

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ IgM И IgG К КОМПЛЕКСУ ПОЛИСАХАРИДОВ РАЗЛИЧНЫХ СЕРОТИПОВ *S. PNEUMONIAE* И *H. INFLUENZAE* ТИПА В У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ И БРОНХОВ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТАМИ «ПНЕВМО-23» И «АКТ-ХИБ»

Е.С. Коровкина¹, А.В. Краковская², М.П. Костинов^{1,3}, В.К. Козлов²,
Н.Е. Ястребова¹, О.О. Магаршак¹, В.Б. Полищук¹

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии органов дыхания» — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск, Россия

³ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

Резюме. Ведущими патогенами в развитии обострения хронических бронхолегочных заболеваний в педиатрической практике являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, при этом серотип возбудителя во многих случаях определяет тяжесть заболевания. Вакцинопрофилактика пневмококковой и гемофильной инфекций оправдана и рекомендована лицам с хронической патологией, однако нет четких рекомендаций по комбинированному применению препаратов «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» у детей с пороками развития легких и бронхов в сочетании с бронхиальной астмой. *Материалы и методы.* В исследование включено 92 пациента (возраст 0–17 лет) с хроническими бронхолегочными заболеваниями; контрольную группу составили 55 здоровых детей, а также 57 невакцинированных детей с хронической бронхолегочной патологией. Моно- или комбинированная вакцинация препаратами «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» была проведена в периоде ремиссии основного заболевания. Уровни IgM и IgG к антигенам *H. influenzae* и к полисахариду *H. influenzae* тип b, к полисахаридам *S. pneumoniae*, входящим в состав вакцины (серотипов 3, 6B, 9N, 23F), и к комплексу полисахаридных антигенов вакцинного препарата определялись с помощью ИФА, разработанного в ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Статистическая обработка данных проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с помощью программы «Statistica 5.0». *Результаты.* Введение вакцины «Пневмо-23» детям с хронической бронхолегочной патологией сопровождалось синтезом IgG к ПС серотипов 3, 6B, 9N, 23F; через 6 месяцев отмечено нарастание уровня антител к 3 и 23F серотипам; через 18 месяцев сохранялись высокие титры антител к полисахаридам, входящим в вакцину «Пневмо-23». Одно-

Адрес для переписки:

Коровкина Елена Сергеевна
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А,
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 916 717-61-15 (моб.). Факс: 8 (495) 917-49-00.
E-mail: eskorovkina@yandex.ru

Contacts:

Elena S. Korovkina
105064, Russia, Moscow, Malii Kazionniy lane, 5A,
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.
Phone: +7 916 717-61-15 (mobile). Fax: +7 (495) 917-49-00.
E-mail: eskorovkina@yandex.ru

Библиографическое описание:

Коровкина Е.С., Краковская А.В., Костинов М.П., Козлов В.К., Ястребова Н.Е., Магаршак О.О., Полищук В.Б. 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. Т. 9, № 5–6. С. 713–722. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-713-722

Citation:

Korovkina E.S., Krakovskaya A.V., Kostinov M.P., Kozlov V.K., Jastrebowa N.E., Magarshak O.O., Polishchuk V.B. 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 = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 5–6, pp. 713–722. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-713-722

временно отмечался достоверный прирост уровня IgM к полисахариду 23F и к полисахаридам, входящим в вакцину, через 1 месяц; через 18 месяцев после вакцинации уровни IgM к серотипам 6B, 9N сохранялись, с достоверным увеличением показателей к серотипам 3, 23F. При оценке эффективности вакцинопрофилактики против гемофильной типа b инфекции установлено, что через 1, 6, 18 месяцев после введения препарата «Акт-ХИБ», отмечалось достоверное увеличение уровней IgM к ПС, входящим в вакцину, а также нарастание уровня IgG к полисахариду *H. influenzae* типа b через 1 месяц после введения вакцины с сохранением высокого титра через 6 и 18 месяцев. **Выводы.** Вакцинация препаратами «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями сопровождается активацией адаптивного иммунитета, проявляющейся синтезом IgM и IgG к вакцинным антигенам.

Ключевые слова: IgG, IgM, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b, вакцинопрофилактика, дети, хронические воспалительные заболевания легких, бронхиальная астма, адаптивный иммунитет.

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”

Korovkina E.S.^a, Krakovskaya A.V.^b, Kostinov M.P.^{a,c}, Kozlov V.K.^b, Jastrebova N.E.^a, Magarshak O.O.^a, Polishchuk V.B.^a

^a I. Mechnikov Scientific-research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Motherhood and Childhood Protection, Khabarovsk, Russian Federation

