© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-134-139
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-134-139

И.И. Абабий[1], Л.А. Данилов[1], С.С. Гинда[2], М.К. Манюк[1], П.И. Абабий[1], М.П. Костинов[3,4]

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ КОНЪЮГИРОВАННОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ ДЕТЕЙ С КОМПЕНСИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

[1]Государственный медицинский и фармацевтический университет им. Николае Тестемицану, [2]Институт фтизиопульмонологии им. Кирил Драганюк, г. Кишинев, Молдова; [3]ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, [4]ФГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, РФ

В статье представлены результаты применения конъюгированной пневмококковой вакцины в сочетании с базисной терапией у 64 детей с хроническим компенсированным тонзиллитом. Показано, что вакцинация способствует активации субпопуляции Т-лимфоцитов, повышению сенсибилизации к бактериальным антигенам, нормализации содержания провоспалительных цитокинов, что клинически проявляется в значительном снижении эпизодов острых респираторных инфекций и курсов антибактериальной терапии в течение 2 лет после вакцинации по сравнению с пациентами, получавшими традиционный курс терапии.

Ключевые слова: *конъюгированная пневмококковая вакцина, хронический тонзиллит, клеточный иммунитет, маркеры воспаления, дети.*

Цит.: *И.И. Абабий, Л.А. Данилов, С.С. Гинда, М.К. Манюк, П.И. Абабий, М.П. Костинов. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной детей с компенсированным хроническим тонзиллитом. Педиатрия. 2018; 97 (2): 134–139.*

I.I. Ababiy[1], L.A. Danilov[1], S.S. Ginda[2], M.K. Manyuk[1], P.I. Ababiy[1], M.P. Kostinov[3,4]

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF CONJUGATED PNEUMOCOCCAL VACCINE IN CHILDREN WITH COMPENSATED CHRONIC TONSILLITIS

[1]Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University; [2]Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute, Kishinev, Moldova; [3]I. I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; [4]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article presents results of conjugated pneumococcal vaccine use in combination with basic therapy in 64 children with chronic compensated tonsillitis. The study showed that vaccination assists activation of T-lymphocytes subpopulation, increases sensitization to bacterial antigens, normalization of proinflammatory cytokines content, which is clinically manifested in a significant decrease in acute respiratory infections incidences and antibacterial therapy courses for 2 years after vaccination compared to patients receiving a traditional therapy course.

Keywords: *conjugated pneumococcal vaccine, chronic tonsillitis, cellular immunity, markers of inflammation, children.*

Контактная информация:
Абабий Иван Иванович – акад. Академии наук Республики Молдова, д.м.н., проф., зав. каф. оториноларингологии Государственного медицинского и фармацевтического университета Николае Тестемицану
Адрес: МД 2001, Республика Молдова, г. Кишинев, Бульвар Штефан чел Маре, 165
Тел.: (373) 22-72-52-00, **E-mail:** rector@usmf.md
Статья поступила 18.05.17,
принята к печати 30.01.18.

Contact Information:
Ababiy Ivan Ivanovich – academician of the Academy of Sciences of Moldova, MD., prof., head of Otorhinolaryngology Department, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
Address: MD 2001, Republic of Moldova,Kishinev Bulvar Shtefan chel Mare, 165
Tel.: (373) 22-72-52-00, **E-mail:** rector@usmf.md
Received on May 18, 2017,
submitted for publication on Jan. 30, 2018.

Quote: *I.I. Ababiy, L.A. Danilov, S.S. Ginda, M.K. Manyuk, P.I. Ababiy, M.P. Kostinov. Clinical and immunological efficacy of conjugated pneumococcal vaccine in children with compensated chronic tonsillitis. Pediatria. 2018; 97 (2): 134–139.*

Хронический тонзиллит (ХТ) у детей является одной из основных проблем практической медицины, так как на его долю приходится от 4 до 15,8% всех детских заболеваний и от 54 до 79% хронических ЛОР-патологий [1, 2]. Заболеваемость ХТ напрямую связана с проблемой часто болеющих детей. Каждый 4-й ребенок принадлежит к данной группе, в которой 82% страдают заболеваниями верхних дыхательных путей [3].

