

# Иммунопрофилактика респираторных инфекций в комплексном лечении больных муковисцидозом

Д.А.Благовидов<sup>1</sup>, К.В.Машилов<sup>1</sup>, А.М.Костинов<sup>2</sup>

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а;

2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»: 119991, Москва, Ленинские горы, 1

## Информация об авторах

**Благовидов Дмитрий Алексеевич** – младший научный сотрудник лаборатории иммунотерапии и вакцинопрофилактики аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (963) 782-35-23; e-mail: vaccinums@gmail.com

**Машилов Кирилл Вадимович** – к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (925) 985-14-24; e-mail: k.v.mashilov@mail.ru

**Костинов Антон Михайлович** – студент IV курса Федерального государственного бюджетного научного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (916) 618-81-05; e-mail: mono469@gmail.com

## Резюме

В обзоре, при составлении которого проанализировано > 60 литературных источников, рассматриваются роль и место вакцинопрофилактики в комплексном лечении пациентов с муковисцидозом (МВ) на современном этапе, а также клинические, патогенетические и эпидемиологические аспекты, расширяющие перечень причин ее применения. Приводятся данные о различных подходах к проведению вакцинопрофилактики, обсуждаются результаты применения различных схем вакцинации и вакцин в зависимости от этиологии респираторных инфекций. На основании рассмотренных материалов даются рекомендации по организации наиболее рациональной схемы вакцинопрофилактики. Представленные материалы свидетельствуют об эффективности применения вакцинопрофилактики респираторных инфекций у больных МВ не только в качестве профилактического метода, но и как важного элемента комбинированной терапии указанного заболевания, что, несомненно, положительно скажется на эффективности лечения и продолжительности жизни больных МВ.

**Ключевые слова:** вакцины, профилактика, муковисцидоз, респираторные инфекции.

Для цитирования: Благовидов Д.А., Машилов К.В., Костинов А.М. Иммунопрофилактика респираторных инфекций в комплексном лечении больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 746–753. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-6-746-753

# Preventive immunization against respiratory infections in patients with cystic fibrosis

Dmitriy A. Blagovidov<sup>1</sup>, Kirill V. Mashilov<sup>1</sup>, Anton M. Kostinov<sup>2</sup>

1 – I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Science: Malyy Kazennyy per. 5A, Moscow, 105064, Russia;

2 – M.V.Lomonosov Moscow Federal State University: Leninskie gory 1, Moscow, 119991, Russia

## Author information

**Dmitriy A. Blagovidov**, Junior Researcher, Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (963) 782-35-23; e-mail: vaccinums@gmail.com

**Kirill V. Mashilov**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (925) 985-14-24; e-mail: k.v.mashilov@mail.ru

**Anton M. Kostinov**, the 4<sup>th</sup> year student, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University; tel.: (916) 618-81-05; e-mail: mono469@gmail.com

## Abstract

This article is a review highlighting the current role of preventive immunization in patients with cystic fibrosis (CF). Clinical, pathogenic, and epidemiological aspects supporting the preventive immunization were described in the article. Different approaches and results of different vaccination schedules according to the respiratory pathogens were also analyzed. Based on this analysis, the authors developed the optimal schedule of preventive vaccination. Published results confirm the efficacy of vaccination against respiratory infections in CF patients not only as a preventive measure but as an important part of combined therapy of this disease. This is an attractive approach to improve the efficacy of the treatment and survival of CF patients.

**Key words:** vaccines, prevention, cystic fibrosis, respiratory infections.

For citation: Blagovidov D.A., Mashilov K.V., Kostinov A.M. Preventive immunization against respiratory infections in patients with cystic fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 746–753 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-746-753

Муковисцидоз (МВ) — часто встречающееся генетически детерминированное заболевание, которое характеризуется поражением всех экзокринных желез жизненно важных органов и систем организ-

ма и отличается обычно тяжелым течением и прогнозом. При этом заболевании в той или иной степени в патологический процесс вовлекается весь организм, но в большей степени — органы дыхания,

пищеварительный тракт, печень, поджелудочная железа, желчные пути, потовые железы и половые органы (особенно у лиц мужского пола). Ведущим в клинической картине является поражение двух систем организма человека – бронхолегочной и пищеварительной, которые определяют исход заболевания, что подтверждается также эпидемиологическими данными. Так, в течение 2015 г. среди пациентов с МВ зарегистрированы 39 летальных исходов, из них 20 взрослых. Причинами смерти являлись бронхолегочное поражение ( $n = 31$ ), онкологический процесс ( $n = 2$ ), поражения печени ( $n = 1$ ), несчастный случай ( $n = 1$ ), электролитные расстройства ( $n = 1$ ); в 3 случаях причина смерти осталась неизвестной [1]. Именно поэтому, несмотря на то, что МВ является прямым показанием для проведения иммунопрофилактики [2], в данной статье более подробно рассматривается профилактика респираторных инфекций как фактор, напрямую связанный с основной причиной смерти указанных больных.

