов с рестриктивными заболеваниями легких не изменился и составил 2,8 [0,6–14,1] у. е./мл до вакцинации и 3,4 [1,3–8,5] у. е./мл через 1 месяц после нее. В группе пациентов, принимавших глюкокортикостероиды, не отмечено прироста уровня антител к капсульному полисахариду *Hib* (2,7 [0,8–9,3] у. е./мл до и 2,8 [1,2–6,5] у. е./мл после вакцинации). В группе пациентов, не принимавших гормоны, уровень к капсульному полисахариду *Hib* вырос с 1,2 [0,7–2,1] до 4,8 [2,2–10,1] у. е./мл ($p = 0,006$). **Заключение.** Вакцинация пациентов с тяжелой бронхолегочной патологией, находящихся в листе ожидания трансплантации легких, против гемофильной инфекции типа b является безопасной и иммунологически эффективной.

Ключевые слова: *Haemophilus influenzae* типа b, IgG, вакцинопрофилактика, взрослые, бронхолегочные заболевания.

Для корреспонденции: Полищук Валентина Борисовна. Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. Тел. (495) 917-41-49. E-mail: polischook@mail.ru

Corresponding author: Valentina Polishchuk. Address: 5a, Malyj Kazennyj pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation. Phone: (495) 917-41-49. E-mail: polischook@mail.ru

FEATURES OF HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE b VACCINE IN PATIENTS WAITLISTED FOR LUNG TRANSPLANTATION

V.B. Polishchuk¹, M.P. Kostinov^{1, 2}, A.A. Pyzhov¹, O.O. Magarshak¹, N.E. Yastrebova¹, N.A. Karchevskaya³, E.A. Tarabrin³, T.E. Kallagov³, A.E. Vlasenko⁴

¹ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russian Federation

⁴ Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians, Novokuznetsk, Russian Federation

Objective: to evaluate the immunological efficacy of haemophilus influenzae type b (*Hib*) vaccine in patients with severe bronchopulmonary condition waitlisted for lung transplantation. **Materials and methods.** 16 patients (age 22–61 years) with severe bronchopulmonary diseases were vaccinated once against *Hib* infection. IgG antibody concentrations to *Hib* capsular polysaccharide before vaccination and 1 month after was measured by ELISA using a test system developed at Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. Statistical data processing was carried out using stats (v.3.6.2), lme4 (v.1.1 – 21), and lmerTest (v.3.1 – 1) packages. **Results.** *Hib* vaccine in patients with severe bronchopulmonary condition did not elicit any local or systemic reactions. The proportion of patients whose antibody (Ab) concentrations to *Hib* capsular polysaccharide exceeded the long-term protection threshold was 69% and 100% before and after vaccination, respectively ($p = 0.02$). There were differences in the formation of post-vaccination immunity depending on the nosological forms of patients' diseases. In the group of patients with obstructive pulmonary diseases, the geometric mean level of antibodies to the *Hib* capsular polysaccharide after vaccination increased as compared to the baseline value – from 1.3 [0.6–2.8] to 5.5 [1.9–15.4] AU/mL, ($p = 0.05$). In the group of patients with restrictive lung diseases, the level did not change – 2.8 [0.6–14.1] AU/mL before vaccination and 3.4 [1.3–8.5] AU/mL 1 month after vaccination. In the group of patients taking glucocorticosteroids, there was no increase in the level of antibodies to *Hib* capsular polysaccharide (2.7 [0.8–9.3] AU/mL before and 2.8 [1.2–6.5] AU/mL after vaccination). In the group of patients who did not take hormones, antibody concentrations to *Hib* capsular polysaccharide increased from 1.2 [0.7–2.1] AU/mL to 4.8 [2.2–10.1] AU/mL ($p = 0.006$). **Conclusion.** *Hib* vaccination of waitlisted patients with severe bronchopulmonary disease is safe and immunologically effective.

Keywords: *Haemophilus influenzae muna b*, IgG, vaccine prophylaxis, adults, bronchopulmonary diseases.

Вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* (*Hib*) является показательным примером эффективности данного метода профилактики инфекционных болезней. Введение вакцинации с использованием сначала полисахаридной, а в дальнейшем конъюгированной вакцины позволило значительно снизить заболеваемость данной инфекцией, особенно у детей первых 5 лет жизни. Именно в этой возрастной категории наиболее часто отмечались тяжелые инвазивные формы заболевания, такие как менингит и пневмония, которые во многих случаях заканчивались летальным исходом или инвалидизацией [1–3]. В настоящее время ВОЗ рекомендует включение вакцинации против *Hib* в программы рутинной профилактики детей, и в 2018 г. вакцинация против данной инфекции включена в национальные календари по вакцинопрофилактике в 191 стране мира [4, 5].

Вакцинация здоровых взрослых против *Hib* не предусмотрена, так как у них в большинстве случаев имеет место бактерионосительство или заболевание протекает в виде острых респираторных инфекций, преимущественно в легких и клинически не выраженных формах. В группу риска возникновения ин-

вазивных форм *Hib* относятся прежде всего пациенты с функциональной и анатомической аспленией. Однако, по данным исследования, проведенного D.C. Cassimos et al., из 42 европейских стран только 5 включили в свои национальные календари прививок вакцинацию против данной инфекции взрослых группы риска, причем в 3 странах она является рекомендуемой и только в 2 – обязательной [6]. При этом к группам риска развития тяжелых форм *Hib* в отдельных странах относят пациентов с ВИЧ-инфекцией, со злокачественными новообразованиями, реципиентов солидных органов [7].

