

23. Rubalskii E. O., Aleshkin A. V., Afanasiev S. S., Aleshkin V. A., Galimzyanov Kh. M., Umerova A. R., Rubalsky O. V., Ershova O. N., Rubalskaya E. E., Kiseleva I. A., Bochkareva S. S., Zul'Karneeve E. R., Akhmineeva A. Kh., Rubalsky M. O., Lunina I. O., Uskov V. V., Karnaukh M. M., Borisova O. Yu., Gadua N. T., Teply A. D., Rümke S., Salmoukas Ch., Kühn Ch., Haverich A. Integrative approach for control of temperate bacteriophages in phage-based products. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 56–63.

24. Schooley R. T., Biswas B., Gill J. J., Hernandez-Morales A., Lancaster J., Lessor L., Barr J. J., Reed S. L., Rohwer F., Benler S., Segall A. M., Taplitz R., Smith D. M., Kerr K., Kumaraswamy M., Nizet V., Lin L., McCauley M. D., Strathdee S. A., Benson C. A., Pope R. K., Leroux B. M., Picel A. C., Mateczun A. J., Cilwa K. E., Regeimbal J. M., Estrella L. A., Wolfe D. M., Henry M. S., Quinones J., Salka S., Bishop-Lilly K. A., Young R., Hamilton T. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2017, vol. 61, no. 10, e00954-17, doi: 10.1128/AAC.00954-17.

25. Torres-Barceló C., Arias-Sánchez F. I., Vasse M., Ramsayer J., Kaltz O., Hochberg M. E. A window of opportunity to control the bacterial pathogen *Pseudomonas aeruginosa* combining antibiotics and phages. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 9. doi: 10.1371/journal.pone.0106628.

26. Torres-Barceló C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. *Emerging microbes & infections*, 2018, vol. 7, no. 1, p. 168. doi:10.1038/s41426-018-0169-z.

27. Verma V., Harjai K., Chhibber S. Restricting ciprofloxacin-induced resistant variant formation in biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055 by complementary bacteriophage treatment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, vol. 64, no. 6, pp. 1212–1218.

14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки)
03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 616.98:578.828НIV:616.211/.22-078:615.371

DOI 10.17021/2020.15.4.39.49

© М.О. Золотов, С.С. Собина, А.В. Лямин,

О.В. Борисова, О.Э. Чернова, Д.Д. Исмагуллин, А.В. Жестков, 2020

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ МИКРОФЛОРЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И ВИЧ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Золотов Максим Олегович, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: m.o.zolotov@gmail.com.

Собина Светлана Сергеевна, студентка VI курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: sobina_svetlana@mail.ru.

Лямин Артем Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Борисова Ольга Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекций, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 994-75-38, e-mail: olgaborisova74@mail.ru.

Чернова Оксана Эдуардовна, кандидат медицинских наук, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», Россия, 443029, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 178, тел.: (846) 374-31-74, e-mail: aids_samara@mail.ru.

Исмагуллин Данир Дамирович, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: danirhakitov@mail.ru.

Жестков Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

Выявлены особенности качественного и количественного состава микрофлоры верхних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных по сравнению с ВИЧ-отрицательными добровольцами. Проведено микробиологическое исследование микрофлоры задней стенки глотки у 100 пациентов с ВИЧ-инфекцией и 50 здоровых добровольцев. В группе пациентов с ВИЧ-инфекцией определен уровень CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов. Идентификацию микроорганизмов проводили с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии.

Выяснено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдается высокая частота колонизации энтеробактериями – 25 штаммов, выявлено 16 штаммов пневмококка. У 50 обследованных здоровых людей преобладали представители резидентной грамположительной флоры, было выделено 2 штамма пневмококка, 4 микроорганизма порядка *Enterobacteriales*. Установлено, что носительство пневмококка ($p = 0,0337$), а также колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей энтеробактериями ($p = 0,0152$) статистически значимо выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Снижение уровня CD19+ лимфоцитов ниже 100 клеток/мкл крови увеличивает риск носительства пневмококка у ВИЧ-инфицированных пациентов ($p = 0,037$).

Ключевые слова: микрофлора, ВИЧ-инфекция, верхние дыхательные пути, пневмония, пневмококк, энтеробактерии.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF RESPIRATORY TRACT MICROBIOTA IN HIV-INFECTED PATIENTS AND HIV-NEGATIVE VOLUNTEERS

Zolotov Maksim O., Post-graduate student, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61; e-mail: m.o.zolotov@gmail.com.