Высокая уязвимость бронхолегочной системы больных МВ обусловлена сочетанием гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов, что ведет к мукоцилиарной недостаточности и накоплению большого количества патогенных микроорганизмов, которым принадлежит ключевая роль в развитии обострения хронического бронхолегочного процесса при МВ [3, 4]. При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей у детей с МВ различных возрастных групп исследователями различных стран установлено, что основными (28,7 %) возбудителями инфекции легких при МВ являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* [5, 6]. В возрасте 8–18 лет нижние дыхательные пути обсеменены у 100 % больных. Как правило, в первую очередь респираторные пути инфицируются *S. aureus*; у пациентов в возрасте до 9 лет могут выявляться *S. pneumoniae*, нетипируемые *H. influenzae*, реже – представители семейства *Enterobacteriaceae*. По мнению

многих исследователей, в дальнейшем происходит присоединение *P. aeruginosa* как в монокультуре, так и в ассоциациях с другими патогенами. При анализе данных микробиологических исследований установлено, что микроорганизмы выделяются у 61,9 % детей в возрасте до 1 года, у 92,9 % – 1–4 лет, у 93,8 % – 5–7 лет и у 100 % детей 8–14 и 15–18 лет. В возрасте 5–7 лет *S. aureus* выявляется у 87,5 % детей, а *P. aeruginosa* – у 31,2 %. Хроническая стафилококковая, синегнойная или смешанная инфекция начинает диагностироваться у 25 % детей уже в возрасте 1–4 лет, в возрасте 5–7 лет – у 50 %, 8–14 лет – у 65 %, к 18 годам – у 80 % больных МВ, причем в > 50 % случаев хроническая инфекция легких вызывается ассоциацией микроорганизмов. Наиболее часто встречающимися ассоциациями является сочетание *P. aeruginosa* + *S. aureus* (18,2 %), а также *P. aeruginosa* + *Burkholderia cepacia complex* (9,1 %) [7–9] (см. рисунок).

В настоящее время показано, что продолжительность жизни у больных МВ зависит от этиологии хронической легочной инфекции [2]; так, хроническая синегнойная инфекция является наиболее частой причиной тяжелого клинического течения заболевания и его исходов, в т. ч. негативных [10–14]. Особенностью бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* является устойчивость ко многим антибактериальным препаратам (АБП), кроме того, отмечается возрастание резистентности к АБП штаммов *H. influenzae* [14, 15]. По данным антибиотикографического анализа штаммов в процессе лечения показано, что штаммы приобретают устойчивость к АБП, что делает возможным длительную персистенцию микроорганизма и препятствует эрадикации возбудителя [2].

Отмечается важная роль вирусов в формировании хронического воспалительного процесса, в частности респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа и гриппа А и В, аденовирусов. Установлена связь хронического воспаления с пере-

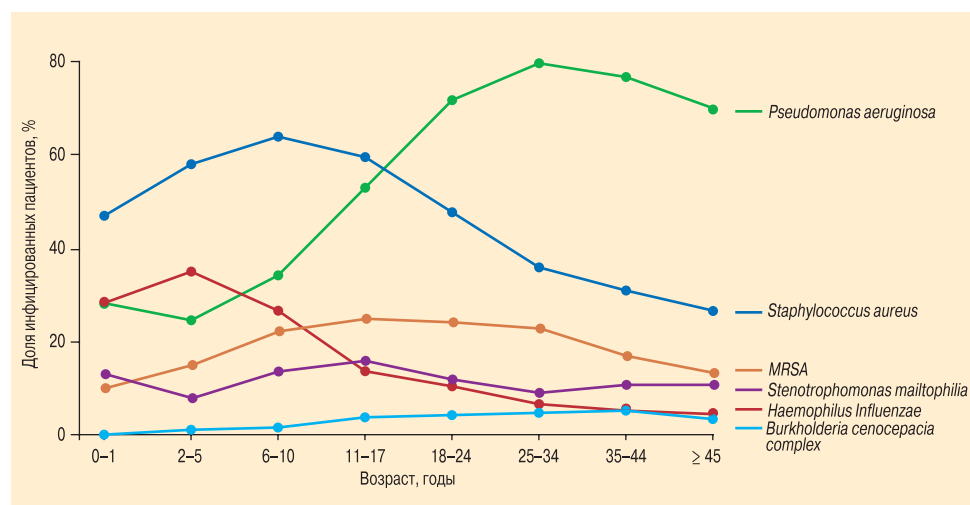


Рисунок. Возрастная динамика инфицирования респираторного тракта у больных муковисцидозом  
Примечание: MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) – метициллин-устойчивый *S. aureus*.  
Figure. Age-related change in the airway microbial landscape in CF patients.

<sup>1</sup> Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В. и др. Особенности микрофлоры нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. В сб.: Материалы X Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль, 1–2 июня 2011 г. 2011: 85.