Предрасположенность к частой респираторной заболеваемости у детей дошкольного возраста обусловлена комплексом разнообразных факторов. Наиболее существенным из них является хроническая патология носа и глотки, которая оказывает значительное влияние на состояние иммунологической реактивности организма ребенка [4].

Воспалительные процессы в лимфатической ткани миндалин способствуют развитию системных осложнений в организме и отягощают их течение и прогноз. Из-за его последствий для здоровья человека ХТ является не только медико-биологической, но и социальной проблемой [5–9].

В последние годы появились работы, свидетельствующие о положительном влиянии иммуномодуляторов на основе бактериальных лизатов на течение воспалительных процессов слизистых оболочек дыхательных путей [10–16]. Через год после приема иммунотропных препаратов у пациентов с интеркуррентными заболеваниями и соматической патологией, несмотря на достижение клинического эффекта, нарушения в иммунной системе могут сохраняться [17–22].

Опубликованы результаты многочисленных работ, отражающие аналогичные клинические и иммуномодулирующие эффекты после применения бактериальных вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с хроническими заболеваниями. Следует отметить, что *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b являются одними из основных возбудителей инфекционной патологии респираторного тракта. Показано, что вакцинация вышеуказанными препаратами пациентов с хроническими заболеваниями ЛОР-органов приводит к достижению длительной ремиссии основного заболевания, сокращению курсов антибактериальной терапии при обострениях, а также к элиминации причинно-значимых бактериальных патогенов [23–26].

Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких, бронхиальной астмой, рецидивирующими бронхитами приводит к повышению уровня IgG-антител (АТ) к *S. pneumoniae* и *H. influenzae* тип b, что клинически проявляется снижением частоты обострений основного заболевания и эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ) [27–32].

Проведенные исследования также показали, что кроме специфического иммунитета, обусловленного повышением уровня АТ в сыворотке крови, вакцина против пневмококковой инфекции оказывает влияние на неспецифическую стимуляцию факторов противоинфекционного клеточного и гуморального иммунитетов [33–37]. При сочетанном применении вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) через 12 мес выявлено увеличение в 1,7 раза уровня сывороточных IgG-АТ к смеси полисахаридов *S. pneumoniae*, в 1,5 раза – к антигену *H. influenzae* типа b, в 2 раза – к штамму вируса гриппа A/H1N1, в 1,3 раза – к штаммам A/H3N2 и B. Получены новые данные о снижении показателей базального, спонтанного и стимулированного уровней IFNγ, IL2, IL8, увеличении содержания фибронектина в сыворотке крови. Вероятно, это связано с уменьшением потребности в активации факторов врожденного и адаптивного иммунитета за счет снижения микробной нагрузки на организм исследуемых пациентов.

У вакцинированных против гриппа больных бронхиальной астмой и ХОБЛ при положительной динамике течения заболевания отмечено снижение уровня ИЛ6, ИЛ10 и выявлены корреляционные связи между иммунологическими, клиническими и функциональными параметрами [38, 39].

В связи с этим разработка различных вариантов лечебных и профилактических программ с включением специфической вакцинации против бактериальных инфекций для групп детей с рецидивирующей и хронической патологией верхних дыхательных путей (ВДП) может существенно повлиять на показатели заболеваемости ЛОР-органов и респираторного тракта в целом [40, 41]. Однако исследование по использованию современных бактериальных вакцин в комплексной терапии пациентов с заболеваниями ВДП с оценкой их влияния на значения субпопуляций Т-лимфоцитов и провоспалительных цитокинов не проводилось.

Цель исследования – оценка клинико-иммунологической эффективности вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной детей с компенсированным ХТ.

Материалы и методы исследования

Научно-исследовательский проект и протокол исследования был одобрен Комитетом по научной этике Государственного университета медицины и фармации им. Н. Тестемицану (про-

токол № 5 от 12.19.2013). Пациенты были включены в исследование после получения письменного информированного согласия родителей.