Sobina Svetlana S., 6th year student, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: sobina_svetlana@mail.ru.

Lyamin Artem V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Borisova Olga V., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 994-75-38; e-mail: olgaborisova74@mail.ru

Chernova Oksana E., Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Samara Regional Clinical Center for AIDS Prevention and Control, 178 Novo-Sadovaya St., Samara, 443029, Russia, tel.: (846) 374-31-74, e-mail: aids_samara@mail.ru.

Ismatullin Danir D., Assistant, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: danirhakitov@mail.ru.

Zhestkov Aleksandr V., Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

Features of the qualitative and quantitative composition of upper respiratory tract microflora in HIV-infected compared to HIV-negative volunteers were revealed. Microbiological examination of posterior pharyngeal wall microflora in 100 patients with HIV infection and 50 healthy volunteers was carried out. In the group of patients with HIV infection, the level of CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD19 + lymphocytes was determined. Microorganisms were identified using mass spectrometry MALDI-ToF. It was found that in patients with HIV infection there is a high frequency of colonization by enterobacteria – 25 strains, 16 strains of pneumococcus were detected. Representatives of resident gram-positive flora prevailed in 50 healthy people examined, 2 strains of pneumococcus, 4 microorganisms of the order *Enterobacteriales* were isolated. It was found that the wearing of pneumococcus ($p = 0,0337$), as well as the colonization of the mucous membranes of the upper respiratory tract by enterobacteria ($p = 0,0152$) is statistically significantly higher in patients with HIV infection. Lowering CD19 + lymphocytes below 100 cells/ μ l of blood increases the risk of pneumococcus in HIV-infected patients ($p = 0,037$).

Key words: microflora, HIV-infection, upper respiratory tract, pneumonia, pneumococcus, enterobacteria.

Введение. Верхние дыхательные пути (ВДП) обладают одним из наиболее разнообразных видовых составов микроорганизмов относительно других локусов организма человека. Это обусловлено физиологическим перекрестом микрофлоры желудочно-кишечного тракта и воздухоносных путей в носоглотке. Спектр микроорганизмов данной области включает в себя резидентную (постоянную), добавочную (сопутствующую) и транзитную (временную) флору обеих систем.

В норме представителями резидентной микрофлоры зева считаются: *Neisseria* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Borellia* spp., *Treponema* spp., *Actinomyces* spp. и др. При этом большую часть микробиоты ВДП составляют представители родов *Streptococcus* spp. и *Neisseria* spp. [18]. Именно этой группе микроорганизмов отведена основная роль в реализации отношений между микро- и макроорганизмом.

К добавочной (сопутствующей) микрофлоре зева относятся представители родов *Haemophilus* spp., *Corynebacterium* spp. и др. Они составляют примерно 10 % от общего пула микробиоты ВДП [7]. Преобладающая их часть относится к условно-патогенной микрофлоре, представители которой, как правило, находятся в симбиотической связи с макроорганизмом, но при определенных условиях способны вызывать патологические процессы в организме.

Микроорганизмы транзитной микрофлоры в норме являются временными обитателями организма человека, в котором активно не размножаются. Среди ее представителей в микробиоценозе зева могут присутствовать *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes* и др. [18]. Их длительное обнаружение в тех или иных локусах часто является маркером активного внедрения микроорганизмов или патологического состояния иммунной системы хозяина, сопровождающегося отсутствием адекватного ответа от представителей нормальной микрофлоры.

К основным функциям микрофлоры ВДП относят: обеспечение колонизационной резистентности, инактивацию потенциально патогенных соединений и антигенную стимуляцию иммунной системы организма хозяина [19].

Однако в случае нарушения работы иммунной системы может возникнуть дисбаланс в качественном или количественном составе микрофлоры, а также иммунодефицитные состояния (ИДС). Выделяют первичные и вторичные ИДС. При первичных иммунодефицитах имеют место врожденные (генетические) дефекты в работе одного или нескольких механизмов иммунной защиты [10]. К развитию вторичного ИДС могут приводить: ВИЧ, ионизирующее излучение, прием лекарственных средств с иммуносупрессивными свойствами, сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет) и др.