Целью исследования явилась оценка иммунологической эффективности вакцинации против гемофильной инфекции типа *b* пациентов с тяжелой бронхолегочной патологией, включенных в лист ожидания трансплантации легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 16 пациентов с тяжелой бронхолегочной патологией в возрасте от 22 до 61 года (медиана 42 [41–47] года). Среди обследованных было 81,3% (13/16) женщин и 18,8% (3/16) мужчин. С обструктивными заболеваниями

легких (ХОБЛ, лимфангиолейомиоматоз, эмфизема) было 44% (7/16) пациентов, с рестриктивными (идеопатический легочный фиброз, фиброз в результате экзогенного аллергического альвеолита, неспецифическая интерстициальная пневмония) – 31% (5/16), 3 пациента были с сосудистыми заболеваниями легких (легочная гипертензия различного генеза) и один – с муковисцидозом. Пациенты с обструктивными заболеваниями получали терапию бронхолитиками, муколитиками, пациент с муковисцидозом получал также антибактериальную терапию. Пациенты с идиопатическим легочным фиброзом находились на терапии фибростатиками. При других видах интерстициального поражения легких (фиброз в результате экзогенного аллергического альвеолита, неспецифическая интерстициальная пневмония) пациенты получали небольшие дозы системных глюкокортикостероидов (ГКС). Пациенты с легочной гипертензией находились на ЛАГ-специфической терапии антагонистами эндотелиновых рецепторов, стимуляторами гуанилатциклазы, препаратах простагличина. На момент вакцинации 38% (6/16) пациентов принимали ГКС. Ранее пациенты не были вакцинированы против *Hib*.

Вакцинация против *Hib* проводилась при отсутствии у пациента обострения основного заболевания и признаков респираторной инфекции. Для вакцинации была использована вакцина Хиберикс (производитель GlaxoSmithKline), однократно в/м в дозе 0,5 мл. Перед вакцинацией и через 1 месяц после ее проведения производился забор крови с последующим определением уровня IgG антител (АТ) к капсульному полисахариду *Hib*.

Уровень АТ (у. е./мл) в сыворотке обследованных определяли методом ИФА с использованием тест-системы, разработанной в ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» [8]. Концентрация $\geq 0,15$ у. е./мл условно расценивалась как уровень АТ, обеспечивающий кратковременную защиту, уровнем АТ долгосрочной защиты считали ≥ 1 у. е./мл.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Описательная статистика количественных признаков представлена средним геометрическим и 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для АТ и медианой и интерквартильным размахом для возраста исследуемых. Качественные признаки представлены долей с указанием 95% ДИ, рассчитанного по методу Клоппера–Пирсона, и абсолютным числом исследуемых с изучаемым признаком в общей численности группы (n/N). Исходные количественные данные были предварительно прологарифмированы и проверены на соответствие нормальному распределению (применялся критерий Шапиро–Уилка). Проверка показала, что все прологарифмированные признаки соответствуют нормальному распределению.

Все расчеты проводились на преобразованных данных, с проведением обратного преобразования полученных результатов.

Сравнение двух связанных выборок (до/после вакцинации) по количественному признаку проводилось критерием Стьюдента для связанных выборок, по качественному признаку – критерием Мак-Немара. Сравнение двух независимых выборок по качественному признаку проводилось точным критерием Фишера. Для анализа изменения уровня АТ в зависимости от периода и группы исследования применялась модель смешанных эффектов. Предпосылки применения проверялись тестом Ливиня (гомоскедастичности остатков) и тестом Шапиро–Уилка (нормальности распределения стандартизированных остатков). Апостериорные тесты проводились с помощью критерия Тьюки. Взаимосвязь между двумя количественными признаками рассчитывалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Все расчеты проводились в свободно распространяемой статистической среде R (v.3.6, лицензия GNU GPL2), применялись пакеты stats (v.3.6.2), lme4 (v.1.1 – 21), lmerTest (v.3.1 – 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Введение вакцины против гемофильной инфекции типа b пациентам с тяжелой бронхолегочной патологией не сопровождалось развитием местных и системных реакций, хотя в практике вакцинации детей она может в редких случаях приводить к возникновению таких явлений.

У всех пациентов, включенных в исследование, уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* до вакцинации превышал 0,15 у. е./мл. Доля исследуемых с уровнем АТ, превышающим порог долгосрочной защиты, до вакцинации составила 69 [41–89] % (11/16), после вакцинации – 100 [79–100] % (16/16), различия имеют тенденцию к статистической значимости ($p = 0,06$ – точный тест Мак-Немара).

Средний геометрический уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* до вакцинации составил 1,7 [1,0–2,8] у. е./мл, а после вакцинации – 3,9 [2,3–6,6] у. е./мл. Таким образом, показатель вырос в 2,3 [1,2–4,6] раза, и этот прирост является статистически значимым ($p = 0,02$) (рис. 1).

Среди включенных в исследование пациентов 7 имели обструктивные заболевания легких, 5 – рестриктивные заболевания легких, 3 человека были с сосудистыми заболеваниями легких и один – с муковисцидозом. Среди пациентов с сосудистыми заболеваниями легких защитный уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib*, необходимый для долгосрочной защиты от инфекции, до вакцинации имели 2 человека из 3, после вакцинации у всех 3 пациентов отмечается защитный уровень АТ. У пациента с муковисцидозом исходно уровень антител к капсульному

полисахариду *Hib* превышал порог, необходимый для долгосрочной защиты от инфекции. Доля исследуемых пациентов с уровнем АТ к капсульному полисахариду *Hib*, необходимым для долгосрочной защиты от инфекции, среди пациентов с обструктивными и рестриктивными заболеваниями легких до и после вакцинации приведена в табл. 1.

Результаты проведенного исследования выявили рост в обеих группах после вакцинации доли больных, имеющих АТ к капсульному полисахариду *Hib* на уровне, необходимом для долговременной защиты. Данный прирост статистически не значим, что может быть следствием небольшого объема выборки.

Для анализа изменения уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* в зависимости от периода и группы исследования применялась модель смешанных эффектов (linear mixed effect model). В качестве фиксированных факторов (fixed effects) выступали период исследования и группа, в качестве случайных факторов (random effects) учитывались индивидуальные изменения для каждого исследуемого. Предпосылки применения метода были соблюдены: проверка гомоскедастичности остатков проводилась тестом Ливиня ($p = 0,15$), нормальности распределения стандартизированных остатков – тестом Шапиро–Уилка ($p = 0,59$). В результате анализа выявлено, что в среднем уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* не отличается между больными с обструктивными и рестриктивными заболеваниями легких ($p = 0,22$). Период исследования (до/после вакцинации) оказывает статистически значимое влияние ($p = 0,01$), причем изменение уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* в результате вакцинации может отличаться между группами исследуемых с разными заболеваниями ($p = 0,07$ – тенденция к статистической значимости). Средний геометрический уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* в группах исследования до и после вакцинации, а также результаты апостериорных тестов, приведены в табл. 2.