Клиническое исследование включало 68 детей с хроническим компенсированным тонзиллитом (ХКТ) в возрасте 2–7 лет, которые в зависимости от варианта лечения были разделены на две группы: 1-я группа – 34 ребенка с ХКТ, амбулаторно получавших курс консервативной стандартной терапии в сочетании с вакцинацией против пневмококковой инфекции; 2-я группа – 34 ребенка с ХКТ, которым проводилось лечение по стандартной схеме (промывание лакун нёбных миндалин раствором нитрофурана 1:5000, обработка их поверхности раствором Люголя, десенсибилизирующая терапия и комплекс витаминов).

Вакцинация детей против пневмококковой инфекции до настоящего исследования не проводилась. Наблюдаемые пациенты ранее не получали иммуномодуляторы. Подтвержденные или предполагаемые иммунодефицитные состояния у детей были исключены. Хронические заболевания легких, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, аллергические заболевания, а также очаги инфекции уха, носовых ходов/пазух у наблюдаемых детей отсутствовали.

При проведении клинического исследования была использована классификация ХТ, предложенная И.Б. Солдатовым (1975). Клинико-иммунологические исследования проводили 24 детям из каждой группы. Для иммунизации использовали 10-валентную конъюгированную пневмококковую вакцину, в состав которой включены 10 наиболее распространенных серотипов 1, 4, 5, 6B, 7F, 14, 18C, 19F и 23F *S. pneumoniae*. Препарат вводили однократно внутримышечно в дельтовидную мышцу. Следует отметить, что профилактическая вакцинация против пневмококковой инфекции с использованием 13- и 10-валентных конъюгированных вакцин проводится при массовой иммунизации детей с 2–3 мес в большинстве стран мира. Данное исследование было начато до внедрения вакцинации в Национальный календарь профилактических прививок и, соответственно, ранее пациенты из группы исследования не были привиты против пневмококковой инфекции.

Распределение мальчиков и девочек в исследуемых группах, а также возраст детей были примерно одинаковыми и без достоверных различий (табл. 1).

Таблица 1

Структура обследованных больных по полу и возрасту

Дети с ХКТ	1-я группа n=34	2-я группа n=34
Мальчики (частота встречаемости)	0,57±0,11	0,58±0,11
Девочки (частота встречаемости)	0,43±0,11	0,42±0,11
Возраст, годы	4,0±0,29	4,0±0,25

Комплексное обследование клеточного иммунитета включало: определение количества лимфоцитов и их субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+) с помощью цитофлоуметра FlowCytomertrie (Partec PAS I) и наборов к нему; реакция бласттрансформации лимфоцитов [42]; содержание IL8 определяли в ИФА с использованием реактивов фирмы Immunotech SAS (France); содержание IL4, TNFα, IL1β определяли в ИФА с реактивами фирмы ООО «Вектор-БЕСТ» (Россия). Забор крови для проведения исследований осуществляли до начала лечения и через 3 мес.

Статистический анализ материала проводили, используя критерий Стьюдента, альтернативное варьирование [43], а также статистический пакет компьютерной программы Windows 2007.

Результаты и их обсуждение

Содержание субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD16+) до начала лечения было одинаковым у больных обеих групп (табл. 2). После лечения отмечено увеличение содержания CD3+ в обеих группах, тогда как значения CD4+, CD20+, CD16+ повышались только у больных 1-й группы. К тому же прирост концентрации CD3+ был выше у пациентов 1-й группы ($p<0,001$) в сравнении с больными 2-й группы ($p<0,05$). Также после лечения содержание CD4+ лимфоцитов у вакцинированных больных (1-я группа) регистрировалось выше, чем у пациентов 2-й группы ($p<0,01$). Содержание CD8+ в процессе лечения в обеих группах больных не претерпевало существенных изменений в сравнении с исходными значениями.