На сегодняшний день в России эпидемия ВИЧ-инфекции прогрессирует. В Самарской области по состоянию на 2017 г. зарегистрировано 34 377 человек, живущих с ВИЧ [3]. Инфекционные заболевания легких – наиболее часто встречающиеся поражения респираторного тракта у этой группы пациентов. ВИЧ-положительные пациенты переносят пневмонию в 5 раз чаще, чем лица без иммунодефицита [9]. При этом одним из главных механизмов развития поражения легочной ткани является аспирация содержимого ротоглотки, например, во время сна [21].

Таким образом, микрофлора ВДП является важным резервуаром микроорганизмов. Появление в ее составе потенциальных возбудителей инфекций респираторного тракта, особенно у пациентов с ВИЧ, будет способствовать повышенному риску поражения нижних дыхательных путей.

А среди возбудителей бактериальных пневмоний, в том числе у пациентов с вторичными ИДС, основную долю составляют: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, представители порядка *Enterobacteriales* [15, 16]. Это может свидетельствовать о предшествующих данному заболеванию изменениях качественного и количественного состава микрофлоры ВДП с нарушением барьерной функции нормальной микрофлоры и снижением местного иммунного ответа [12].

По данным отечественных исследователей, среди возбудителей бактериальных инфекций у ВИЧ-инфицированных преобладали грамотрицательные микроорганизмы, удельный вес которых среди всех выделенных патогенов составил 80,8 %. При этом более чем в половине случаев (61,5 %) высева грамотрицательных бактерий обнаружены энтеробактерии. Из представителей этой группы наиболее часто выделялась *Klebsiella pneumoniae* (38,5 % от общего количества штаммов) [6].

В Санкт-Петербурге было проведено исследование по видовой идентификации микроорганизмов, выделенных от лиц, живущих с ВИЧ, и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам. Установлено, что среди штаммов порядка *Enterobacteriales* с множественной лекарственной устойчивостью 40 % приходилось на *K. pneumoniae* [5].

К одним из основных возбудителей пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов относится *S. pneumoniae*. Во многом это обусловлено существованием высокого риска развития пневмококковой пневмонии в группах пациентов без критического снижения уровня CD4-лимфоцитов или даже с их нормальным значением [12].

Основными факторами иммунной системы, которые ответственны за противодействие бактериальным патогенам, являются макрофаги, нейтрофилы, система комплемента и иммуноглобулины. По данным литературы, у ВИЧ-инфицированных больных имеется повышенный уровень IgA, IgG, IgM в сыворотке крови [17, 20], однако выявляется снижение противоинфекционных антител в слюне [17]. При этом иммуноглобулины являются одним из основных факторов борьбы с микроорганизмами, образующими капсулу (*S. pneumoniae*, энтеробактерии и др.) [11]. Снижение уровня антител способствует нарушению мукозального иммунитета и увеличивает риск колонизации слизистой

оболочки ВДП капсульными микроорганизмами.

На данный момент существует несколько способов профилактики возникновения пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов. Одним из основных, наряду с коррекцией общего иммунного статуса, является проведение вакцинации [13].

В настоящее время основным возбудителем пневмонии, против которого возможно проведение вакцинации, является *S. pneumoniae*. Для иммунизации используют полисахаридную (ППВ23) и конъюгированную (ПКВ13) пневмококковые вакцины [4]. Полисахаридная вакцина содержит В-зависимые антигены, которые не стимулируют образование длительно живущих клеток иммунологической памяти. Это приводит к необходимости ревакцинации ППВ23 через 5 лет. Кроме того, она противопоказана детям младше 2 лет. ПКВ13 приводит к формированию иммунного ответа только против 13 серотипов *S. pneumoniae* [23]. Таким образом, более выраженный клинический эффект отмечается при сочетанном применении обоих типов вакцин [14].

Еще одним методом профилактики инфекционных поражений легких является прием бактериальных лизатов, нормализующих мукозальный иммунный ответ [13]. При применении этой группы препаратов у пациентов с хроническими рецидивирующими бактериальными заболеваниями дыхательных путей сокращаются частота, выраженность и длительность острых инфекций как верхних, так и нижних дыхательных путей [1].