^c Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. A lead place among pathogens resulting in pediatric chronic bronchopulmonary diseases is held by *S. pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Vaccination against pneumococcal and hemophilic infections is approved and recommended for patients with chronic pathologies, but no clear recommendations for combined use of Pneumo-23 and Act-HIB vaccines in children with congenital pulmonary malformations and bronchial asthma were proposed. **Materials and methods.** There were enrolled 92 children aged 0–17 years old with chronic bronchopulmonary diseases; 55 healthy children, and 57 unvaccinated children with chronic broncho-pulmonary pathology were included into control group. Mono- and combination vaccination by Pneumo-23 and/or Act-HIB was performed in remission period. IgM and IgG level against *H. influenzae* antigens, *H. influenzae* type b, to *S. pneumoniae* (serotypes 3, 6B, 9N, 23F) vaccine-specific polysaccharide as well as polysaccharide complex antigens were measured by using ELISA developed by us. Statistical processing was carried out by methods of descriptive, parametric and nonparametric statistics by using Statistica 5.0 software. **Results.** Vaccination with Pneumo 23 was accompanied by IgG production against serotypes 3, 6, 9N, 23F-derived polysaccharide. A markedly increased anti-serotype 3 and 23F antibody level was observed 6 months after vaccination. Moreover, a significant increase in anti-polysaccharide 23F and anti-vaccine-derived polysaccharide IgM levels was found 1 month after the onset. In addition, anti-serotype 6B and 9N IgM antibodies were maintained 18 months after vaccination at high level, whereas it was significantly elevated against serotypes 3, 23F. Assessing an effectiveness of vaccine prophylaxis against Hemophilus type b infection, it was shown that a significantly increased anti-vaccine-derived polysaccharide IgM level was found 1, 6, 18 months after Act-HIB vaccination. In addition, IgG to the anti-*H. influenzae* type b polysaccharide tended to rise 1 month after the vaccination. **Summary.** Children with chronic bronchopulmonary diseases vaccinated by Pneumo-23 and Act-HIB demonstrated activated adaptive immunity manifested by increased vaccine-derived antigen-specific IgM and IgG antibodies.

Key words: IgG, IgM, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b, vaccination, children, chronic inflammatory lung diseases, bronchial asthma, adaptive immunity.

Введение

В современной педиатрии эффективная профилактика повторных эпизодов респираторных инфекций у пациентов с патологией органов дыхания представляет серьезную проблему. Наиболее часто у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких (ХВЗЛ) высеваются *Haemophilus influenzae* (64% больных), *Streptococcus pneumoniae* (27%) и *Moraxella catarrhalis* (9%) [1, 2, 7]. Основным методом лече-

ния ХВЗЛ у детей является антибактериальная терапия [2, 3, 13]. При этом не стоит забывать о формировании резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, поскольку этот процесс неоднозначен и оказывает разное влияние на исход воспалительного процесса [15, 16]. В литературе имеется ограниченное количество исследований, посвященных изменениям уровней поствакцинальных IgG и IgM у детей с пороками развития легких и бронхов в сочетании с бронхиальной астмой,

вакцинированных против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций.

Целью проведенного исследования явилась оценка иммуногенности вакцин «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» у детей с ХБЛП, впервые вакцинированных против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций.

Задачами исследования являлись:

– изучение уровней IgM и IgG к полисахаридам (ПС) вакцины «Пневмо-23» у привитых детей с ХБЛП;

– изучение динамики уровней IgM и IgG в сыворотках крови к ПС *H. influenzae* типа b у детей с ХБЛП, вакцинированных препаратом «Акт-ХИБ».

Материалы и методы

Работа выполнена на следующих базах: Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — НИИ охраны материнства и детства, ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова (Москва).

В исследование было включено 92 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет с ХБЛП. Контрольную группу составили 55 здоровых детей, а также 57 невакцинированных детей с ХБЛП. Все наблюдаемые дети были распределены в 3 клинические группы: ПРЛ (пороки развития бронхов и легких) — 48 пациентов, ПРЛ+БА (пороки развития бронхов и легких в сочетании с бронхиальной астмой) — 18 пациентов, БА (бронхиальная астма) — 26 пациентов (табл. 1).

В период обострения основного заболевания все дети получали базисную терапию, включав-

шую мукорегуляторы, бронхолитики, по показаниям — антибактериальную терапию, топические глюкокортикостероидные гормоны.

Вакцинация препаратами «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» была проведена через 2–4 недели после последнего обострения для минимизации риска повторного обострения ХБЛП. Вакцинированных детей наблюдали в течение 18 и более месяцев. Для вакцинации против пневмококковой инфекции детей в возрасте 2 и более лет применялась полисахаридная пневмококковая вакцина, поскольку конъюгированная полисахаридная пневмококковая вакцина не была зарегистрирована на территории Российской Федерации. Также эта группа пациентов ранее не была привита против гемофильной типа b инфекции.

Вакцинные препараты:

– «Пневмо-23» — полисахаридная поливалентная пневмококковая вакцина (Санофи Пастер, Франция), каждая доза (0,5 мл) которой содержит очищенные капсульные ПС *S. pneumoniae* 23 серотипов [5];

– «Акт-ХИБ» — конъюгированная вакцина для профилактики инфекций, вызываемых *H. influenzae* типа b (Санофи Пастер, Франция); каждая доза вакцины содержит 10 мкг очищенного капсульного полисахарида *H. influenzae* типа b, конъюгированного с 30 мкг столбнячного анатоксина [5].

Вакцины вводились однократно внутримышечно в дозе 0,5 мл согласно инструкции [5, 8, 12] после получения письменного информированного согласия от родителей для участия в исследовании.

Таблица 1. Распределение пациентов

Table 1. The distribution of patients

Возраст Age	ПРЛ (n = 48) MBL		ПРЛ+БА (n = 18) MBL+BA		БА (n = 26) BA	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
От 0 до 1 года 11 месяцев 29 дней 0 to 1 years 11 months 29 days	6	12,5	2	11,11	4	15,39
От 2 до 3 лет 11 месяцев 29 дней 2 to 3 years 11 months 29 days	26	54,17	13	72,22	14	53,85
От 4 до 5 лет 11 месяцев 29 дней 4 to 5 years 11 months 29 days	11	22,92	2	11,11	6	23,07
От 6 лет и старше 6 years and older	5	10,41	2	11,11	2	7,69

Примечание. ПРЛ — пороки развития бронхов и легких; ПРЛ+БА — пороки развития бронхов и легких в сочетании с бронхиальной астмой; БА — бронхиальная астма.