несенным в первые 2 года жизни острым бронхолитом. Инфицирование вирусами слизистой оболочки бронхов обуславливает развитие ярковыраженного воспалительного процесса, в результате которого повреждаются все структуры бронха. Сформировавшиеся изменения ведут к ослаблению барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей и способствуют бактериальному инфицированию [16–19]. При анализе инфекции, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1 (2009) у больных МВ во Франции, установлено, что у 74 % пациентов отмечалось обострение заболевания, 92 % получали антибактериальную терапию, в некоторых случаях ( $n = 2$ ) потребовалась трансплантация легких после перенесенной гриппозной инфекции [20].

Вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* (*Hib*) на практике проводится очень редко, поскольку в инструкции по ее применению пациентов данной категории не указаны. Следует отметить, что в странах с массовой вакцинацией против *Hib* детей первых 2 лет жизни отмечается значительный не прямой популяционный эффект в снижении носительства и заболеваемости (инвазивной и неинвазивной *Hib*) среди взрослого населения. Поскольку в Российской Федерации вакцинация против *Hib* проводится только детям из групп риска, не прямой популяционный эффект незначителен или вообще отсутствует, в связи с чем актуальна вакцинация взрослых иммунокомпрометированных пациентов; ее эффективность показана по результатам исследования у больных хронической обструктивной болезнью легких с применением вакцины против *Hib* [21–23].

На данный момент исследований, посвященных эффективности вакцинации против *Hib* у взрослых пациентов с МВ, найти не удалось. Опыт сотрудников Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» (ФГБНУ «НИИВС им. И.И.Мечникова») по применению вакцины у кандидатов на трансплантацию легких и после нее показывает, что у пациентов данной группы становится все более актуальной проблема лечения инфекций, вызванных нетипируемыми штаммами *H. influenzae*. На данный момент вакцины против данных типов возбудителей лишь разрабатываются<sup>2</sup>.

В доступных литературных источниках данные о клинической эффективности и иммуногенности вакцин против синегнойной инфекции у больных

МВ отсутствуют. В настоящее время в ФГБНУ «НИИВС им. И.И.Мечникова» завершается научно-исследовательская работа по применению вакцины против синегнойной инфекции у детей с МВ и врожденными пороками развития легких, в которой будет дана оценка клинического эффекта и иммуногенности вакцины. Однако опираясь на результаты исследований эффективности используемой вакцины у больных других категорий, следует ожидать положительный эффект и у пациентов этой группы<sup>3–6</sup> [24]. Вакцинация проводилась регистрируемым в Российской Федерации препаратом против синегнойной инфекции, содержащим антигены *P. aeruginosa* 8 иммунотипов (по классификации Фишера), согласно инструкции.

Принимая во внимание важную роль инфекционных агентов в развитии обострений заболевания, его осложнений и исходов, в последние десятилетия особое внимание уделяется методам профилактики и терапии, способных задержать развитие хронической инфекции нижних дыхательных путей и замедлить темп прогрессирования легочных расстройств. Одним из таких методов является вакцинация, обладающая не только профилактическим, но и терапевтическим действием [25].

По оценкам разных авторов, колонизация респираторного тракта больных МВ *S. pneumoniae* встречается в 5–10 % случаев [26–28]. Обострения заболевания, связанные с пневмококковой инфекцией, манифестировавшей после предшествовавшей вирусной инфекции, отмечались в 35 % случаев [29, 30]. По данным исследования уровня антител к *S. pneumoniae* у невакцинированных против пневмококковой инфекции пациентов с МВ выявлено отсутствие у них адекватной защиты<sup>7</sup>, в связи с этим представляется необходимым вакцинировать больных данной категории против инфекций, вызванных *S. pneumoniae*. В Федеральных клинических рекомендациях «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2015) и Методических рекомендациях «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*», а также в руководствах по вакцинации для врачей, вакцинация против пневмококковой инфекции показана в первую очередь лицам с хроническими заболеваниями легких и печени (включая цирроз), а также длительно и часто болеющим детям<sup>8</sup> [31–39]. В национальных рекомендациях по вакцинации против пневмококковой инфекции в США, Велико-

<sup>2</sup> Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа *b*. Методические рекомендации 3.3.1.0001–10. М.: 2010. Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/1200086093>

<sup>3</sup> Иммуноглобулин против *Pseudomonas*. Комбинированная иммунотерапия иммуноглобулином пациентов с ожогами против *Pseudomonas* и вакциной *Pseudomonas*: клинические исследования. 1984. Доступно на: <http://pseudovac.ru>

<sup>4</sup> Влияние иммунизации вакциной Псевдовак на активность антител к липополисахаридам и экзотоксину А бактерий *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с ожогами. 1990. Доступно на: <http://pseudovac.ru>

<sup>5</sup> Применение поливалентной вакцины Псевдовак против синегнойной палочки при ожогах. 1992. Доступно на: <http://pseudovac.ru>

<sup>6</sup> Послеожоговые раны, инфицированные *Pseudomonas aeruginosa*: анализ частоты случаев присутствия культуры синегнойной палочки в ране при применении специфической вакцины. 2007. Доступно на: <http://pseudovac.ru>

<sup>7</sup> Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Зверев В.В. и др. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции: Методические рекомендации. М.: 2008. Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/1200061158>

<sup>8</sup> Брико Н.И., ред. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций: Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2013.