Таким образом, проблема изучения микрофлоры ВДП у ВИЧ-инфицированных пациентов сохраняет свою актуальность. Дисбиоз слизистых оболочек зева в совокупности с имеющимся нарушением мукозального иммунитета могут способствовать колонизации их условно-патогенными микроорганизмами и повышать риск возникновения пневмонии.

Цель: выявить особенности качественного и количественного состава микрофлоры верхних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными добровольцами.

Материалы и методы исследования. Было проведено микробиологическое исследование микрофлоры задней стенки глотки у 100 пациентов с ВИЧ-инфекцией и 50 здоровых добровольцев. Все обследуемые не были вакцинированы против пневмококка и не имели признаков острого респираторного заболевания.

Из 50 ВИЧ-отрицательных добровольцев 52 % составили лица мужского пола, 48 % – женского. Медиана возраста пациентов составила 27 лет, 25-й перцентиль – 24; 75-й перцентиль – 46. У всех обследованных был отрицательный результат иммуноферментного анализа на ВИЧ, выполненный в течение 3 месяцев до момента включения в исследование.

Из 100 ВИЧ-инфицированных больных распределение по полу было в соотношении 50 / 50 %. Медиана возраста пациентов составила 39,7 лет, 25-й перцентиль равен 35,4; 75-й перцентиль – 46,4. В дополнение к микробиологическому исследованию в этой группе пациентов проводили иммунологическое обследование – определение уровня CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов периферической крови.

Сбор материала для микробиологического исследования осуществляли в соответствии МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Используя одноразовые стерильные ватные тампоны, производили забор биоматериала с задней стенки глотки. Полученные образцы в пробирках с транспортной средой Кери-Блэйра в изотермических условиях в течение 24 часов были доставлены в лабораторию, где происходил посев на питательные среды (универсальные хромогенные среды, кровяной агар, шоколадный агар, среда Сабуро). Чашки Петри с посевами инкубировали в термостате при 37° С в течение 24–48 часов. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе «Microflex LT» («Bruker», США). Для идентификации *S. pneumoniae* использовали дополнительные тесты с оптохином и желчью. Всего было выделено 599 штаммов микроорганизмов.

Иммунологическое обследование проводили на проточном цитометре «Navios» («Beckman Coulter inc.», США). У ВИЧ-положительных пациентов в утренние часы натощак производили забор крови в стерильную вакуумную пробирку с консервантом этилендиаминтетрауксусная кислота. В течение 2 часов биоматериал транспортировали в лабораторию, где определяли CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ субпопуляций лимфоцитов.

Статистическую обработку данных осуществляли в программе IBM SPSS Statistic 22.0 («IBM», США). Учитывая небольшую выборку, распределение было принято ненормальным. При сравнении малых групп (менее 5) использовали точный критерий Фишера, в группах от 5 до 10 – χ^2 с поправкой Йейтса, более 10 – критерий χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение. После проведения микробиологического обследования были выявлены и идентифицированы представители следующих групп микроорганизмов: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Sphingomonas* spp., *Chryseobacterium* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp.; семейство *Micrococcaceae* (*Micrococcus* spp., *Rothia* spp., *Kocuria* spp.); порядок *Enterobacterales* (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella* spp. и др.); отдельные представители родов *Neisseria*, *Haemophilus*, *Moraxella*, грибы рода *Candida*, *Actinomyces* spp. Учитывая широкий видовой состав микроорганизмов, особое внимание было уделено изучению представителей условно-патогенной микрофлоры.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией было выделено 423 штамма микроорганизмов, представленных на рисунке 1. Доминирующей флорой у данной группы пациентов являлись представители родов *Streptococcus* – 186 штаммов (*S. vestibularis*, *S. mitis*, *S. oralis* и др.) и *Neisseria* spp. – 72 штамма (*N. subflava*, *N. mucosae*, *N. oralis* и др.). Учитывая особый риск носительства пневмококка, *S. pneumoniae* был вынесен отдельно от группы стрептококков (16 штаммов). Идентифицирован 31 штамм стафилококков, при этом в более половины случаев (54,8 %) обнаружен *S. aureus*. Также были высеяны другие представители кокковых бактерий (36 микроорганизмов) – *Micrococcus* spp. (3 штамма), *Rothia* spp. (29 штаммов), *Granulicatella adiacens* (3 штамма), *Leuconostoc mesenteroides* – 1 микроорганизм. Наблюдалась высокая частота колонизации энтеробактериями в этой группе пациентов – 25 штаммов (*Klebsiella* spp., *Escherichia* spp., *Enterobacter cloacae* и др.). При этом больше всего было выделено представителей *Klebsiella* spp. – 40 %.