Note. MBL — malformations of the bronchi and lung; MBL+BA — malformations of the bronchi and lungs, combined with bronchial asthma; BA — bronchial asthma).

Методики определения гуморальных факторов иммунитета. Уровни IgM и IgG к ПС *S. pneumoniae*, входящим в состав вакцины (серотипов 3, 6В, 9N, 23F), и к комплексу полисахаридных антигенов вакцинного препарата, а также уровни IgM и IgG к антигенам *H. influenzae*, проводились с помощью ИФА, разработанного в ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова [9, 10], оценка уровней иммуноглобулинов производилась в условных единицах (у.е.) согласно инструкции к реактивам.

Методика статистической обработки. Статистическая обработка данных проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с помощью программы «Statistica 5.0» на персональном компьютере.

Результаты

Динамика уровней IgM и IgG в сыворотках крови к ПС вакцины «Пневмо-23» у привитых детей с ХБЛП

Пациенты с ХБЛП, у которых из индуцированной мокроты, трахеального аспирата или промывных вод бронхов высевали *S. pneumoniae*, при достижении ремиссии заболевания после выписки из стационара были вакцинированы препаратом «Пневмо-23». Данные изменений уровней IgM к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо-23», и к ПС различных серотипов *S. pneumoniae* у детей данной категории представлены в таблице 2.

Содержание IgM к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо-23», повышалось через

1 месяц после вакцинации в 2 раза, составляло $54,85 \pm 12,00$ у.е. против исходных $27,54 \pm 4,69$ ($p < 0,05$), и оставалось достоверно высоким ($p < 0,05$) через 18 месяцев после вакцинации. Содержание IgM к полисахариду 23F через месяц после вакцинации достигало $42,39 \pm 6,11$ у.е. против $25,35 \pm 3,89$ ($p < 0,05$). Через 18 месяцев после введения препарата «Пневмо-23» у детей уровень антител к серотипам пневмококка 3 и 23F был достоверно выше и составлял $56,19 \pm 4,40$ у.е. ($p < 0,01$) и $64,18 \pm 5,72$ у.е. ($p < 0,001$) соответственно. Уровни IgM к ПС серотипов 6В и 9N достоверно не изменялись на протяжении всего времени наблюдения.

Важным иммунным феноменом при вакцинации является высокодозная толерантность, при которой организм отказывается отвечать образованием антител на введение избыточной дозы антигена. Иногда при этом наблюдают значительное снижение уровня иммунного ответа. Известно, что малые (субиммуногенные) дозы полисахарида пневмококка серотипа 3 вызывают толерантность, умеренные дозы — иммунный ответ, частично маскируемый периферической нейтрализацией антител персистирующим антигеном, а большие дозы — толерантность, обусловленную прямой инактивацией В-лимфоцитов антигеном [6, 11, 14]. Дети с пороками развития легких имеют в анамнезе частые обострения основного заболевания. Учитывая, что важнейшими патогенами при ХБЛП у детей являются *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, иммунный ответ на которые типоспецифичен, возникает вопрос об иммун-

Таблица 2. Уровни IgM в сыворотках крови к полисахаридам, входящим в состав вакцины «Пневмо-23», и к полисахаридам различных серотипов *S. pneumoniae* у детей с ХБЛП после вакцинации пневмококковой вакциной

Table 2. The levels of IgM in the sera to the polysaccharides included of the vaccine Pneumo-23 and to the polysaccharides of different serotypes of *S. pneumoniae* in children with chronic bronchopulmonary pathology after vaccination with pneumococcal vaccine

ПС различных серотипов <i>S. pneumoniae</i> The polysaccharides of different serotypes of <i>S. pneumoniae</i>	Уровни IgM (у.е./мл) (M±m) The levels of IgM (conditional unit/ml) (M±m)			
	До вакцинации Before vaccination n = 23	Через 1 мес. после вакцинации 1 month after vaccination n = 23	Через 6 мес. после вакцинации 6 months after vaccination n = 17	Через 18 мес. после вакцинации 18 months after vaccination n = 15
3	26,88±5,64	36,64±6,85	34,12±6,84	56,19±4,40**
6-В	32,68±4,45	38,21±5,25	29,05±4,51	45,27±3,52
9-N	29,69±5,86	33,65±6,05	25,90±4,98	42,48±3,51
23-F	25,35±3,89	42,39±6,11*	39,71±4,71	64,18±5,72**
ПС, входящие в «Пневмо-23» The polysaccharides included of the vaccine Pneumo-23	27,54±4,69	54,85±12,00*	29,78±5,72	48,55±4,67*

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; статистический анализ проводился между группами 1–2, 1–3, 1–4.

Note. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; statistical analysis was carried out between groups 1–2, 1–3, 1–4.

ной толерантности при многократных контактах с данными серотипами возбудителей [1, 2, 4]. Возможно поэтому в наших исследованиях мы не получили закономерный иммунный ответ на исследуемые серотипы пневмококка. По-видимому, при частых субиммунных ответах на антиген сформировалась иммунологическая толерантность, и введение вакцины «Пневмо-23» не привело к ожидаемо высоким титрам антител. Таким образом, чтобы избежать вероятности формирования толерантности и предотвратить повторы обострений основного заболевания, детям из групп риска необходимо более раннее введение вакцин против пневмококковой инфекции.

Анализ уровней IgG к различным серотипам *S. pneumoniae* и к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо-23», показал, что у всех больных, вакцинированных препаратом «Пневмо-23» в поствакцинальном периоде наблюдали нарастание уровня антител (табл. 3).