Наглядно индивидуальные данные по динамике уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* до и

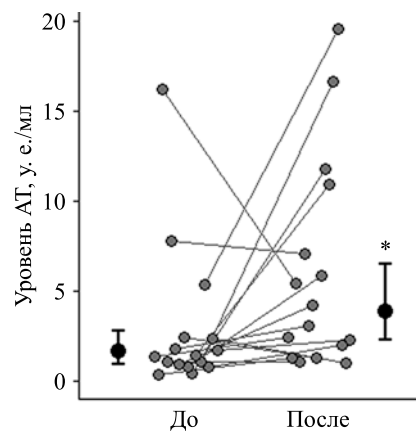


Рис. 1. Средний геометрический уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* до и после вакцинации; приведены индивидуальные значения, средний геометрический уровень и его 95% ДИ

Fig. 1. Geometric mean of antibody concentrations to *Hib* capsular polysaccharide before and after vaccination. Individual values, geometric mean and 95% CI are shown

после вакцинации у вакцинированных пациентов представлены на рис. 2.

В группе больных с обструктивными заболеваниями легких средний геометрический уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* после вакцинации вырос в 4,1 [1,1–14,7] раза по сравнению с исходным: с 1,3 [0,6–2,8] до 5,5 [1,9–15,4] у. е./мл, прирост статистически значим ($p = 0,05$). В группе с рестриктивными заболеваниями средний геометрический уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* после вакцинации статистически значимо не изменился ($p = 0,99$), значение показателя составило 2,8 [0,6–14,1] у. е./мл до вакцинации и 3,4 [1,3–8,5] у. е./мл через 1 месяц после ее проведения. Между группами исследуемых с разными заболеваниями легких не было выявлено статистически значимых различий как до вакцинации ($p = 0,63$), так и после ее проведения ($p = 0,89$).

Таблица 1

Доля пациентов с уровнем АТ к капсульному полисахариду *Hib*, необходимым для долгосрочной защиты от инфекции, до и после вакцинации в зависимости от группы исследования

Percentage of patients with *Hib* capsular polysaccharide antibodies required for long-term protection against infection, before and after vaccination, depending on the study group

Группы исследования	До вакцинации		Через месяц после вакцинации		Анализ динамики ¹
	Абс.	%	Абс.	%	
Обструктивные заболевания	4	57,1 [18–90]	7	100 [59–100]	$p = 0,25$
Рестриктивные заболевания	4	80,0 [28–99]	5	100 [48–100]	$p = 1,00$
Различия между группами ²	$p = 0,58$		$p = 1,00$		–

Примечание. ¹ – применялся критерий Мак-Немара; ² – применялся точный критерий Фишера.

Note. ¹ – McNemar's test was used; ² – Fisher's exact test was used.

Таблица 2

Средний геометрический уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* до и после вакцинации пациентов в зависимости от группы исследования

Geometric mean of IgG antibody concentrations to *Hib* capsular polysaccharide before and after vaccination, depending on the study group

Группы исследования	Средний геометрический уровень АТ и 95% ДИ		Анализ динамики ¹
	До вакцинации	Через месяц после вакцинации	
Обструктивные заболевания	1,3 [0,6–2,8]	5,5 [1,9–15,4]	p = 0,05
Рестриктивные заболевания	2,8 [0,6–14,1]	3,4 [1,3–8,5]	p = 0,99
Различия между группами ²	p = 0,63	p = 0,89	–

Примечание. ^{1,2} – применялся апостериорный тест Тьюки.

Note. ^{1,2} – Tukey's post hoc test was used.

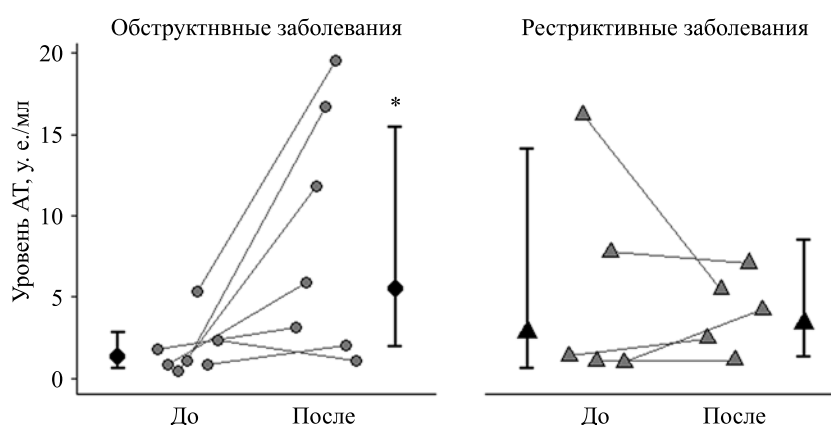


Рис. 2. Уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* до и после вакцинации пациентов в зависимости от заболевания; приведены индивидуальные значения, средний геометрический уровень и его 95% ДИ

Fig. 2. Antibody concentrations to *Hib* capsular polysaccharide before and after vaccination, depending on the disease. Individual values, geometric mean and 95% CI are shown

Следующим этапом исследования явилась оценка влияния приема глюкокортикостероидов на изменение уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* в процессе вакцинации. Применялась модель смешанных эффектов, в качестве фиксированных факторов выступали период исследования и факт наличия/отсутствия приема гормонов, в качестве случайных факторов учитывались индивидуальные изменения для каждого исследуемого. Предпосылки применения метода были соблюдены (тест Ливиня – p = 0,94, тест Шапиро–Уилка – p = 0,22). В результате выявлено, что в среднем уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* не зависит от приема гормонов (p = 0,12), после вакцинации уровень АТ статистически значимо изменяется (p = 0,002), но интенсивность этого изменения различается в зависимости от приема гормонов (p = 0,03). Средний геометрический уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* до и после вакцинации в зависимости от приема гормонов, а также результаты апостериорных тестов, приведены в табл. 3.