Кроме того, обращает на себя внимание высокий уровень обнаружения *Candida* spp. (15 штаммов). Также было идентифицировано 20 штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОб), 10 из которых относятся к роду *Acinetobacter*, 7 – *Pseudomonas* spp., 2 штамма – *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 штамм – *Alcaligenes faecalis*. Остальные группы микроорганизмов встречались значительно реже и не имели клинической значимости, поэтому были отнесены в группу «Другие микроорганизмы» (представители родов лактобактерий, коринебактерий, *Actinomyces* и др.).

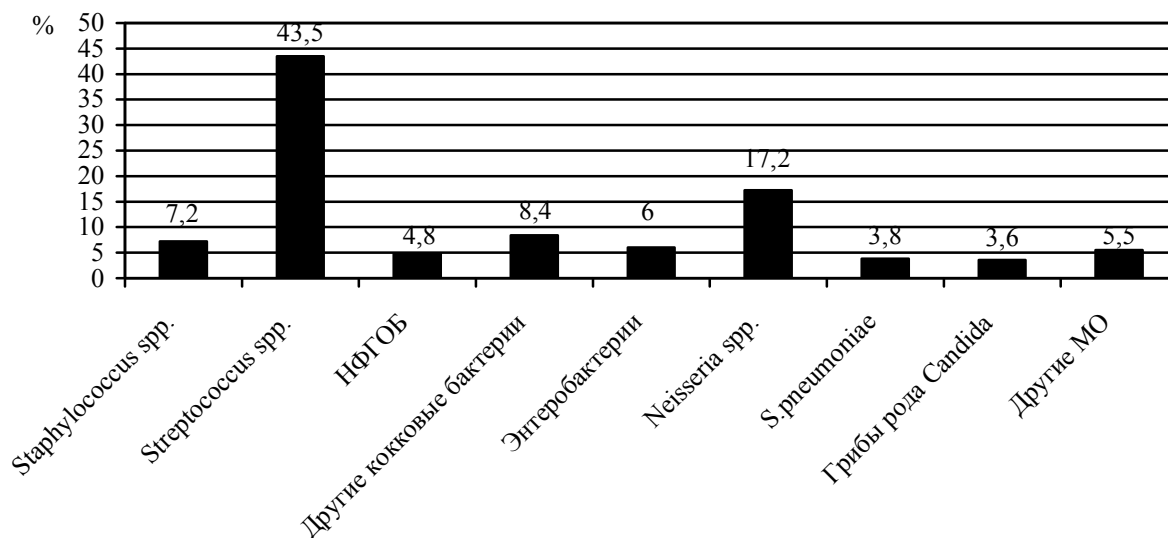


Рис. 1. Структура микрофлоры у ВИЧ-инфицированных пациентов

У 50 обследованных ВИЧ-отрицательных добровольцев было выделено 178 штаммов микроорганизмов (рис. 2). Преобладали представители резидентной грамположительной флоры (в основном относящейся к роду *Streptococcus*). Так, было выделено 77 штаммов *Streptococcus* spp. и 2 штамма пневмококка. Высеивали различные виды *Neisseria* spp., всего 38 штаммов. Выявили 21 штамм представителей рода *Staphylococcus*, при этом на долю *S. aureus* пришлось 76,2 %. Также были выделены такие кокковые бактерии, как *Micrococcus* spp. (4 штамма), *Rothia* spp. (10 штаммов), *Kocuria palustris* – 1 штамм. Среди микроорганизмов порядка *Enterobacterales* выявили 3 штамма *E. coli* и 1 штамм *Klebsiella variicola*. Из родов группы НФГОб были обнаружены следующие: *Acinetobacter johnsonii* – 3 штамма, *Pseudomonas putida* – 1 штамм, *Sphingomonas* spp. – 1 штамм, *Chryseobacterium scophthalmum* – 1 штамм. Также было высеяно и идентифицировано 5 штаммов грибов рода *Candida*.