Нарастание уровня IgG к ПС 3, 6В, 9N, 23F серотипов, а также к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо-23», регистрировали через 1 месяц после вакцинации. Уровень IgG к 3 и 23F серотипам оставался достоверно высоким через 6 месяцев после вакцинации — $60,45 \pm 9,27$ у.е. ($p < 0,01$) и $58,04 \pm 10,44$ у.е. ($p < 0,05$) соответственно. Достоверно высокие уровни антител через 18 месяцев после вакцинации регистрировались к серотипу 23F и к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо-23»: $46,89 \pm 4,58$ у.е. и $48,26 \pm 6,33$ у.е. ($p < 0,05$) соответственно.

Следовательно, введение вакцины «Пневмо-23» детям с ХБЛП сопровождалось синтезом IgG к ПС серотипов 3, 6В, 9N, 23F. При этом установлено, что через 18 месяцев после вакцинации сохраняются высокие уровни антител к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо-23».

Динамика уровней IgM и IgG в сыворотках крови к полисахариду *H. influenzae* типа b у детей с ХБЛП вакцинированных препаратом «Акт-ХИБ»

Пациенты с ХБЛП, у которых из индуцированной мокроты, трахеального аспирата или промывных вод бронхов высевали *H. influenzae*, при достижении ремиссии заболевания после выписки из стационара были вакцинированы препаратом «Акт-ХИБ».

Уровни IgM к ПС клеточной стенки *H. influenzae* у детей с ХБЛП, полученные в процессе вакцинации препаратом «Акт-ХИБ», отражены в таблице 4.

Анализ результатов вакцинации детей с ХБЛП препаратом «Акт-ХИБ» показал повышение уровня IgM к клеточной стенке *H. influenzae* через 1 месяц после введения вакцины ($41,20 \pm 5,12$ против $26,58 \pm 3,43$ мкг/мл, $p < 0,05$) со снижением его уровня через 6 месяцев после вакцинации ($31,82 \pm 3,89$ мкг/мл) с достоверным ростом значений через 18 месяцев ($62,16 \pm 7,35$ мкг/мл, $p < 0,01$).

При оценке уровня IgM к капсульному ПС *H. influenzae* типа b, отмечено нарастание синтеза IgM через 1 месяц после вакцинации

Таблица 3. Уровни IgG в сыворотках крови к полисахаридам, входящим в состав вакцины «Пневмо-23» и к ПС различных серотипов *S. pneumoniae* у детей с ХБЛП после вакцинации пневмококковой вакциной

Table 3. The levels of IgG in the sera to the polysaccharides included of the vaccine Pneumo-23 and to the polysaccharides of different serotypes of *S. pneumoniae* in children with chronic bronchopulmonary pathology after vaccination with pneumococcal vaccine

ПС различных серотипов <i>S. pneumoniae</i> The polysaccharides of different serotypes of <i>S. pneumoniae</i>	Уровни IgG (у.е./мл) (M±m) The levels of IgG (conditional unit/ml) (M±m)			
	До вакцинации Before vaccination n = 23	Через 1 мес. после вакцинации 1 month after vaccination n = 23	Через 6 мес. после вакцинации 6 months after vaccination n = 17	Через 18 мес. после вакцинации 18 months after vaccination n = 15
3	27,20±3,79	43,74±6,60*	60,45±9,27***	41,31±5,73
6В	46,38±5,24	75,46±11,47*	50,43±6,72	45,63±5,31
9N	41,52±4,59	65,18±10,31*	44,69±4,93	37,99±3,99
23F	33,39±3,32	51,50±6,42**	58,04±10,44*	46,89±4,58*
ПС, входящие в «Пневмо-23» The polysaccharides included of the vaccine Pneumo-23	28,61±3,97	72,51±16,40**	45,25±14,00	48,26±6,33*

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$, *** $p < 0,01$; статистический анализ проводился между группами 1–2, 1–3, 1–4.
Note. * $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.01$; statistical analysis was carried out between groups 1–2, 1–3, 1–4.

(47,71±4,99 против 25,35±4,07 мкг/мл, $p < 0,002$), через 6 и 18 месяцев (47,59±5,48 мкг/мл, $p < 0,01$, и 63,30±9,46 мкг/мл, $p < 0,05$, соответственно).

При исследовании содержания уровней IgG, не было отмечено детей с полным отсутствием в сыворотке крови IgG к капсульному ПС и ПС клеточной стенки *H. influenzae* типа b. Вероятно, это обусловлено тем, что во всех исследуемых группах были носители как бескапсульных, так и капсульных штаммов *H. influenzae*, в том числе и *H. influenzae* типа b (табл. 5).

Следовательно, у детей с ХБЛП имеется персистенция капсульных и бескапсульных форм гемофильной инфекции на слизистых дыхательных путей, что объясняет наличие в сыворотках крови IgG к гемофильной палочке. Однако количественные показатели IgG к антигену капсульного ПС *H. influenzae* типа b у большинства обследованных детей довольно низкие, что недостаточно для осуществления эффективной защиты против инфекции, связанной с гемофильной палочкой.

В процессе вакцинации детей с ХБЛП препаратом «Акт-ХИБ» отмечено нарастание уровня IgG к ПС *H. influenzae* типа b через 1 месяц после введения вакцины (229,44±34,38 мкг/мл против 19,62±1,64 мкг/мл, $p < 0,001$) с сохранением высокого уровня значений через 6 месяцев (239,13±38,12 мкг/мл, $p < 0,001$), а также через 18 месяцев (94,14±24,31 мкг/мл, $p < 0,01$) соответственно.