британии, Франции пациенты данной категории входят в группу риска и подлежат вакцинации вне зависимости от возраста<sup>9</sup> [40].

Несмотря на очевидную потенциальную пользу вакцинации, опубликованных за последние 10 лет данных об эффективности и безопасности применения вакцин против пневмококковой инфекции у взрослых пациентов с МВ не найдено, хотя с появлением полисахаридной пневмококковой вакцины она могла быть применена на практике для больных данной категории [41]. Однако в исследованиях у детей с хроническими заболеваниями легких, в т. ч. МВ, доказана в 2 раза большая безопасность и клиническая эффективность в снижении частоты присоединения респираторных инфекций и числа обострений основного заболевания, при этом элиминация *S. pneumoniae* из мокроты через 1 год составила 88 % случаев [42, 43].

Гораздо больше известно о клинических эффектах применения вакцинации против гриппа. Согласно международным клиническим рекомендациям лечения МВ рекомендуется ежегодное проведение вакцинации против гриппа. Иммуногенность вакцин против гриппа у больных МВ сравнима с таковой у здоровых лиц. Отличий иммуногенности и переносимости вакцин различных типов не выявлено [44–46]. При проведении ежегодной регулярной вакцинации против гриппа детей с МВ различных возрастных групп выявлено снижение заболеваемости гриппом и острыми респираторными инфекциями. Также отмечены стабилизация клинической картины со стороны бронхолегочной системы, улучшение показателей нутритивного статуса, снижение количества обострений хронического бронхолегочного процесса [47]. Проведенные исследования по вакцинации против гриппа субъединичными вакцинами показали их меньшую по сравнению с другими типами вакцинных препаратов реактогенность [47]. Положительный опыт их применения у детей с МВ позволяет рекомендовать вакцины данного типа и для профилактики гриппа у взрослых пациентов [46].

В настоящий момент назначение *Hib*-вакцин взрослым в российских инструкциях по применению данных вакцин не предусмотрено, однако в методических рекомендациях (2010) указано, что вакцинации против возбудителя данной инфекции подлежат дети и взрослые с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания *Hib*. Следует учитывать, что протективная эффективность вакцинации лиц с такими серьезными иммунологическими и анатомическими дефектами не абсолютна: первичные или повторные заболевания *Hib* возможны и после проведения вакцинации, что не отменяет целесообразности вакци-

нации лиц данной группы, поскольку в среднем вероятность заболевания *Hib* снижается<sup>10</sup> [48–51].

В Политическом заявлении Всемирной организации здравоохранения по конъюгированной вакцине против *Hib* указано: «Дети и взрослые должны быть вакцинированы в случае повышенного риска заболевания инвазивной формой инфекции при наличии соответствующих ресурсов. В группу повышенного риска входят лица с инфекцией вирусом иммунодефицита человека и первичным иммунодефицитом, имплантированными стволовыми клетками, пациенты, получающие химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и лица с аспленией (например, в результате серповидноклеточной анемии или спленэктомии)» [52].

Проведенные исследования и накопленный клинический опыт применения вакцинопрофилактики при лечении пациентов этой категории позволяют четко сформулировать рекомендации и протоколы применения целого ряда вакцин [38]. Так, вакцинация пациентов с МВ против пневмококковой инфекции проводится в период ремиссии основного заболевания на фоне базисной терапии. В случае обострения МВ вакцинация проводится через 2–4 нед. после купирования обострения на фоне базисной терапии.

Рекомендации по ее применению дают пульмонологи, гастроэнтерологи, врачи-терапевты, врачи общей практики, аллергологи-иммунологи, врачи стационаров перед выпиской пациента с МВ. Перед вакцинацией осмотр пациента проводится врачом-терапевтом или врачом другой специальности. Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с МВ проводится амбулаторно.

Необходимо принимать во внимание, что при использовании вакцин возможны местные реакции в месте введения (боль, покраснение, отек мягких тканей, уплотнение), а также общие (системные) реакции (головная боль, головокружение, дискомфорт, повышение температуры тела). Данные реакции возникают в первые 1–2 дня после введения вакцины, как правило, носят слабовыраженный или умеренный характер и проходят самостоятельно в течение первых 2–3 дней. При возникновении выраженной местной реакции назначается один из антигистаминных препаратов. В случае повышения температуры выше 38,5 °C рекомендуется применение парацетамола в дозе 500 мг. Возникновение кашля, насморка, боли в горле, суставах и мышцах чаще связаны с присоединением респираторной инфекции и не должны рассматриваться как реакция на введение вакцины. В редких случаях на введение вакцины может возникнуть аллергическая реакция в виде сыпи, зуда, что является показанием для назначения одного из антигистаминных препаратов до исчезновения указанных симптомов.