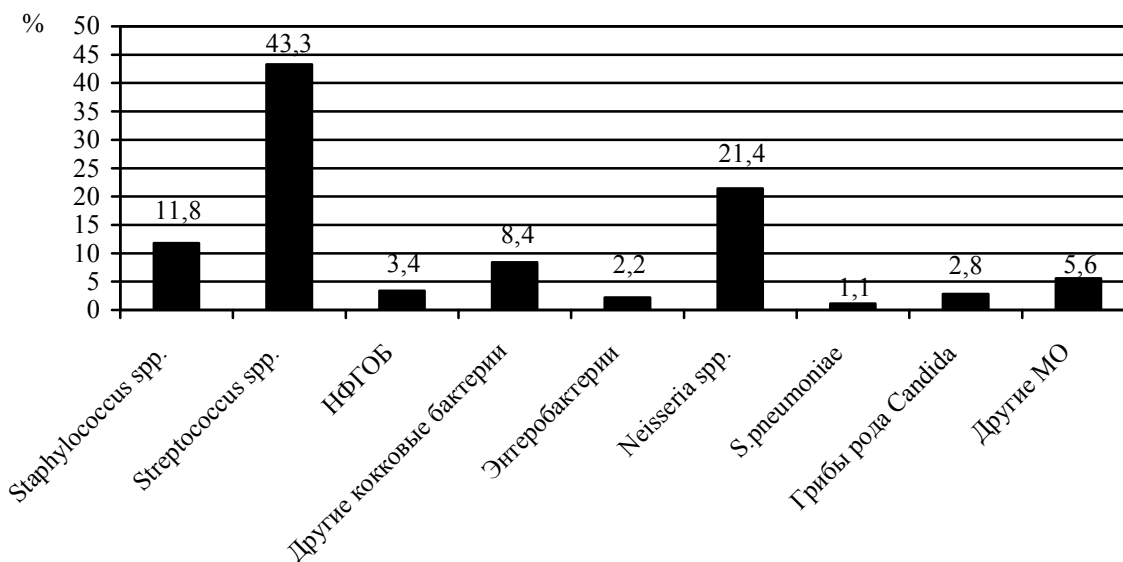


Рис. 2. Структура микрофлоры у ВИЧ-отрицательных пациентов

После проведения статистической обработки были получены следующие результаты. Носительство пневмококка ($p = 0,0337$), а также колонизация слизистых оболочек ВДП представителями порядка *Enterobacteriales* ($p = 0,0152$) статистически значимо выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми добровольцами.

По результатам иммунологического обследования были получены данные, представленные в таблице. Из 100 ВИЧ-инфицированных пациентов 19 % имели сниженный (менее 880 клеток в 1 мкл крови) уровень Т-лимфоцитов (CD3+ клеток), у 9 % обследованных наблюдалось повышение этой субпопуляции (более 2 400 клеток в 1 мкл крови), результаты остальных пациентов находились в пределах референсных значений уровня CD3+ клеток. По уровню CD4+ лимфоцитов группа была менее однородной. У 56 обследованных было зарегистрировано снижение Т-хелперов (менее 500 клеток в 1 мкл крови), при этом у 19 пациентов количество CD4+ лимфоцитов было ниже 200 клеток в 1 мкл крови, у 20 человек – в диапазоне от 200 до 349 клеток в 1 мкл крови, у 17 обследованных – от 350 до 499 клеток в 1 мкл крови. Снижение CD8+ клеток (менее 210 клеток в 1 мкл крови) было выявлено у 2 пациентов, повышение (более 1 200 клеток в 1 мкл крови) у 24 обследованных, у 74 ВИЧ-инфицированных – в диапазоне нормальных значений. Снижение уровня В-лимфоцитов (CD19+ лимфоцитов) было обнаружено у 31 обследованного, нормальное значение (100–500 клеток в 1 мкл крови) – у 66 больных, повышенное – у 3 пациентов.