Очевидно, снижение уровня антител к ПС клеточной стенки *H. influenzae* через 18 месяцев после вакцинации связано с достаточной выра-

боткой высокого уровня IgG к ПС гемофильной палочки типа b и снижением носительства непатогенных штаммов возбудителя.

Таким образом, вакцинация препаратом «Акт-ХИБ» детей с ХБЛП приводит к заметному нарастанию уровня IgG к ПС *H. influenzae* типа b в поствакцинальном периоде с сохранением высоких значений в течение 18 месяцев (срок исследования).

Так как однократное введение вакцин «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» детям с пороками развития легких и бронхиальной астмой приводит к нарастанию уровня IgG к ПС, входящим в состав вакцин, можно сделать вывод об их высокой иммуногенности у данного контингента детей.

Обсуждение

Проблема ХБЛП в педиатрии занимает одно из ведущих мест и ее актуальность все более возрастает, что обусловлено трудностью диагностики и лечения, тяжестью течения заболеваний и ранней инвалидизацией больных. Исследования последних десятилетий продемонстрировали, что *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b являются ведущими патогенами в обострении ХБЛП у детей [1, 2, 4, 17, 18]. Важными направлениями в решении этой проблемы являются предупреждение болезней органов дыхания путем эффективной терапии острой патологии дыхательных путей, а также ранняя диагностика и адекватная терапия хронического процесса в легких, разработка новых

Таблица 4. Уровни IgM в сыворотках крови к полисахаридам клеточной стенки гемофильной палочки и к ПС *H. influenzae* типа b у детей с ХБЛП, вакцинированных препаратом «Акт-ХИБ»

Table 4. The levels of IgM in the sera to the polysaccharides of cell wall of *H. influenzae* and to the polysaccharides *H. influenzae* type b in group of children with chronic broncho-pulmonary pathology vaccinated by Act-Hib

Исследуемые АГ <i>H. influenzae</i> Antigens of <i>H. influenzae</i>	Уровни IgM (у.е./мл) (M±m) The levels of IgM (conditional unit/ml) (M±m)			
	До вакцинации Before vaccination n = 27	Через 1 мес. после вакцинации 1 month after vaccination n = 27	Через 6 мес. после вакцинации 6 month after vaccination n = 21	Через 18 мес. после вакцинации 18 month after vaccination n = 18
ПС (к клеточной стенке) The polysaccharides of cell wall of <i>H. influenzae</i>	26,58±3,43	41,20±5,12*	31,82±3,89	62,16±7,35****
ПС (к капсульному штамму <i>H. influenzae</i> тип b) The polysaccharides (to the capsule strains of <i>H. influenzae</i> type b)	25,35±4,07	47,71±4,99****	47,59±5,48**	63,30±9,46***

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$, **** $p < 0,002$; статистический анализ проводился между группами 1–2, 1–3, 1–4.
Note. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$, **** $p < 0,002$; statistical analysis was carried out between groups 1–2, 1–3, 1–4.

эффективных методов лечения и реабилитации больных. Основу базисной терапии ХВЗЛ составляют антибиотики, однако в последнее время, несмотря на расширение арсенала антибактериальных средств, во всем мире отмечается рост резистентности микроорганизмов к ним [15, 16]. Особенностью лечения больных с ХВЗЛ является необходимость частого применения антибиотиков и постоянной коррекции антибиотикотерапии, что связано с нарастающей резистентностью патогенной микрофлоры. Важное место занимает специфическая профилактика заражения основными патогенами с использованием вакцинных препаратов [6, 8, 12]. Для оценки эффективности проводимой иммунопрофилактики используется метод определения уровня антител в сыворотках крови у лиц, получивших вакцину. В нашем исследовании мы показали, как дети с ХБЛП отвечают выработкой антител на введение полисахаридных вакцин «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ».

Анализируя уровни IgM к ПС, входящим в состав вакцины, и к ПС различных серотипов *S. pneumoniae* через 1, 6 и 18 месяцев после вакцинации препаратом «Пневмо-23» детей с ХБЛП, отмечено, что через 1 месяц достоверный прирост уровня антител наблюдался к полисахариду 23F и к ПС, входящим в вакцину. Через 6 месяцев достоверного прироста мы не зафиксировали, однако через 18 месяцев после вакцинации уровни антител к серотипам 6В, 9N сохранялись высокими с достоверным увеличением показателей к серотипам 3, 23F, что связано, по всей вероятности, с формированием высокодозной им-

мунологической толерантности, так как пациенты были вакцинированы в течение 2–4 недель после перенесенного обострения. Обращает на себя внимание тот факт, что выработка антител на исследуемые серотипы пневмококка после вакцинации была сильнее к тем антигенам, уровень антител к которым до вакцинации был ниже по сравнению с уровнем антител к другим исследуемым серотипам.

Показано, что, несмотря на дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета, дети с ХБЛП способны отвечать выработкой антител против пневмококковой и гемофильной инфекций. Введение вакцины «Пневмо-23» больным детям с ХБЛП сопровождалось синтезом IgG к ПС серотипов 3, 6В, 9N, 23F. Через 6 месяцев отмечено нарастание уровня антител к ПС 3 и 23F серотипов. Установлено, что через 18 месяцев сохраняются высокие титры антител к ПС, входящим в вакцину «Пневмо-23».

Оценивая иммунный эффект вакцинопрофилактики против гемофильной типа b инфекции у детей с ХБЛП препаратом «Акт-ХИБ», мы анализировали уровни IgM и IgG к ПС, входящим в вакцину к ПС *H. influenzae* до и спустя 1, 6 и 18 месяцев после вакцинации. Показано, что через 1, 6, 18 месяцев после введения препарата «Акт-ХИБ», отмечалось достоверное увеличение уровней IgM к ПС, входящим в вакцину.