<sup>9</sup> Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. Paris; 2016. Available at: [https://www.mesvaccins.net/textes/Calendrier\\_vaccinal\\_2016.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/Calendrier_vaccinal_2016.pdf)

<sup>10</sup> Влияние иммунизации вакциной Псевдовак на активность антител к липополисахаридам и экзотоксину А бактерий *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с ожогами. 1990. Доступно на: <http://pseudovac.ru>

С целью выявления возможных реакций гиперчувствительности немедленного типа необходимо наблюдение пациента в течение 30–45 мин после вакцинации. В случае возникновения реакций гиперчувствительности немедленного типа (которые развиваются крайне редко) необходимо принять соответствующие меры – антигистаминный препарат, системный глюкокортикостероид, адреналин (по показаниям) и т. д.

Прививаемым впервые больным сначала вводится полисахаридная конъюгированная пневмококковая 13-валентная вакцина (ПКВ-13), через 1 год – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ-23), через 5 лет – повторно ППВ-23.

Пациентам, ранее вакцинированным против пневмококковой инфекции с использованием ППВ-23, в дальнейшем не ранее, чем через 1 год, вводится однократно ПКВ-13, затем через 5 лет – повторно ППВ-23.

Вакцинация при МВ против вируса гриппа также проводится в период ремиссии основного заболевания на фоне базисной терапии. В случае обострения МВ вакцинация проводится через 2–4 нед. после купирования обострения на фоне базисной терапии МВ. Вакцинация против гриппа проводится круглогодично, хотя наилучший эффект достигается при ее осуществлении перед началом эпидемического сезона.

Рекомендации по вакцинации против вируса гриппа пациентам с МВ дают пульмонологи, гастроэнтерологи, врачи-терапевты, врачи общей практики, аллергологи-иммунологи, врачи стационаров перед выпиской. Осмотр больного МВ перед вакцинацией проводится врачом-терапевтом или врачом другой специальности. Вакцинация против вируса гриппа у пациентов с МВ проводится амбулаторно.

Следует отметить, что частота возникновения общих системных реакций после введения вакцин против гриппа существенно ниже, чем при использовании пневмококковых вакцин.

Ревакцинация проводится ежегодно в осенний период с применением инактивированных субъединичных и сплит-вакцин. **При угрозе возникновения пандемии или ожидания циркуляции новых типов вируса гриппа, ранее не входящих в состав вакцины, больным МВ целесообразно вводить 2 дозы вакцины с интервалом 21–28 дней.**

Вакцинация против *Hib* проводится однократно. Данные о необходимости проведения ревакцинации на сегодняшний день отсутствуют. Врач, принимающий решение о вакцинации против *Hib*, должен руководствоваться международными протоколами по ведению больных МВ – кандидатов на трансплантацию легких, в которых вакцинация против *Hib* является обязательной. Имеются отличия в переносимости вакцинации в сторону уменьшения частоты возникновения системных и местных реакций на введение вакцины против *Hib* по сравнению с вакциной против пневмококковой инфекции.

## Заключение

Таким образом, представленные материалы свидетельствуют об эффективности вакцинопрофилактики респираторных инфекций у больных МВ не только как профилактического метода, но и как важного элемента комбинированной терапии данного заболевания. При этом дальнейшее развитие данного направления и расширение спектра иммунопрофилактики респираторных инфекций, несомненно, положительно скажется на эффективности лечения и продолжительности жизни этих пациентов.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest related to this publication. The study was not supported.

## Литература

1. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. М.: Медпрактика-М; 2016.
2. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2016.
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
4. Симонова О.И., Лазарева А.В., Мотузова О.В. и др. Новые возможности антибиотикотерапии при острой и хронической респираторной патологии у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 123–130. DOI: 10.15690/vsp.v12i1.568.
5. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010; (1): 15–20.
6. Hauser A.R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S.A. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (1): 29–70. DOI: 10.1128/CMR.00036-10.
7. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. Annual Data Report 2007. Bethesda, 2008. Available at: <http://www.cystic-fibrosisdata.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=132649> [Accessed September 22, 2016].
8. Guss A.M., Roeselers G., Newton I.L.G. et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *ISME J.* 2011; 5 (1): 20–29. DOI: 10.1038/ismej.2010.88.
9. Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatrica. Scand.* 1982; 71 (Suppl. 301): 33–54. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1982.tb09640.x.
10. Hoiby N., Frederiksen B. Microbiology of cystic fibrosis. In: Hodson M.E., Geddes D., eds. *Cystic Fibrosis*. London: Arnold; 2000: 83–108.
11. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (3): 232–236. DOI: 10.1002/ppul.10135.
12. Kosorok M.R., Zeng L., West S.E. et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (4): 277–287.

13. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Место ингаляционных форм антибактериальных препаратов в терапии бактериальной инфекции легких у больных муковисцидозом. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012; (3): 5–12.
14. Ebbing R., Robertson C.F., Robinson P.J. Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenza in cystic fibrosis: 15 years experience. *J. Med. Microbiol. Diagnos.* 2015; S5: 004. DOI: 10.4172/2161-0703.S5-004.
15. Cardines R., Giufre M., Pompilio A. et al. Haemophilus influenzae in children with cystic fibrosis: antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, distribution of adhesins and biofilm formation. *Int. J. Med. Microbiol.* 2012; 302 (1): 45–52. DOI: 10.1016/j.ijmm.2011.08.003.
16. Нисевич Л.Л., Середа Е.В., Селютина Н.С. и др. Вирусные инфекции у детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (2): 43–48.
17. Wang E.E., Prober C.G., Manson B. et al. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311 (26): 1653–1658. DOI: 10.1056/NEJM198412273112602.
18. Hiatt P.W., Grace S.C., Kozinetz C.A. et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1999; 103 (3): 619–626.
19. Goffard A., Lambert V., Salleron J. et al. Virus and cystic fibrosis: rhinoviruses are associated with exacerbations in adult patients. *J. Clin. Virol.* 2014; 60 (2): 147–153. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.02.005.
20. Bucher J., Boelle P.Y., Hubert D. et al. Lessons from a French collaborative case–control study in cystic fibrosis patients during the 2009 A/H1N1 influenza pandemic. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 55. DOI: 10.1186/s12879-016-1352-2.
21. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; (4): 80–84.
22. Протасов А.Д., Рыжов А.А., Жестков А.В., Костинов М.П. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких. *Вестник современной клинической медицины*. 2012; 5 (2): 22–24.
23. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V. et al. Post-vaccination immunity to Pneumococcal, Haemophilus Influenzae type B infection and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Vaccin. Vaccinat.* 2014, 5: 221. DOI: 10.4172/2157-7560.1000221.
24. Bukowska D., Serafińska D., Rudowski W. et al. [Results of using polyvalent Pseudomonas aeruginosa vaccine in children with burns by various medical centers.] *Pol. Tyg. Lek.* 1989; 44 (43–45): 924–927 (in Polish).
25. Костинов М.П., ред. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа В инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. М.: Здоровье человека; 2007.
26. Thornton C.S., Brown E.L., Alcantara J. et al. Prevalence and impact of Streptococcus pneumoniae in adult cystic fibrosis patients: a retrospective chart review and capsular serotyping study. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 49. DOI: 10.1186/s12890-015-0041-z.
27. Esposito S., Colombo C., Tosco A. et al. Streptococcus pneumoniae oropharyngeal colonization in children and adolescents with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (3): 366–371. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.05.008.
28. Maeda Y., Elborn J.S., Parkins M.D. et al. Population structure and characterization of viridans group streptococci (VGS) including Streptococcus pneumoniae isolated from adult patients with cystic fibrosis (CF). *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (2): 133–139. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.11.003.
29. del Campo R., Morosini M.I., de la Pedrosa E.G. et al. Population structure, antimicrobial resistance, and mutation frequencies of Streptococcus pneumoniae isolates from cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43 (5): 2207–2214. DOI: 10.1128/JCM.43.5.2207-2214.2005.
30. Lahiri T., Waltz D.A. Preimmunization anti-pneumococcal antibody levels are protective in a majority of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2001; 108 (4): E62. DOI: 10.1542/peds.108.4.e62.
31. Pneumococcal. In: Green Book. UK: National Health Service. 2013; 25 (5): 295–314. Available at: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/263318/Green-Book-Chapter-25-v5\\_2.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/263318/Green-Book-Chapter-25-v5_2.pdf) [Accessed September 22, 2016].
32. Костинов М.П., ред. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. М.: Медицина; 1997.
33. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство для врачей. 1-е изд. М.: Медицина для всех; 1996.
34. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина для всех; 2000.
35. Костинов М.П., Озерецковский Н.А., ред. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов: Справочник. М.: Миклош; 2004.
36. Костинов М.П., ред. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. 4-е изд. М.: 4Мпресс; 2013.
37. Костинов М.П., ред. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей. М.: Созвездие; 2013.
38. Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 1-е изд. М.: АТМО; 2016.
39. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Костинов М.П. и др. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции: Учебное пособие для врачей. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2017.
40. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R. et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015; 64 (34): 944–947. DOI: 10.15585/mmwr.mm6434a4.
41. Burgess L., Southern K.W. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (8): CD008865. DOI: 10.1002/14651858.CD008865.pub3.
42. Malfroot A., Adam G., Ciofu O. et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (2): 77–87. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.10.003.
43. Костинов М.П., 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.
44. Ong E. L. Bilton D., Abbott J. et al. Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis. *Br. Med. J.* 1991; 303 (6802): 557.
45. Gross P.A., Denning C.R., Gaerlan P.F. et al. Annual influenza vaccination: immune response in patients over 10 years. *Vaccine*. 1996; 14 (13): 1280–1284. DOI: 10.1016/S0264-410X(96)00004-7.