Таблица

Результаты иммунологического обследования ВИЧ-инфицированных пациентов

Клетки иммунной системы	Минимальное значение	Максимальное значение	Медиана	Количество пациентов с дефицитом клеток	Количество пациентов с нормальным уровнем клеток	Количество пациентов с повышенным уровнем клеток
CD3+	327	3621	1318 977,25* 1837,75**	19	72	9
CD4+	62	1258	440,5 237* 631,5**	56	44	-
CD8+	93	2940	758,5 601,25* 1133**	2	74	24
CD19+	1	1028	134 60* 244,75**	31	66	3

Примечание: Показатели даны в абсолютных значениях; * – 25-й процентиль; ** – 75-й процентиль

Проведен анализ взаимосвязи изменений в иммунограмме ВИЧ-инфицированных пациентов с носительством условно-патогенных микроорганизмов. Выявлена корреляция между уровнем CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов и обнаружением условно-патогенных микроорганизмов в мазке с задней стенки глотки только для одного возбудителя. Снижение В-клеток увеличивает частоту носительства пневмококка (рис. 3).

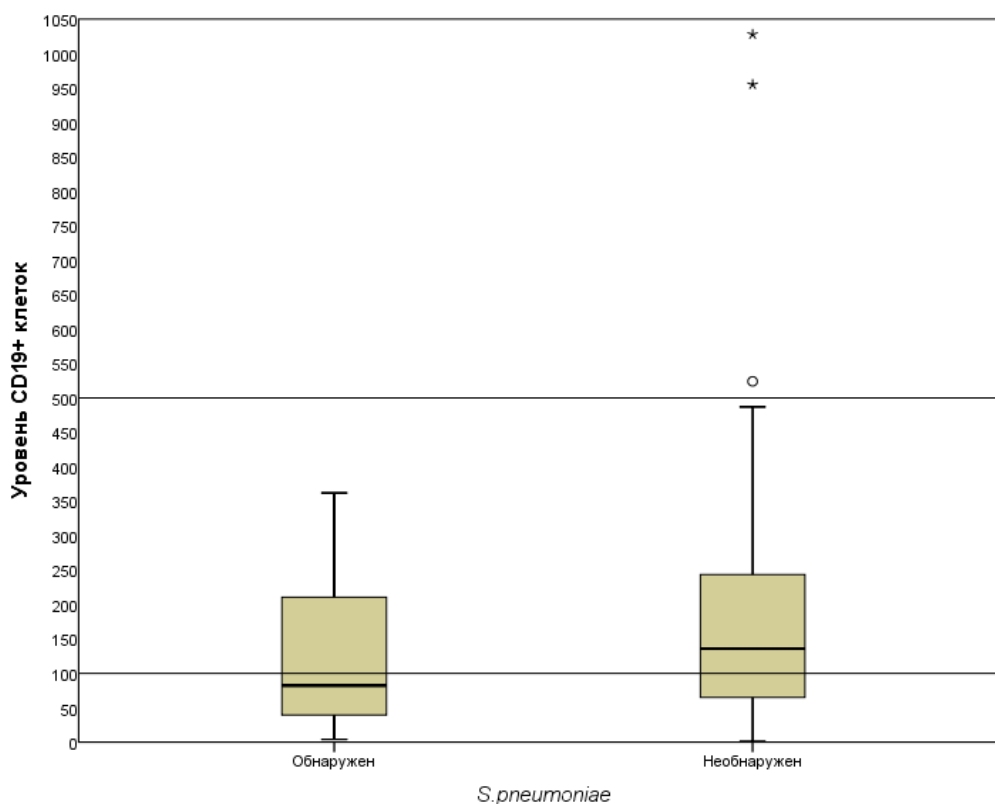


Рис. 3. Уровень CD19+ клеток у пациентов с выявленным носительством пневмококка и без него

У 29,0 % (9 из 31) обследованных с уровнем CD19+ лимфоцитов ниже 100 клеток в 1 мкл крови был высеян пневмококк. При уровне В-лимфоцитов выше 100 клеток в 1 мкл крови *S. pneumoniae* был идентифицирован у 10,2 % пациентов (7 из 69). Таким образом, снижение уровня CD19+ лимфоцитов ниже 100 клеток в 1 мкл крови увеличивает риск носительства пневмококка у ВИЧ-инфицированных пациентов ($p = 0,037$).

Заключение. Проблема инфекционных заболеваний респираторного тракта у ВИЧ-инфицированных пациентов сохраняет свою актуальность. Дефекты в различных звеньях иммунной системы, нарушения мукозального иммунитета представляют постоянную угрозу развития бактериальных инфекций у этой группы больных.