Функциональная активность Т-лимфоцитов, оцениваемая по данным реакции бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином (РБТЛ-ФГА), до начала лечения была одинаковой у пациентов обеих групп (табл. 3). После лечения она достоверно повышалась у

Таблица 2

Содержание субпопуляций Т-лимфолитов у наблюдаемых детей

Показатели, %	1-я группа, n=24		2-я группа, n=24	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3+	65,7±0,71	69,7±0,46***	67,1±0,98	69,5±0,64*
CD4+	42,3±0,35	43,6±0,3**	41,6±0,29	42,1±0,31•
CD8+	20,9±0,49	20,4±0,19	20,4±0,29	20,7±0,4
CD20+	9,9±0,44	8,4±0,27**	8,6±0,55	8,1±0,62
CD16+	14,6±0,28	15,8±0,23**	15,3±0,34	15,3±0,31

Здесь и в табл. 2–5: достоверность различий: *$p<0,05$, **$p<0,01$, ***$p<0,001$ до и после лечения; •$p<0,05$, ••$p<0,01$, •••$p<0,001$ между 1-й и 2-й группами после лечения.

Таблица 3

Функциональная активность и сенсибилизация Т-лимфоцитов к бактериальным антигенам у наблюдаемых больных

Показатели, %	1-я группа, n=24		2-я группа, n=24	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
РБТЛ-ФГА	65,9±0,7	68,4±0,65***	66,8±0,79	69,2±0,67*
РБТЛ-стрептококк	3,5±0,3	4,2±0,16*	2,9±0,28	2,5±0,25•••
РБТЛ-стафилококк	2,4±0,13	2,9±0,11**	2±0,24	1,8±0,18•••
РБТЛ-пневмококк	0,7±0,04	10±0,06***	0,8±0,15	0,7±0,1•

Таблица 4

Показатели цитокинового профиля у наблюдаемых больных

Показатели, pg/ml	1-я группа, n=24		2-я группа, n=24	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
TNFα	1,5±0,1	0,7±0,08***	1,5±0,13	1±0,16*•
IL8	102±15,6	53±18,6***	138±32,6	107±25,7*
IL1β	101±13,3	29±7,1***	83±13	51±7,5*•
IL4	13,7±1,7	21±1,2**	10,8±1	15,8±2,2*•

Таблица 5

Среднее количество эпизодов ОРИ и курсов антибиотикотерапии в течение 2 лет после лечения в сравниваемых группах пациентов

Показатели	1-я группа, n=34		2-я группа, n=34	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
В течение первого года после лечения				
Число эпизодов ОРИ	7,1±0,25	2,6±0,58***	7,7±0,21	5,1±0,22*•••
Число курсов антибиотикотерапии	5,7±0,18	1,3±0,42***	6,4±0,30	2,8±0,32***••
В течение второго года после лечения				
	1-я группа, n=29		2-я группа, n=28	
Число эпизодов ОРИ	7,1±0,25	1,5±0,33***	7,7±0,21	5,2±0,21*•••
Число курсов антибиотикотерапии	5,7±0,18	0,6±0,27***	6,4±0,3	2,7±0,3***•••

больных 1-й ($p<0,001$) и 2-й групп ($p<0,05$), однако увеличение было более выражено у вакцинированных (1-я группа) детей.

Сенсибилизация Т-лимфоцитов к антигенам стрептококка, стафилококка и пневмококка (табл. 3) исходно в обеих группах была одинаковой, а после лечения отмечено повышение ее уровня ко всем антигенам в 1-й группе пациентов ($p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$ соответственно). У больных 2-й группы выявлена тенденция к снижению этих показателей, оставаясь ниже, чем у пациентов 1-й группы ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,05$ соответственно).

Содержание провоспалительных цитокинов TNFα, IL8, IL1β и антивоспалительного цитокина IL4 исходно в обеих группах достоверно не различалось (табл. 4). После завершения лечения уровень TNFα, IL8, IL1β достоверно снизился в обеих группах, но в большей степени у больных 1-й группы ($p<0,001$), чем у больных 2-й группы ($p<0,05$). После лечения содержание TNFα и IL1β у больных 1-й группы было достоверно ниже, чем у больных 2-й группы ($p<0,05$).

После лечения содержание антивоспалительного цитокина IL4 в обеих группах достоверно повысилось, однако интенсивность повышения значений этого цитокина у вакцинированных детей (1-я группа) была более высокой ($p<0,01$), чем у невакцинированных пациентов (2-я группа) ($p<0,05$).