46. Dharmaraj P., Tan A.A., Smyth R.L. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (1): CD001753. DOI: 10.1002/14651858.CD001753.
47. Каширская Н.Ю., Дашинская О.В., Капустина Т.Ю. и др. Опыт применения вакцины Инфлювак у детей с муковисцидозом. *Фарматека.* 2003; 13: 74–77.
48. Костинов М.П., Малеев В.В. Ниб-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М.: Медицина для всех; 1998.
49. Ильенко Л.И., Костинов М.П., Гаращенко М.В. и др. 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.
50. Юшкова И.Ю., Костинов М.П., Филатова И.Н. и др. Эффективность вакцинации против гемофильной инфекции детей в учреждениях закрытого типа. *Детские инфекции.* 2004; 4: 34–36.
51. Костинов М.П., Лавров В.Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. 2-е изд., доп. М.: МДВ; 2010.
52. WHO. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination WHO position paper: July 2013–Recommendations. *Vaccine.* 2013; 31 (52): 6168–6169. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.045.
53. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (3): 232–236. DOI: 10.1002/ppul.10135.
54. Kosorok M.R., Zeng L., West S.E. et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (4): 277–287.
55. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. Inhaled antibacterial agents in patients with cystic fibrosis. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2012; (3): 5–12 (in Russian).
56. Ebbing R., Robertson C.F., Robinson P.J. Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenza in cystic fibrosis: 15 years experience. *J. Med. Microbiol. Diagnostics.* 2015; S5: 004. DOI: 10.4172/2161-0703.S5-004.
57. Cardines R., Giufrè M., Pompilio A. et al. Haemophilus influenzae in children with cystic fibrosis: antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, distribution of adhesins and biofilm formation. *Int. J. Med. Microbiol.* 2012; 302 (1): 45–52. DOI: 10.1016/j.ijmm.2011.08.003.
58. Nisevich L.L., Sereda E.V., Selyutina N.S. et al. Viral infections in children with cystic fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2011; 8 (2): 43–48 (in Russian).
59. Wang E.E., Prober C.G., Manson B. et al. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311 (26): 1653–1658. DOI: 10.1056/NEJM198412273112602.
60. Hiatt P.W., Grace S.C., Kozinetz C.A. et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1999; 103 (3): 619–626.
61. Goffard A., Lambert V., Salleron J. et al. Virus and cystic fibrosis: rhinoviruses are associated with exacerbations in adult patients. *J. Clin. Virol.* 2014; 60 (2): 147–153. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.02.005.
62. Bucher J., Boelle P.Y., Hubert D. et al. Lessons from a French collaborative case–control study in cystic fibrosis patients during the 2009 A/H1N1 influenza pandemic. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 55. DOI: 10.1186/s12879-016-1352-2.
63. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrent'eva N.E. et al. Effects of complex vaccination against pneumococcus, Haemophilus influenzae type B, and influenza infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2011; (4): 80–84 (in Russian).
64. Protasov A.D., Ryzhov A.A., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. An influence of complex vaccination against pneumococcus, Haemophilus influenzae type B, and influenza infections on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2012; 5 (2): 22–24 (in Russian).
65. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V. et al. Post-vaccination immunity to Pneumococcal, Haemophilus Influenzae type B infection and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Vaccin. Vaccinat.* 2014, 5: 221. DOI: 10.4172/2157-7560.1000221.
66. Bukowska D., Serafińska D., Rudowski W. et al. [Results of using polyvalent *Pseudomonas aeruginosa* vaccine in children with burns by various medical centers.] *Pol. Tyg. Lek.* 1989; 44 (43–45): 924–927 (in Polish).
67. Kostinov M.P., ed. From prevention to therapeutic effect of vaccination against pneumococcus and Haemophilus influenzae type B infections in patients with respiratory diseases. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2007 (in Russian).
68. Thornton C.S., Brown E.L., Alcantara J. et al. Prevalence and impact of *Streptococcus pneumoniae* in adult cystic fibrosis patients: a retrospective chart review and capsular

Поступила 16.02.18

## References

1. Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., eds. A Register of Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation. 2015. Moscow: Medpraktika-M; 2016 (in Russian).
2. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, and Therapy. A National Consensus. Moscow: Borges; 2016 (in Russian).
3. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic Fibrosis. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
4. Simonova O.I., Lazareva A.V., Motuzova O.V. et al. New abilities of antibacterial treatment in acute and chronic respiratory disorders in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2013; 12 (1): 123–130. DOI: 10.15690/vsp.v12i1.568 (in Russian).
5. Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. et al. Lower airway microbiota in children with cystic fibrosis in dependence to age. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2010; (1): 15–20 (in Russian).
6. Hauser A.R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S.A. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (1): 29–70. DOI: 10.1128/CMR.00036-10.
7. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. Annual Data Report 2007. Bethesda, 2008. Available at: <http://www.cystic-fibrosisdata.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=132649> [Accessed September 22, 2016].
8. Guss A.M., Roeselers G., Newton I.L.G. et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *ISME J.* 2011; 5 (1): 20–29. DOI: 10.1038/ismej.2010.88.
9. Høiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatrica. Scand.* 1982; 71 (Suppl. 301): 33–54. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1982.tb09640.x.
10. Høiby N., Frederiksen B. Microbiology of cystic fibrosis. In: Hodson M.E., Geddes D., eds. *Cystic Fibrosis*. London: Arnold; 2000: 83–108.