Наглядно индивидуальные данные изменения уровня АТ у вакцинированных пациентов на фоне гормональной терапии и без ее проведения представлены на рис. 3.

В группе пациентов, принимавших ГКС, отсутствует статистически значимый рост уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib*, средний геометрический уровень составил 2,7 [0,8–9,3] у. е./мл до вакцинации и 2,8 [1,2–6,5] у. е./мл после (p = 1,00). В то время как в группе пациентов, не принимавших гормоны, средний геометрический уровень АТ в результате вакцинации вырос в 3,9 [1,7–9,0] раза: с 1,2 [0,7–2,1] у. е./мл до 4,8 [2,2–10,1] у. е./мл, изменение статистически значимо (p = 0,006). Между группами исследуемых статистически значимых различий не было выявлено ни до вакцинации (p = 0,39), ни после ее проведения (p = 0,73).

Стоит отметить, что прием гормонов очень сильно ассоциирован с рестриктивными заболеваниями легких: 83% (5/6) всех случаев приема гормонов приходится на пациентов этой группы.

Таблица 3

Средний геометрический уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* до и после вакцинации пациентов в зависимости от приема гормонов

Geometric mean of antibody concentrations to *Hib* capsular polysaccharide before and after vaccination, depending on hormone intake

Прием гормонов	Средний геометрический уровень АТ и 95%ДИ		Анализ динамики ¹
	До	После	
Нет	1,2 [0,7–2,1]	4,8 [2,2–10,1]	$p = 0,006$
Да	2,7 [0,8–9,3]	2,8 [1,2–6,5]	$p = 1,00$
Различия между группами ²	$p = 0,39$	$p = 0,73$	–

Примечание. ^{1,2} – применялся апостериорный тест Тьюки.

Note. ^{1,2} – Tukey's post hoc test was used.

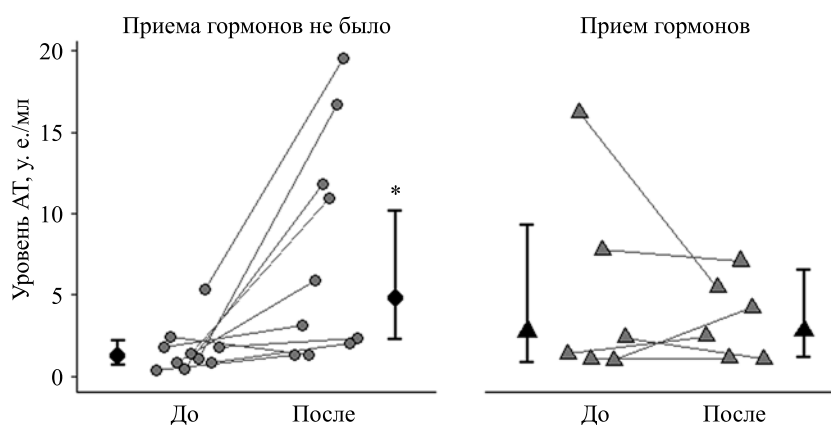


Рис. 3. Уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* до и после вакцинации пациентов в зависимости от приема ГКС; приведены индивидуальные значения, средний геометрический уровень и его 95% ДИ

Fig. 3. Antibody concentrations to *Hib* capsular polysaccharide before and after vaccination, depending on GCs intake. Individual values, geometric mean and 95% CI are shown

Далее мы проанализировали влияние возраста исследуемых на изменение уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* в процессе вакцинации. Применялась модель смешанных эффектов, в качестве фиксированных факторов выступали период исследования и возраст испытуемого, в качестве случайных факторов учитывались индивидуальные изменения для каждого исследуемого. Предпосылки применения метода были соблюдены (тест Ливиня – $p = 0,83$, тест Шапиро–Уилка – $p = 0,51$). Регрессионные кривые, характеризующие зависимость уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* от возраста исследуемого, оцененные с помощью модели смешанных эффектов (LMEM), приведены на рис. 4.

Выявлено статистически значимое увеличение уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* после вакцинации ($p = 0,02$), причем интенсивность прироста не зависит от возраста ($p = 0,84$). Также выявлена взаимосвязь уровня АТ и возраста исследуемого ($p = 0,02$), данная взаимосвязь проявляется только после вакцинации (коэффициент корреляции возраста и уровня АТ – $r_s = 0,48$, $p = 0,05$), до вакцинации

взаимосвязь слабая и статистически не значимая ($r_s = 0,26$, $p = 0,34$). Это может быть следствием разного иммунного ответа на вакцинацию у исследуемых с разными заболеваниями легких, а также тем, что группа исследуемых с обструктивными заболеваниями несколько старше, чем с рестриктивными: 43 [41–49] года против 32 [32–43] лет (различия статистически не значимы $p = 0,25$).

В последующем был проведен анализ взаимосвязи возраста привитых и изменения уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* в результате вакцинации в рамках отдельных групп заболеваний легких. Для анализа применялось построение модели смешанных эффектов отдельно для пациентов с обструктивными и рестриктивными заболеваниями. В качестве фиксированных факторов выступал период и возраст исследуемых, случайные факторы были представлены индивидуальными изменениями каждого из членов группы. Предпосылки применения метода были соблюдены в обеих группах ($p = 0,16$ – критерий Ливиня, $p = 0,41$ – критерий Шапиро–Уилка в группе обструктивных заболеваний легких;

$p = 0,45$ – критерий Ливиня, $p = 0,52$ – критерий Шапиро–Уилка в группе рестриктивных заболеваний легких). Регрессионные кривые, характеризующие зависимость уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* от возраста исследуемого, оцененные с помощью модели смешанных эффектов (LMEM) отдельно для каждой группы заболеваний легких, приведены на рис. 5.