Одним из важных моментов клинической эффективности проведенного лечения является оценка частоты острых респираторных инфекций (ОРИ), как одного из критериев, свидетельствующих об увеличении продолжительности ремиссии основного заболевания (табл. 5).

Через год после проведения консервативного лечения в сочетании с вакцинацией против пневмококковой инфекции в 1-й группе детей количество эпизодов ОРИ снизилось больше ($p<0,001$), чем во 2-й группе непривитых больных ($p<0,05$). Количество курсов антибиотикотерапии достоверно уменьшилось в обеих группах ($p<0,001$), но у непривитых (2-я группа) их число было достоверно выше ($p<0,01$).

На протяжении второго года после проведенного лечения количество эпизодов ОРИ и курсов назначения антибиотиков продолжало уменьшаться у детей 1-й группы и оставалось без изменений во 2-й группе.

Через 2 года после проведенного лечения при обьективном обследовании выявлено следу-

ющее: у 85% пациентов уменьшились размеры подчелюстных лимфоузлов, нёбных миндалин, а также гиперемия их передних дужек у 72% детей, отсутствовали гнойные пробки в лакунах у детей обеих групп.

На фоне применения лекарственных препаратов и вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с ХКТ не выявлено никаких нежелательных явлений, которые отражались бы на течении основного заболевания и состоянии пациентов.

Больные ХТ нуждаются в усовершенствовании терапии и поиске новых методов лечения, приводящих к более благоприятному течению и прогнозу заболевания. Анализ эффективности проведенной терапии с исследованием параметров иммунной системы позволяет оценить преимущества того или иного метода. Использование бактериальных вакцин, в т.ч. вакцины против пневмококковой инфекции, в комплексе с базисной терапией у пациентов с различной соматической патологией показало достаточно высокий клинико-иммунологический эффект. Однако в большинстве исследований применялась 23-валентная полисахаридная вакцина против пневмококковой инфекции. В проведенном нами исследовании у детей с хронической патологией ВДП в комплексном лечении заболевания применялась 10-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина, которая нуждалась в оценке механизма ее действия. Известно, что конъюгированные вакцины в отличие от неконъюгированных пневмококковых вакцин способны активизировать клеточный иммунитет и способствовать не только синтезу специфических АТ, но и клеточной памяти к серотипам пневмококка, входящим в состав вакцины [44–46]. Анализ содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций, так же как и их функциональная активность и сенсибилизация к бактериальным антигенам, выявил увеличение их значений и активацию только в группе детей, получавших вакцинацию в комплексе со стандартным лечением. Также вакцинация влияет на цитокиновый профиль больного, снижая содержание провоспалительных (TNFα, IL8, IL1β) и повышая содержание антивоспалительных цитокинов (IL4). Аналогичные изменения в иммунном статусе больного наблюдаются при использовании системных иммуномодуляторов бактериального происхождения, широко применяемых в практике у пациентов с ЛОР-патологией. То есть вакцинация оказывает транзиторный иммунокорригирующий эффект, который клинически проявляется снижением числа эпизодов интеркуррентных ОРИ и курсов антибактериальной терапии в течение 2 лет в сравнении с пациентами, получавшими традиционный курс терапии ХТ. Однако вакцинация также способствует и формированию поствакцинальных АТ и клеточной памяти к серотипам полисахаридов *S. pneumoniae*, которые могут сохраняться на длительные сроки.

Заключение

Таким образом, новое направление в лечении детей с ХТ с использованием конъюгированных пневмококковых вакцин в комплексе с другими лечебно-профилактически мероприятиями имеет преимущества по сравнению со стандартным терапевтическим методом лечения. Вакцинация оказывает комплексное влияние на характер изменений клеточной иммунологической реактивности организма детей с ХКТ наряду с положительной динамикой течения основного заболевания. Это способствует раскрытию концепции формирования иммунологической резистентности к устойчивым к антибиотикам патогенов и предотвращает развитие бактериальных осложнений, что является доказанным при массовой вакцинации детей первых лет жизни против пневмококковой инфекции во многих странах мира. Конъюгированная пневмококковая вакцина может применяться как с профилактической, так и с терапевтической целью для амбулаторного лечения больных ХТ, что будет способствовать уменьшению числа эпизодов ОРИ и курсов антибактериальной терапии, а также обострений основного заболевания, улучшая прогноз заболевания и качество жизни пациентов.