- serotyping study. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 49. DOI: 10.1186/s12890-015-0041-z.
27. Esposito S., Colombo C., Tosco A. et al. Streptococcus pneumoniae oropharyngeal colonization in children and adolescents with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (3): 366–371. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.05.008.
  28. Maeda Y., Elborn J.S., Parkins M.D. et al. Population structure and characterization of viridans group streptococci (VGS) including Streptococcus pneumoniae isolated from adult patients with cystic fibrosis (CF). *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (2): 133–139. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.11.003.
  29. del Campo R., Morosini M.I., de la Pedrosa E.G. et al. Population structure, antimicrobial resistance, and mutation frequencies of Streptococcus pneumoniae isolates from cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43 (5): 2207–2214. DOI: 10.1128/JCM.43.5.2207-2214.2005.
  30. Lahiri T., Waltz D.A. Preimmunization anti-pneumococcal antibody levels are protective in a majority of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2001; 108 (4): E62. DOI: 10.1542/peds.108.4.e62.
  31. Pneumococcal. In: Green Book. UK: National Health Service. 2013; 25 (5): 295–314. Available at: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/263318/Green-Book-Chapter-25-v5\\_2.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/263318/Green-Book-Chapter-25-v5_2.pdf) [Accessed September 22, 2016].
  32. Kostinov M.P., ed. News in Clinical Course, Diagnostics and Preventive Vaccination against Controlled Infections. Moscow: Meditsina; 1997 (in Russian).
  33. Kostinov M.P., ed. Vaccination of Children with Health Impairments. A Practical Handbook for Physicians. The 1<sup>st</sup> Edition. Moscow: Meditsina dlya vseh; 1996 (in Russian).
  34. Kostinov M.P., ed. Vaccination of Children with Health Impairments. A Practical Handbook for Physicians. The 2<sup>nd</sup> Edition. Moscow: Meditsina dlya vseh; 2000 (in Russian).
  35. Kostinov M.P., Ozeretskovskiy N.A., eds. Clinical and Immunological Efficacy of Immunobiological Agents: Handbook. Moscow: Miklosh; 2004 (in Russian).
  36. Kostinov M.P., ed. Vaccination of Children with Health Impairments. A Practical Handbook for Physicians. The 4<sup>th</sup> Edition. Moscow: 4Mpress; 2013 (in Russian).
  37. Kostinov M.P., ed. Vaccination of adults with respiratory diseases: A Practical Handbook for Physicians. Moscow: Sozvezdie; 2013 (in Russian).
  38. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., eds. A Handbook on Clinical Immunology in Respiratory Medicine. The 1<sup>st</sup> Edition. Moscow: ATMO; 2016 (in Russian).
  39. Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Kostinov M.P. et al. Epidemiology, Clinics, and Prevention of Pneumococcal Infection. A Study Guide for Physicians. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2017 (in Russian).
  40. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R. et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015; 64 (34): 944–947. DOI: 10.15585/mmwr.mm6434a4.
  41. Burgess L., Southern K.W. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (8): CD008865. DOI: 10.1002/14651858.CD008865.pub3.
  42. Malfroot A., Adam G., Ciofu O. et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (2): 77–87. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.10.003.
  43. Kostinov M.P., ed. Pneumo-23 and Akt-HIB Vaccines for the Therapy of Chronic Inflammatory Lung Diseases in Children: A Practical Handbook for Physicians. Moscow: Meditsina dlya vseh; 2004 (in Russian).
  44. Ong E. L. Bilton D., Abbott J. et al. Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis. *Br. Med. J.* 1991; 303 (6802): 557.
  45. Gross P.A., Denning C.R., Gaerlan P.F. et al. Annual influenza vaccination: immune response in patients over 10 years. *Vaccine.* 1996; 14 (13): 1280–1284. DOI: 10.1016/S0264-410X(96)00004-7.
  46. Dharmaraj P., Tan A.A., Smyth R.L. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (1): CD001753. DOI: 10.1002/14651858.CD001753.
  47. Kashirskaya N.Yu., Dashchinskaya O.V., Kapustina T.Yu. et al. An experience of vaccination of children with cystic fibrosis with Influvac vaccine. *Farmateka.* 2003; 13: 74–77 (in Russian).
  48. Kostinov M.P., Maleev V.V. Haemophilus influenzae type B infections: issues of preventive vaccination. Moscow: Meditsina dlya vseh; 1998 (in Russian).
  49. Il'enko L.I., Kostinov M.P., Garashchenko M.V. et al. Vaccination against pneumococcus, Haemophilus influenzae and flu infections in children with frequently recurrent acute respiratory infections. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2006; 5 (4): 27–30 (in Russian).
  50. Yushkova I.Yu., Kostinov M.P., Filatova I.N. et al. Efficacy of vaccination against Haemophilus influenzae infection in children at closed communities. *Detskii infektsii.* 2004; 4: 34–36. (in Russian).
  51. Kostinov M.P., Lavrov V.F. New-generation vaccines for prevention of infectious diseases. The 2<sup>nd</sup> Updated Edition. Moscow: MDV; 2010 (in Russian).
  52. WHO. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination WHO position paper: July 2013-Recommendations. *Vaccine.* 2013; 31 (52): 6168–6169. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.045.

Received February 16, 2018