Результаты анализа показали, что ни в одной из групп не подтвердилась взаимосвязь возраста и уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* ($p = 0,29$ в группе с обструктивными заболеваниями легких,

$p = 0,15$ в группе с рестриктивными заболеваниями легких). В группе с рестриктивными заболеваниями легких не выявлено статистически значимого изменения уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* в результате вакцинации ($p = 0,14$). При этом отсутствие изменения уровня АТ характерно для всех возрастов (нет взаимосвязи возраста и интенсивности изменения, $p = 0,16$). В то время как в группе исследуемых с обструктивными заболеваниями легких отмечается статистически значимый рост уровня АТ в результате вакцинации ($p = 0,02$), интенсивность прироста не зависит от возраста ($p = 0,82$).

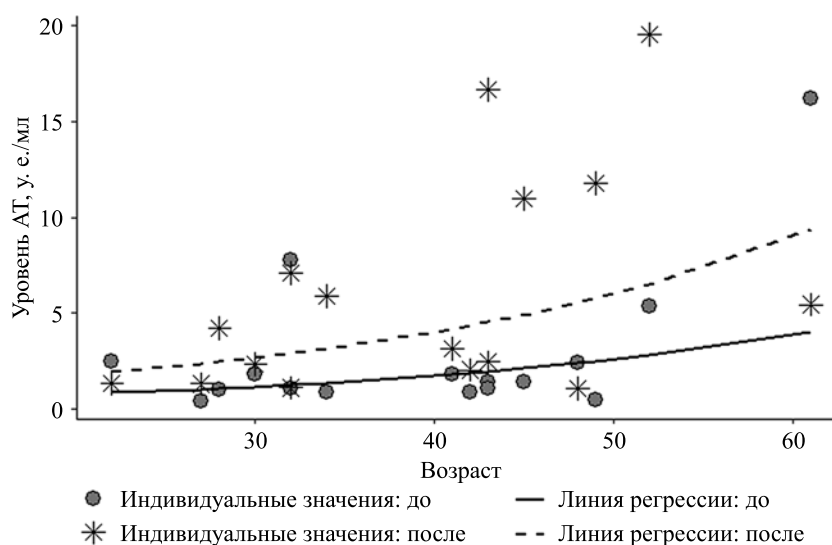


Рис. 4. Уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* до и после вакцинации пациентов в зависимости от возраста исследуемого; приведены индивидуальные значения и регрессионные кривые, оцененные с помощью LMEM

Fig. 4. Antibody concentrations to *Hib* capsular polysaccharide before and after vaccination, depending on the age of the subjects. Individual values and regression curves estimated using the LMEM are shown

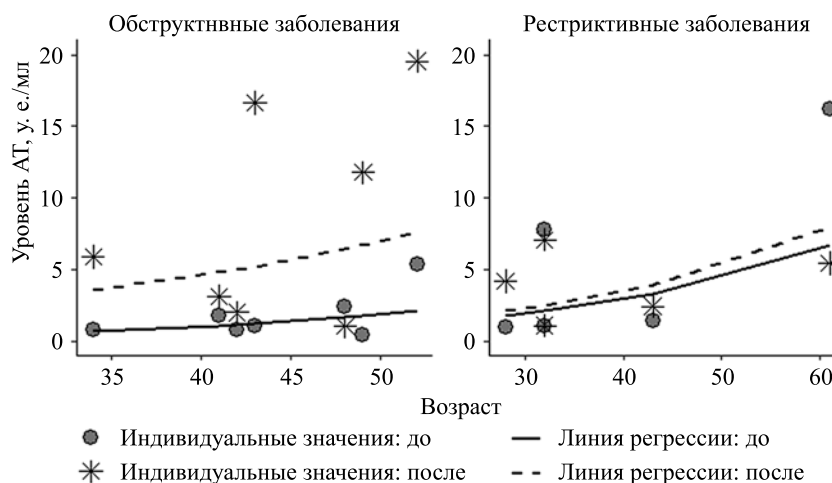


Рис. 5. Уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib* до и после вакцинации пациентов в зависимости от возраста исследуемого и его заболевания; приведены индивидуальные значения и регрессионные кривые, оцененные с помощью LMEM

Fig. 5. Antibody concentrations to *Hib* capsular polysaccharide before and after vaccination, depending on the age of the subjects and their disease. Individual values and regression curves estimated using the LMEM are shown

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация легких является единственным методом лечения терминальных стадий заболеваний органов дыхания. В листе ожидания трансплантации легких находятся пациенты с тяжелой бронхолегочной патологией, для которых все другие методы лечения оказались неэффективными. Основные нозологии пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации – обструктивные заболевания легких, муковисцидоз, рестриктивные заболевания и сосудистые заболевания легких. После проведения трансплантации легких больным пожизненно проводится иммуносупрессивная терапия, в большинстве случаев включающая в себя ингибиторы кальциневрина, ГКС и антиметаболиты, что резко повышает риск возникновения инфекционных осложнений [9]. Кроме того, предрасполагающими факторами к развитию инфекционных процессов у данной категории больных являются постоянное воздействие на аллографт факторов окружающей среды и нарушение естественных механизмов защиты (нарушение мукоцилиарного клиренса, денервация аллографта, угнетение кашлевого рефлекса) [10]. Как следствие, инфекционные осложнения после трансплантации легких встречаются в 2 раза чаще, чем после трансплантации сердца. Наиболее частой локализацией инфекции является само пересаженное легкое [11–12]. Все это указывает на важное место профилактики вакциноуправляемых, в первую очередь респираторных, инфекций в плане ведения пациентов листа ожидания трансплантации легких. Вакцинацию следует начинать как можно раньше, так как иммуносупрессивная терапия, проведение которой начинается после трансплантации, нарушает механизмы врожденного и приобретенного иммунитета и снижает эффективность поствакцинального иммунитета [13–16].