Источник финансирования и конфликт интересов: *авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.*

Литература

1. *Бережной В.В., Гляделова Н.П.* Использование макролидов в терапии фаринготонзиллитов у детей. Современная педиатрия. 2010; 1 (29): 24–29.

2. *Лазарев В.Н.* Хронический тонзиллит. В кн.: Детская оториноларингология: Руководство для врачей. М.Р. Богомильский, В.Р. Чистякова, ред. М.: Медицина, 2005; 1: 308–324.

3. *Альбицкий В.Ю., Баранов А.А.* Часто болеющие дети. Клиническо-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов: Издательство Саратовского университета, 1986: 184.

4. *Костинов М.П.* Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. М.: Медицина для всех, 1997: 111.

5. *Абабий И.И.* «Я горжусь тем, что наш университет является приемником Ленинградского медицинского института». Детская оториноларингология. 2013; 2: 7–11.

6. *Danilov LA.* Amigdalita cronică la copil. Chişinău: CEP Medicina, 2014: 210.

7. *Popa VA.* Morbiditatea otorinolaringologică a populației rurale din Republica Moldova. Recomandare metodică. Chişinău, 2011: 4–15.

8. *Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А.* Иммунологические аспекты хронического тонзиллита. Вестник оториноларингологии. 2013; 4: 4–8.

9. *Маккаев Х.М.* Клинико-патогенетические основы и эффективность сочетанной терапии хронического аденотонзиллита у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003.

10. *Сулоева С.В., Костинов М.П., Есьман В.Н.* Профи-

лактический и клинический эффект применения ИРС 19 у детей, рожденных от ВИЧ-позитивных женщин. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005; 1 (20): 54–56.

11. *Фошина Е.П., Полищук В.Б., Костинов М.П., Краснопрошина Л.И.* Коррекция нарушений микробиоценоза полости рта у детей с хроническим тонзиллитом с помощью топического бактериального лизата. Вопросы современной педиатрии. 2007; 6 (2): 107–109.

12. *Чистякова Е.Г., Валиева С.Э., Намазова Л.С., Сурков А.Г., Волкова О.Н., Костинов М.П., Сулоева С.В.* Профилактика и лечение острых респираторных инфекций носоглотки у больных юношеским артритом. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (6): 40–44.

13. *Тарасова А.А., Костинов М.П., Волкова О.В., Деулин М.С., Сулоева С.В., Маянская И.В., Толкачева Н.И.* Возможности профилактики респираторных инфекций у детей с сахарным диабетом первого типа. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (6): 55–59.

14. *Волкова О.Н., Тарасова А.А., Сулоева С.В., Костинов М.П., Намазова Л.С.* Новые направления применения топических бактериальных лизатов. Инфекционные болезни. 2006; 4 (4): 71–73.

15. *Костинов М.П., Сулоева С.В.* Способ профилактики заболеваний лор-органов и органов дыхательной системы, обусловленных вирусной и неспецифической бактериальной флорой у детей раннего возраста, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Патент на изобретение № 2289425. 2006: 8.

16. *Костинов М.П., Сулоева С.В.* Способ лечения хронических заболеваний лор-органов вирусной, бактериальной и смешанной вирусно-бактериальной этиологии у ВИЧ-инфицированных детей и подростков. Патент на изобретение № 2305558. 2007:13.

17. *Маркова Т.П.* Применение иммунотропных препаратов в комплексном лечении и вакцинации детей с иммунодефицитными состояниями: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2011: 48.

18. *Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П.* Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорригирующих препаратов. Лечащий врач. 2010; 4: 9.

19. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов: Справочник. М.П. Костинов, Н.А. Озерецковский, ред. М.: Миклош, 2004: 256.

20. *Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В.* Иммуностимуляция бактериальными вакцинами при патологии органов дыхания. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003; 3: 49–53.

21. *Сулоева С.В., Костинов М.П., Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф.* Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с ВИЧ-инфекцией на фоне применения ИРС 19. Инфекционные болезни. 2005; 3 (3): 42–46.