В обследуемых группах не было отмечено детей с полным отсутствием в сыворотке крови IgG к капсульному полисахариду *H. influenzae* типа b и IgG к ПС клеточной стенки *H. influenzae*. Вероятно, это обусловлено тем, что и в группах

Таблица 5. Содержание IgG в сыворотках крови к полисахаридам клеточной стенки гемофильной палочки и к ПС *H. influenzae* типа b у детей с ХБЛП, вакцинированных препаратом «Акт-ХИБ»

Table 5. The content of IgG in the sera of the polysaccharides of the cell wall of *H. influenzae* and to the polysaccharides to *H. influenzae* type b in children with chronic broncho-pulmonary pathology vaccinated by Act-Hib

Исследуемые АГ <i>H. influenzae</i> Antigens of <i>H. influenzae</i>	Уровни IgG (у.е./мл) (M±m) The levels of IgG (conditional unit/ml) (M±m)			
	До вакцинации Before vaccination n = 27	Через 1 мес. после вакцинации 1 month after vaccination n = 27	Через 6 мес. после вакцинации 6 month after vaccination n = 21	Через 18 мес. после вакцинации 18 month after vaccination n = 18
ПС (к клеточной стенке) The polysaccharides of cell wall of <i>H. influenzae</i>	26,98±3,43	35,51±4,12	31,54±4,75	0,84±0,14**
ПС (к капсульному штамму <i>H. influenzae</i> тип b) The polysaccharides (to the capsule strains of <i>H. influenzae</i> type b)	19,62±1,64	229,44±34,38**	239,13±38,12**	94,14±24,31*

Примечание. *p < 0,01, ** p < 0,001; статистический анализ проводился между группами 1–2, 1–3, 1–4.

Note. *p < 0.01, ** p < 0.001; statistical analysis was carried out between groups 1–2, 1–3, 1–4.

детей с пороками развития легких и в группах детей с пороками развития легких в сочетании с бронхиальной астмой были носители как бескапсульных, так и капсульных штаммов *H. influenzae*, в том числе и *H. influenzae* типа b. Это подтверждается данными других авторов, полученными при посевах мокроты пациентов с патологией бронхолегочной системы [14, 17, 18].

В процессе вакцинации детей с ХБЛП препаратом «Акт-ХИБ» отмечено нарастание уровня IgG к полисахариду *H. influenzae* типа b через 1 месяц после введения вакцины ($229,44 \pm 34,38$ против $19,62 \pm 1,64$ мкг/мл, $p < 0,001$) с сохранением высокого титра через 6 и 18 месяцев ($239,13 \pm 38,12$ мкг/мл, $p < 0,001$, и $94,14 \pm 24,31$ мкг/мл, $p < 0,01$, соответственно).

Значительное снижение уровня IgG к ПС клеточной стенки *H. influenzae* отличных от типа b через 18 месяцев после вакцинации возможно связано с достаточной выработкой высокого титра специфических антител к полисахариду гемофильной палочки типа b и снижением носительства непатогенных штаммов возбудителя.

Следовательно, у детей с ХБЛП присутствуют бактерии, которые осуществляют процесс естественной иммунизации. Персистенция этих микроорганизмов на слизистых оболочках дыхательных путей в наблюдаемых группах, по-видимому, объясняет наличие у детей в сыворотках крови специфических IgG к гемофильной палочке. Однако количественные показатели IgG к антигену капсульного ПС *H. influenzae* типа b у большинства обследованных детей довольно низкие, что недостаточно для осуществления эффективной защиты против инфекции, связанной с гемофильной палочкой.

Таким образом, у детей с ХБЛП есть признаки сформировавшейся иммунологической толерантности вследствие большой распространенности штамма и/или неоднократной встречи макро- и микроорганизма при недостаточной выработке защитного уровня специфических антител. Показано, что вакцинация препаратами «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» детей с пороками развития легких в сочетании с бронхиальной астмой сопровождается активацией адаптивного иммунитета, проявляющейся синтезом IgM и IgG к вакцинным антигенам. Иммунологический ответ на вакцинацию против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций способствует не только профилактике указанным заболеваний, но и значительному улучшению в клиническом статусе больного, в связи с чем вакцинация считается приоритетным мероприятием в обеспечении качества жизни пациентов с ХБЛП [2, 6, 16].

Заключение

Введение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций пациентам с пороками развития легких, бронхиальной астмой и их сочетанием вне периода обострения заболевания, независимо от ее стадии, сопровождается синтезом специфических антител

Вакцинация против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций должна быть включена в стандарты ведения больных с пороками развития бронхов и легких, пороками развития бронхов и легких в сочетании с бронхиальной астмой и больных бронхиальной астмой.

Вакцинировать таких пациентов следует в кратчайшие сроки после постановки диагноза.