Вместе с пневмококковой, менингококковой инфекциями и гриппом гемофильная инфекция типа *b* является одной из инфекций, представляющих опасность для пациентов с заболеваниями легких [16–22]. В предвакцинальную эру наиболее уязвимой возрастной группой были дети первых 5 лет жизни, у которых заболевание в подавляющем числе протекало в форме менингита [23–25]. В настоящее время, после внедрения в национальные календари прививок большинства стран мира вакцинации детского населения против гемофильной инфекции типа *b*, инвазивные формы инфекции все чаще описываются у взрослых, при этом клинически заболевание в большинстве случаев протекает в виде пневмонии и преобладают неинкапсулированные типы возбудителя [26]. Тем не менее доля гемофильной инфекции типа *b* при инвазивных формах заболевания составляет 1,6% всех выделенных штаммов гемофильной инфекции,

при этом более 60% взрослых заболевших имеют хронические заболевания [27].

Несомненно, инвазивные формы гемофильной инфекции протекают особенно тяжело у иммунокомпрометированных пациентов, к которым относятся больные, включенные в лист ожидания трансплантации солидных органов, и в первую очередь легких. Необходимо отметить, что у пациентов с ХОБЛ около 75–80% обострений заболевания имеют инфекционную природу, при этом бактериальные возбудители выделяют из мокроты или бронхиального секрета пациентов в 40–50%, из них в 13–46% в посевах обнаруживают гемофильную палочку [28, 29]. Одновременно с этим большинство пациентов с рестриктивными заболеваниями легких в процессе терапии еще до трансплантации получают глюкокортикоиды, а также в отдельных случаях цитостатическую терапию, т. е. являются иммуносупрессированными, что значительно повышает риск развития инфекционных осложнений. Вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* этих больных позволяет снизить риск инфекционных осложнений и увеличивает их шансы дожить до трансплантации.

Данные литературы об уровне антител к капсульному полисахариду *Hib* у здоровых лиц разнятся. В исследовании, проведенном S.N. Ladhani et al. в когорте лиц в возрасте от 25 до 85 лет, уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib*, превышающий кратковременные и долговременные защитные пороги, был отмечен в 41–57 и 8–21% случаев соответственно [30]. Эти данные разнятся с результатами, полученными E.B. Nix et al., которые отмечали уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib*, превышающий кратковременный защитный порог, у 97% лиц здорового контроля [31]. В проведенном нами исследовании все пациенты имели уровень АТ к капсульному полисахариду *Hib*, превышающий порог кратковременной защиты, а доля больных с уровнем АТ, превышающим порог долговременной защиты, составила 69%. Эти данные можно сравнить с результатами исследований, проведенными E.B. Nix et al., согласно которым доля пациентов, имеющих защитный уровень АТ ($\geq 0,15$ мкг/мл) среди больных с ХОБЛ составила 86%; среди пациентов с хронической почечной недостаточностью защитный уровень АТ имели 71% пациентов, с диабетом – 80%, с меланомой – 45% [31].

Через месяц после проведенной вакцинации доля пациентов с уровнем АТ долговременной защиты составила 100%, при этом выявлено статистически значимое нарастание среднего геометрического уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* по сравнению с исходными показателями в 2,3 раза ($p = 0,02$). При этом у 7 пациентов (44,8%) уровень АТ превышал 5 у. е./мл, что защищает также от бактерионоси-

тельства. Аналогичные данные были получены при вакцинации против гемофильной инфекции типа *b* как взрослых, так и детей с различной бронхолегочной патологией. Так, при сочетанной вакцинации больных ХОБЛ против гриппа, пневмококковой и гемофильной типа *b* инфекций через 3, 6 и 12 месяцев после вакцинации уровень поствакцинальных антител к капсульному полисахариду *Hib* оставался достоверно более высоким по сравнению с исходными значениями [32]. Аналогичные данные были получены при вакцинации детей с пороками развития легких и бронхиальной астмой [33–35].

Нами выявлено, что более выраженный прирост уровня АТ к капсульному полисахариду *Hib* был отмечен в группе пациентов с обструктивными заболеваниями легких по сравнению с группой с рестриктивными заболеваниями. Это обусловлено, вероятно, проводимой терапией, так как пациенты этой группы получали гормональную терапию. В связи с этим еще раз необходимо отметить важность ранней вакцинации, так как с прогрессированием заболевания доза гормонов увеличивается и это отрицательно влияет на формирование поствакцинального иммунитета. Возможно, что данной группе пациентов необходимо повторное введение вакцины против гемофильной инфекции типа *b*. Аналогичный подход имеет место в национальных рекомендациях Сербии по вакцинации против гемофильной инфекции типа *b* групп риска, согласно которым пациентам, вакцинируемым против *Hib* до операции, препарат вводится однократно, а в посттрансплантационном периоде (т. е. на фоне иммуносупрессивной терапии) – 2 и более раз [7].

В проведенном исследовании не было выявлено корреляции между возрастом пациентов и уровнем АТ к капсульному полисахариду *Haemophilus influenzae* типа *b*. Следовательно, на формирование АТ оказывает влияние проводимая терапия, которая находится в прямой зависимости с тяжестью течения заболевания.

Таким образом, вакцинацию против гемофильной инфекции типа *b* следует рассматривать как неотъемлемую часть профилактики инфекционных осложнений у пациентов с тяжелой бронхолегочной патологией. Введение вакцины не только безопасно, но и иммунологически эффективно у пациентов с тяжелой бронхолегочной патологией, включенных в лист ожидания трансплантации легких.

Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа *b*: Методи-

ческие рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 32. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika infektsii, vyuzvaemoy *Haemophilus influenzae* tipa *b*: Metodicheskie rekomendatsii. M.: Federal'nyy tsentr gigeny i epidemiologii Rosпотребнадзора, 2010. 32. [In Russ].