22. *Костинов М.П., Сулоева С.В., Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф.* Мукозальный иммунитет у детей с ВИЧ-инфекцией и возможность его коррекции. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2006; 2: 75–77.

23. *Костинов М.П., Малеев В.В.* Hib-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М.: Медицина для всех, 1998: 78.

24. *Ильенко Л.И., Костинов М.П., Гаращенко М.В., Кытько О.В., Овечкина Н.В., Кац Т.Г.* 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.

25. *Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Костинов М.П., Таточенко В.К., Учайкин В.Ф., Аксенова В.А., Игнатова Г.Л.* Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции: Методические рекомендации. М.: б/и, 2008: 14.

26. *Фошина Е.П., Костинов М.П., Ястребова Н.Е.* Поствакцинальные специфические антитела у детей с рецидивирующей респираторной инфекцией, вакцинированных «Пневмо 23» и «Акт-Хиб». Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010; 4: 37–40.

27. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-хиб»: Пособие для врачей. М.П. Костинова. ред. М.: Медицина для всех, 2004: 36.

28. Применение вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-хиб» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронический воспалительных заболеваниях легких у детей: Пособие для врачей. М.П. Костинов. ред. М.: Медицина для всех, 2004: 48.

29. *Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О.* Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004; 6 (19): 24–27.

30. *Лукачев И.В., Костинов М.П., Магаршак О.О., Карпочева С.В.* Клиническое течение бронхиальной астмы у детей в процессе вакцинации препаратом «PNEUMO-23». Детские инфекции. 2004; 4 (9): 36–38.

31. *Юшкова И.Ю., Костинов М.П., Филатова И.Н., Поддубиков А.В., Ванеева Н.П.* Эффективность вакцинации против гемофильной инфекции в учреждениях закрытого типа. Детские инфекции. 2004; 4 (9): 34–36.

32. *Маркелова Е.В., Гущина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В.* Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО 23» детей с атопической бронхиальной астмой. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005; 2: 83–85.

33. *Маркова Т.П.* Эффективность различных схем применения смеси лизатов бактерий для профилактики обострений хронических инфекций респираторного тракта у часто болеющих детей. Вопросы практической педиатрии. 2010; 5 (8): 75–80.

34. *Гаращенко Т.И.* Роль топических бактериальных иммунокорректоров в контроле за патогенами верхних дыхательных путей у часто и длительно болеющих детей. Вопросы современной педиатрии. 2003; 2 (5): 28–34.

35. *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; 4: 80–84.

36. *Протасов А.Д., Рыжов А.А., Жестков А.В., Костинов М.П.* Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких. Вестник современной клинической медицины. 2012; 5 (2): 22–24.

37. *Mikhael Petrovich Kostinov, Andrey Dmitrievich Protasov, Alexander Victorovich Zhestkov, Dmitry Vladimirovich Pakhomov, Anna Vladimirovna Chebykina and Tatiana Alexandrovna Kostinova.* Post-vaccination Immunity to *Pneumococcal, Haemophilus Influenzae* NType B Infection and Influenza in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). J. Vaccines Vaccin. 2014; 5 (2): 221. http //dx. doi org/0.4172/2157-7560.1000221/

38. *Костинов М.П.* От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. М.: Медицина, 2007: 182.

39. *Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В.* Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией. Иммунология. 2011; 6: 306–310.

40. *Костинов М.П., Лавров В.Ф.* Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. 2-е изд. М.: МДВ, 2010: 192.

41. *Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Полищук В.Б.* Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией. Пульмонология. 2014; 4: 57–62.

42. *Гинда С.С.* Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов. Лабораторное дело. 1982; 8: 23–25.

43. *Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н.* Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакица ЕК, 2006: 214.

44. *Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Золотарев П.Н., Тезиков Ю.В.* Способ формирования иммунологической памяти к антигенам *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2544168. 2015: 6.

45. *Протасов А.Д., Костинов М.П.* Способ активации факторов противовирусной защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2591809. 2016: 8.

46. Способ усиления активности факторов неспецифической защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Протасов А.Д., Костинов М.П. Патент на изобретение № 2600838. 2016: 8.