Список литературы/References

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., Куличенко Т.В., Полунина Т.А., Лазарева А.В., Алябьева Н.М., Катосова Л.К., Пономаренко О.А., Колтунов И.Е., Иваненко А.М., Дегтярева Е.А., Кондратенко Н.В., Корсунский А.А., Константинов К.В., Тулупов Д.А., Лазарева М.А. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг. // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10, № 5. С. 6–12. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Mayanskii N.A., Kulichenko T.V., Polunina T.A., Lazareva A.V., Aljab'eva N.M., Katosova L.K., Ponomarenko O.A., Koltunov I.E., Ivanenko A.M., Degtjarjova E.A., Kondratenko N.V., Korsunskij A.A., Konstantinov K.V., Tulupov D.A., Lazareva M.A. Role of *Streptococcus pneumoniae* in the structure of bacterial infections in the children hospitalized to inpatient hospitals in Moscow in 2011–2012. *Pediatricheskaja farmakologija = Pediatric Pharmacology*. 2013, vol. 10, no. 5, pp. 6–12. doi: 10.15690/pf.v10i5.816 (In Russ.)]
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнева Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Костинов М.П., Королева И.С., Козлов Р.С. Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b у детей // Болезни детского возраста от А до Я. Руководство для врачей. Вып. 12. Москва: Педиатр, 2016. 32 с. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Vishneva E.A., Fedoseenko M.V., Selimzjanova L.R., Briko N.I., Lobzin Ju.V., Harit S.M., Kostinov M.P., Koroleva I.S., Kozlov R.S. Vaccinal prevention of a hemophilic infection b at children. *Diseases of childhood from A to Z: Guide for physicians*. Iss. 12. *Moscow: Pediatr*, 2016. 32 p. (In Russ.)]
3. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М. Динамика антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, вызывающих ЛОР-патологию и бронхолегочные заболевания детей на среднем Урале // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 2. С. 168–175. [Boronina L.G., Samatova E.V., Blinova S.M. Changes in antimicrobial resistance in clinical pediatric isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis* in Middle Ural area. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2017, vol. 19, no. 2, pp. 168–175. (In Russ.)]

4. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Костинов М.П., Симонова Е.Г., Федосеенко М.В. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции. Учебное пособие для врачей. Москва, 2017. 112 с. [Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Kostinov M.P., Simonova E.G., Fedoseenko M.V. Epidemiology, clinical features and prevention of pneumococcal infection. Study guide for physicians. Moscow, 2017. 112 p. (In Russ.)]
5. Вакцины и вакцинация: Национальное руководство (крат. изд-е). Под ред. Зверев В.В., Хаитов Р.М. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 100–145. [Vaccines and vaccination: National guidelines. Eds.: Zverev V.V., Haitov R.M. Moscow: GEOTAR-Media, 2014, pp. 100–145. (In Russ.)]
6. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей. 4-е изд. М.: Медицина для всех, 2013. 432 с. [Kostinov M.P. Vaccination of children with the broken state of health: practical guidance for doctors. Moscow: Medicine for all, 2013. 432 p. (In Russ.)]
7. Магаршак О.О., Костинов М.П., Краковская А.В., Козлов В.К., Благовидов Д.А., Полищук В.Б., Рыжов А.А., Костинов А.М. Клиническая эффективность вакцинации против гемофильной инфекции типа b и пневмококковой инфекции у детей с хронической патологией органов дыхания // Педиатрия. 2018. Т. 2, № 97. С. 122–129. [Magarshak O.O., Kostinov M.P., Krakovskaya A.V., Kozlov V.K., Blagovidov D.A., Polishchuk V.B., Ryzhov A.A., Kostinov A.M. Clinical efficacy of vaccination against hemophilic type b and pneumococcal infections in children with chronic respiratory diseases. *Pediatrija = Pediatrics*, vol. 2, no. 97, pp. 122–129. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-122-129 (In Russ.)]
8. Патент № 2252784 Российская Федерация, МПК А 61 К 39/09, А 61 Р 37/00. Способ профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний легких у детей: № 2003137667/14; заявлено 2003.12.29; опубликовано 27.05.2005 / Костинов М.П., Катосова Л.К., Рыжов А.А., Волков И.К. Патентообладатели: НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Научный центр здоровья детей РАМН. 9 с. [Patent No. 2252784 Russian Federation, Int. Cl. A 61 K 39/09, A 61 P 37/00. Method for preventing exacerbations of chronic inflammatory pulmonary diseases in children. No. 2003137667/14; application: 2003.12.29; date of publication 27.05.2005 / Kostinov M.P., Katosova L.K., Ryzhov A.A., Volkov I.K. Proprietors: NII vaktsin i syvorotok im. I.I. Mechnikova RAMN, Nauchnyj tsentr zdorov'ja detej RAMN. 9 p.]
9. Патент № 2331074 Российская Федерация, МПК G01N 33/569 (2006.01). Способ определения наличия поствакцинального иммунитета к антигенам вакцины «Пневмо-23»: № 2006133785/15; заявлено 2006.09.22; опубликовано 2008.08.10 / Ванеева Н.П., Ястребова Н.Е., Костинов М.П. Патентообладатель: ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова. 5 с. [Patent No. 2331074 Russian Federation, Int. Cl. G01N 33/569 (2006.01). Method of postvaccinal immunity to vaccine «Pneumo-23» antigen test. No. 2006133785/15; application: 2006.09.22; date of publication 2008.08.10 / Vaneeva N.P., Jastrebova N.E., Kostinov M.P. Proprietors: Gosudarstvennoe uchrezhdenie Nauchnoissledovatel'skij institut vaktsiny i syvorotok im. I.I. Mechnikova (GU NIIVS im. I.I. Mechnikova). 5 p.]
10. Патент № 2331075 Российская Федерация, МПК G01N 33/569 (2006.01). Способ определения антител к капсульному полисахариду *Haemophilus influenzae* типа b: № 2006133787/15; заявлено 2006.09.22; опубликовано 27.03.2008 / Ястребова Н.Е., Ванеева Н.П., Маркина О.А., Орлова О.Е., Елкина С.И., Костинов М.П., Апарин П.Г., Львов В.Л. Патентообладатель: ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова. 7 с. [Patent No. 2331075 Russian Federation, Int. Cl. G01N 33/569 (2006.01) Method of antibodies test to capsular polysaccharide *Haemophilus influenzae* type b. No. 2006133787/15; application: 2006.09.22; date of publication 27.03.2008 / Jastrebova N.E., Vaneeva N.P., Markina O.A., Orlova O.E., Elkina S.I., Kostinov M.P., Aparin P.G., L'vov V.L. Proprietors: Gosudarstvennoe uchrezhdenie Nauchnoissledovatel'skij institut vaktsiny i syvorotok im. I.I. Mechnikova (GU NIIVS im. I.I. Mechnikova). 7 p.]
11. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е., Костинов М.П., Рыжов А.А. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011. Т. 4. С. 80–84. [Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrentyeva N.Ye. Kostinov M.P., Ryzhov A.A. effect of complex vaccination against pneumococcal, hemophilic type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2011, vol. 4, pp. 80–84. (In Russ.)]
12. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 2-е изд. Под ред. Костинова М.П., Чучалина А.Г. М.: Группа МДВ, 2018. 304 с. [Guide to clinical immunology in respiratory medicine. 2nd ed. Eds.: Kostinov M.P., Chuchalin A.G. Moscow: Gruppya MDV, 2018. 304 p. (In Russ.)]
13. Саматова Е.В. Особенности микробиоценоза нижних дыхательных путей при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях легких детей и антибиотикорезистентность основных патогенов // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. Т. 38, № 1. С. 45–50. [Samatova E.V. Microbiocenosis characteristics of the low respiratory tract at chronic infectious-inflammatory pulmonary diseases in children and antibiotic resistance of basic pathogens. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki = Herald of the Ural Medical Academic*, 2012, vol. 1, no. 1, pp. 45–50. (In Russ.)]
14. Сизоненко А.Л., Бениова С.Н., Костинов М.П., Маркелова Е.В., Таранова С.В. Иммунологический эффект вакцинации «Пневмо 23» детей с носительством *Streptococcus pneumoniae* // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11, № 2–3. С. 289–292. [Sizonenko A.L., Beniova S.N., Kostinov M.P., Markelova E.V., Taranova S.V. Immunological effect produced by vaccination wit «Pneumo 23» of children with carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, vol. 11, no. 2–3, pp. 289–292. doi: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-289-292 (In Russ.)]
15. Чучалин А.Г. Затяжная пневмония // Пульмонология. 2014. № 3. С. 5–14. [Chuchalin A.G. Slowly-resolving pneumonia. *Pul'monologiya = Pulmonology*, 2014, no. 3, pp. 5–14. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-5-14 (In Russ.)]
16. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л., Курбатова Е.А., Егорова Н.Б., Костинов М.П. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации // Пульмонология. Приложение. 2015. Т. 2, № 25. С. 1–19. [Chuchalin A.G., Belichenko T.I., Osipova G.L., Kurbatova E.A., Egorova N.B., Kostinov M.P. Vaccine prophylaxis of respiratory diseases in the framework of primary health care. Clinical guidelines. *Pulmonology*, 2015, vol. 2, no. 25, pp. 1–19. (In Russ.)]