2. Намазова ЛС, Костинов МП, Волкова ОН, Таточенко ВК, Галицкая МГ, Извольская ЗА и др. Профилактика гриппа, ОРИ, пневмококковой, менингококковой и *Hib*-инфекции у часто болеющих детей (пособие для врачей). М.: Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию, 2006. 43. Namazova LS, Kostinov MP, Volkova ON, Tatochenko VK, Galitskaya MG, Izvol'skaya ZA et al. Profilaktika grippa, ORI, pnevmokokkovoy, meningokokkovoy i Hib-infektsii u chasto boleyushchikh detey (posobie dlya vrachey). M.: Federal'noe agentstvo po zdravookhraneniyu i sotsial'nomu razvitiyu, 2006. 43. [In Russ].
3. Костинов МП, Лавров ВФ. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний (издание 2-е, дополненное). М.: МДВ, 2010. 192. Kostinov MP, Lavrov VF. Vaksiny novogo pokoleniya v profilaktike infektsionnykh zabolevaniy (izdanie 2-e, dopolnennoe). M.: MDV, 2010. 192. [In Russ].
4. *Haemophilus influenzae* type *b* (*Hib*) Vaccination Position Paper. *Weekly epidemiological record*. 2013; 88, 39: 413–428. <http://www.who.int/wer>.
5. WHO Immunization coverage. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
6. Cassimos DC, Effraimidou E, Medic S, Konstantinidis T, Theodorido M, Maltezou HC. Vaccination Programs for Adults in Europe, 2019. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8 (1): 34. doi: 10.3390/vaccines8010034. doi: 10.3390/vaccines8010034.
7. Строчно-методолошко упутство за спровођење обавезне и препоручене активне имунизације становништва (2018), 103 [на сербском]. Professional methodical introduction for implementation mandatory and recommended immunization of active population [In Serbian]. <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/SMU%20imuinizacija.pdf> 6.
8. Ястребова НЕ, Ванеева НП, Маркина ОА, Орлова ОЕ, Елкина СИ, Костинов МП и др. Способ определения антител к капсульному полисахариду *Haemophilus influenzae* типа *b*. Патент на изобретение RUS № 2331075. Заявка № 2006133787/15 от 22.09.2006. Оpubl. 10.08.2008. Yastrebova NE, Vaneeva NP, Markina OA, Orlova OE, Elkina SI, Kostinov MP et al. Sposob opredeleniya antitel k kapsul'nomu polisakharidu *Haemophilus influenzae* tipa *b*. Patent na izobretenie RUS № 2331075. Zayavka № 2006133787/15 ot 22.09.2006. Opubl. 10.08.2008. [In Russ].
9. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for Adult Solid-Organ Transplant Recipients: Current Recommendations and Protocols. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16 (3): 357–364. doi: 10.1128/CMR.16.3.357-364.2003.
10. Speich R, van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 Suppl 1: 58–65. doi: 10.1086/320906.

11. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6 (1): 94–100. doi: 10.1513/pats.200809-113GO.
12. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med.* 1999; 340 (14): 1081–1091. doi: 10.1056/NEJM199904083401406.
13. Костинов МП, Костинова АМ, Пахомов ДВ, Полищук ВБ, Костинова АМ, Шмитко АД и др. Эффективность пневмококковой вакцины у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных пациентов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019; 5: 72–83. Kostinov MP, Kostinov AM, Pakhomov DV, Polishchuk VB, Kostinova AM, Shmitko AD et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in immunocompetent and immunocompromised patients. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology.* 2019; 5: 72–83. [In Russ, English abstract]. doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-72-83.
14. Чучалин АГ, ред. Респираторная медицина. Руководство в 3 томах. 2-е издание, переработанное и дополненное. Т. 2. М.: Литтерра, 2017. 544. Chuchalin AG, ed. Respiratornaya meditsina. Rukovodstvo v 3 tomakh. 2-e izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. T. 2. M.: Litterra, 2017. 544. [In Russ].
15. Костинов МП, Зверев ВВ, ред. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. Практическое руководство. М.: МДВ, 2009. 196. Kostinov MP, Zverev VV, eds. Vaksinatziya protiv gepatita B, grippa i krasnukhi vzroslykh patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami. Prakticheskoe rukovodstvo. M.: MDV, 2009. 196. [In Russ].
16. Костинов МП, Чучалин АГ, ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. (1-е изд.). М.: АТМО, 2016. 128. Kostinov MP, Chuchalin AG, eds. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoj medicine. 1st ed. M.: ATMO, 2016. 128. [In Russ].
17. Брико НН, Симонова ЕГ, Костинов МП, Жирова СН, Козлов РС, Муравьев АА. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие. Н.Н.: Ремедиум Приволжье, 2013. 278. Briko NI, Simonova EG, Kostinov MP, Zhirona SN, Kozlov RS, Murav'yev AA. Immunoprofilaktika pnevmokokkovykh infektsiy. Uchebno-metodicheskoye posobiye. N.N.: Remedium Privolzh'yе, 2013. 278. [In Russ].
18. Чучалин АГ, Биличенко ТИ, Осипова ГЛ, Курбатова ЕА, Егорова НБ, Костинов МП. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. *Пульмонология. Приложение.* 2015; 2 (25): 1–19. Chuchalin AG, Bilichenko TN, Osipova GL, Kurbatova EA, Egorova NB, Kostinov MP. Vaccine prevention of respiratory diseases in the framework of primary health care to the population. *Russian Pulmonology. Supplement.* 2015; 2 (25): 1–19. [In Russ].
19. Рыжов АА, Костинов МП, Магаршак ОО. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2004; 6 (19): 24–27. Ryzhov AA, Kostinov MP, Magarshak OO. Prime-neniye vaksin protiv pnevmokokkovoy i gemofil'noy tipa b infektsiy u lits s khronicheskoy patologiyey. *Epi-demiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2004; 6 (19): 24–27. [In Russ].
20. Маркелова ЕВ, Гущина ЯС, Костинов МП, Журавлева НВ. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «Пневмо 23» детей с atopической бронхиальной астмой. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2005; 2: 83–85. Markelova EV, Gushchina YaS, Kostinov MP, Zhuravleva NV. Clinical and immunological effect produced by vaccination with «Pneumo 23» of children with atopic bronchial asthma. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology.* 2005; 2: 83–85. [In Russ, English abstract].
21. Протасов АД, Жестков АВ, Лаврентьева НЕ, Костинов МП, Рыжов АА. 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. Protasov AD, Zhestkov AV, Lavrenteva NE, Kostinov MP, Ryzhkov AA. Effect of complex vaccination against pneumococcal, haemophilus type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology.* 2011; 4: 80–84. [In Russ, English abstract].
22. Костинов МП, ред. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. М.: Медицина, 1997. 110. Kostinov MP, ed. Novoye v klinike, diagnostike i vaksinoprofilaktike upravlyayemykh infektsiy. M.: Meditsina, 1997. 110.
23. Гаращенко ТИ, Костинов МП, Ильенко ЛИ, Кытько ОВ, Гаращенко МВ, Фошина ЕП 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): 24–28. Garashchenko TI, Kostinov MP, Ilienکو LI, Kyt'ko OV, Garashchenko MV, Foshina YeP et al. Preventive and therapeutic application of Hib and pneumococcal vaccines among children, who are prone to frequent and prolonged recurrent otitis media. *Current Pediatrics.* 2006; 5 (5): 24–28. [In Russ, English abstract].
24. Ильенко ЛИ, Костинов МП, Гаращенко МВ, Кытько ОВ, Овечкина НВ, Кац ТП. Иммунизация вакцинами для профилактики пневмококковой, гемофильной инфекции и гриппа у часто и длительно болеющих детей с хронической и часто рецидивирующей неспецифической инфекционной патологией бронхолегочной системы. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5 (4): 27–30. Ilienکو LI, Kostinov MP, Garashchenko MV, Kyt'ko OV, Ovechkina NV, Kats TP. Vaccine immunization for prevention of pneumococcal, haemophilus influenzae and flu among sickly children, who often suffer from persistent heterospecific infectious pathology of the bronchopulmonary system. *Current Pediatrics* 2006; 5 (4): 27–30. [In Russ, English abstract].