17. Park D.E., Baggett H.C., Howie S.R.C., Shi Q., Watson N.L., Brooks W.A., Deloria Knoll M., Hammitt L.L., Kotloff K.L., Levine O.S., Madhi S.A., Murdoch D.R., O'Brien K.L., Scott J.A.G., Thea D.M., Ahmed D., Antonio M., Baillie V.L., DeLuca A.N., Driscoll A.J., Fu W., Gitahi C.W., Olotunde E., Higdon M.M., Hossain L., Karron R.A., Maiga A.A., Maloney S.A., Moore D.P., Morpeth S.C., Mwaba J., Mwenchanya M., Prospero C., Sylla M., Thamthitawat S., Zeger S.L., Feikin D.R.; PERCH Study Group. Colonization density of the upper respiratory tract as a predictor of pneumonia — *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, and *Pneumocystis jirovecii*. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 15, no. 64 (suppl. 3), pp. S328–S336. doi: 10.1093/cid/cix104
18. Zhang Y., Zhang F., Wang H., Zhao C., Wang Z., Cao B., Du Y., Feng X., Hu Y., Hu B., Ji P., Liu Z., Liu Y., Liao W., Lu J., Sun H., Wang Z., Xu X., Xu X., Yang Q., Yu Y., Zhang R., Zhuo C. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from community-acquired respiratory tract infections in China: results from the CARTIPS antimicrobial surveillance program. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2016, vol. 5, pp. 36–41. doi: 10.1016/j.jgar.2016.03.002

Авторы:

Коровкина Е.С., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Краковская А.В., к.м.н., младший научный сотрудник ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии органов дыхания» — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск, Россия;

Костинов М.П., д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; профессор кафедры эпидемиологии ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

Козлов В.К., член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии органов дыхания» — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск, Россия;

Ястребова Н.Е., д.м.н., профессор, зав. лабораторией иммунохимической диагностики ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Магаршак О.О., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Полищук В.Б., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия.

Authors:

Korovkina E.S., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Krakovskaya A.V., PhD (Medicine), Junior Researcher, Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Motherhood and Childhood Protection, Khabarovsk, Russian Federation;

Kostinov M.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Epidemiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Kozlov V.K., RAS Corresponding Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Motherhood and Childhood Protection, Khabarovsk, Russian Federation;

Jastrebova N.E., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Immunochemical Diagnostics, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Magarshak O.O., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Polishchuk V.B., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 04.04.2018
Отправлена на доработку 11.03.2019
Принята к печати 16.09.2019

Received 04.04.2018
Revision received 11.03.2019
Accepted 16.09.2019