25. Костинов МП, Малеев ВВ. Hib-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М.: Медицина для всех, 1998. 90. Kostinov MP, Maleev VV. Hib-infektsiya: voprosy vaksino profilaktiki. M.: Meditsina dlya vseh, 1998. 90. [In Russ].
26. Livorsi DJ, MacNeil JR, Cohn AC, Bareta J, Zansky S, Petit S et al. Invasive *Haemophilus influenzae* in the United States, 1999–2008: Epidemiology and Outcomes. *J Infect.* 2012; 65 (6): 496–504. doi: 10.1016/j.jinf.2012.08.005.
27. Soeters HM, Blain A, Pondo T, Doman B, Farley MM, Harrison LH et al. Current Epidemiology and Trends in Invasive *Haemophilus Influenzae* Disease—United States, 2009–2015. *Clin Infect Dis.* 2018; 67 (6): 881–889. doi: 10.1093/cid/ciy187.
28. Инфекционное обострение ХОБЛ: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2005. 37. Infektsionnoe obostrenie KhOBL: Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike. Posobie dlya vrachey. M., 2005. 37.
29. Костинов МП, ред. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей. М.: Созвездие, 2013. 112. Kostinov MP, ed. Vaksinatziya vzroslykh s bronkhologichnoy patologiyey. Rukovodstvo dlya vrachey. M.: Sozvezdie, 2013. 112.
30. Ladhani SN, Ramsay ME, Flood JS, Campbell H, Slack MP, Pebody R et al. *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) seroprevalence in England and Wales in 2009. *Euro Surveill.* 2012; 17 (46): 20313. doi: 10.2807/ese.17.46.20313-en.
31. Nix EB, Hawdon N, Gravelle S, Biman B, Brigden M, Malik S et al. Risk of Invasive *Haemophilus influenza* type b (Hib) Disease in Adults with Secondary Immunodeficiency in the Post-Hib Vaccine Era. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; 19 (5): 766–771. doi: 10.1128/CI.05675-11.
32. Kostinov MP, Protasov AD, Zhestkov AV, Pakhomov DV, Chebykina AV, Kostinova TA. Post-vaccination Immunity to Pneumococcal, *Haemophilus Influenzae* type b Infection and Influenza in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *J Vaccines Vaccin.* 2014; 5: 2. doi: 10.4172/2157-7560.1000221.
33. Костинов МП, ред. Применение вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей: пособие для врачей. М.: Медицина для всех, 2004. 46. Kostinov MP, red. Primenenie vaksin «PNEVMO 23» i «Akt-KhIB» v komplekse lechenno-profilakticheskikh meropriyatii pri khronicheskikh vospalitel'nykh zabolovaniyakh legkikh u detey: posobie dlya vrachey. M.: Meditsina dlya vseh, 2004. 46.
34. Костинов МП, ред. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-ХИБ». Пособие для врачей М.: Медицина для всех, 2004. 36. Kostinov MP, ed. Rasshirenie kompleksa lechenno-profilakticheskikh meropriyatii pri bronkhial'noy astme u detey s primeneniem vaksin «PNEVMO-23» i «Akt-KhIB». Posobie dlya vrachey. M.: Meditsina dlya vseh, 2004. 36. [In Russ].
35. Коровкина ЕС, Краковская АВ, Костинов МП, Козлов ВК, Ястребова НЕ, Магаршак ОО и др. Динамика уровней IgM и IgG к комплексу полисахаридов различных серотипов *S. pneumoniae* и *H. Influenzae* типа b у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких и бронхов, вакцинированных препаратами «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ». *Инфекция и иммунитет.* 2019; 9 (5–6): 713–722. Korovkina ES, Krakovskaya AV, Kostinov MP, Kozlov VK, Jastrebova NE, Magarshak OO et al. Dynamics in IgM and IgG antibodies against a polysaccharide capsule-containing complex of various *S. pneumoniae* and *H. influenzae* type b serotypes in children with chronic lung and bronchial inflammatory diseases after vaccination with «Pneumo-23» and «Act-HIB». *Russian Journal of Infection and Immunity* (2019), 9 (5–6): 713–722. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-713-722.

Статья поступила в редакцию 16.05.2020 г.
The article was submitted to the journal on 16.05.2020