По данным литературы, наиболее часто в мазке со слизистой оболочки задней стенки глотки у здоровых людей идентифицируются *Neisseria* spp., *Streptococcus* spp и др. [17], что соотносится с полученными в представленном исследовании результатами. При этом у ВИЧ-положительных пациентов обнаруживаются грибы рода *Candida*, *Staphylococcus* spp., *S. pneumoniae*, *Haemophilus* spp., а также *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* [8]. Полученные данные соответствуют литературным источникам и показывают высокий уровень колонизации энтеробактериями и носительства *S. pneumoniae* у лиц с ВИЧ-инфекцией.

У ВИЧ-инфицированных пациентов обнаруживается повышенный уровень IgA, IgG, IgM в сыворотке крови [17, 20]. Однако имеется дефицит IgA на слизистых оболочках [17]. Основным способом борьбы с капсульными формами микроорганизмов является синтез антител, которые связываются с капсульными полисахаридами и облегчают уничтожение инкапсулированных микроорганизмов макро- и микрофагами. Дефицит IgA вызывает нарушение мукозального иммунного ответа и может способствовать колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей энтеробактериями, например *Klebsiella* spp., и пневмококком. Учитывая основной патогенез пневмонии – аспирация

секрета ротоглотки, обнаружение данных возбудителей может считаться фактором повышенного риска развития внебольничной пневмонии.

Особого внимания заслуживает вопрос необходимости санации верхних дыхательных путей от представителей порядка *Enterobacterales*. Появление данных микроорганизмов на задней стенке глотки обусловлено скорее нарушением местного иммунитета слизистой оболочки зева. Таким образом, использование антибиотика приведет к уничтожению возбудителя, однако не решит проблему восстановления мукозального иммунитета. Для коррекции этого звена иммунной системы возможно использование топических бактериальных лизатов, которые нормализуют иммунитет слизистых оболочек.

В представленном исследовании *S. pneumoniae* был обнаружен на задней стенке глотки у 16 % ВИЧ-положительных пациентов, что статистически значимо выше, чем у лиц без ВИЧ-инфекции ($p = 0,0337$). Учитывая риск возникновения инвазивных и неинвазивных пневмококковых инфекций, встает вопрос о санации пациентов от данного возбудителя. Обнаружение микроорганизма на задней стенке глотки без клинических признаков заболевания не является показанием к назначению антибактериальных препаратов. Кроме того, проведение антибиотикотерапии влечет за собой дополнительные риски: поражение нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей и снижение колонизационной резистентности, развитие антибиотико-ассоциированной диареи, а также может способствовать формированию устойчивости микроорганизма к антибактериальным лекарственным средствам.

Таким образом, вакцинация остается оптимальным способом профилактики инфекций, вызванных *S. pneumoniae* [2]. В настоящее время проведение иммунизации у ВИЧ-инфицированных пациентов рекомендовано по схеме: 1 доза ПКВ13, не ранее чем через 8 недель – введение ППВ23. ВИЧ-отрицательным пациентам рекомендовано введение одной дозы ПКВ13, через 1 год введение ППВ23 [22].

Однако полученные результаты свидетельствуют о возможном изменении схемы иммунизации у ВИЧ-положительных пациентов, учитывая зависимость носительства *S. pneumoniae* от уровня CD19+ лимфоцитов. При обнаружении дефицита В-лимфоцитов (ниже 100 клеток в 1 мкл крови) необходимо проведение иммунизации по ускоренной схеме (одна доза ПКВ13, не ранее чем через 8 недель введение ППВ23). Для предотвращения повышенной антигенной нагрузки пациентов с ВИЧ, при нормальном или повышенном уровне CD19+ клеток (100 клеток в 1 мкл крови и выше) иммунопрофилактика может осуществляться согласно рекомендациям для лиц без иммунодефицита: введение ПКВ13, через 1 год – ППВ23.

Таким образом, пациенты с ВИЧ-инфекцией являются группой повышенного риска по развитию пневмонии. Современные возможности профилактики пневмококковых инфекций способствуют снижению частоты госпитализаций таких пациентов, уменьшению затрат на их лечение, а также улучшению качества жизни больных с ВИЧ-инфекцией.

Список литературы

1. Арутюнов, А. Г. Место бактериальных лизатов в терапии рецидивирующих бактериальных инфекций / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, А. В. Соколова // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2014. – Т. 22, № 31. – С. 2176–2180.
2. Баранов, А. А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. И. Брико, Ю. В. Лобзин, Р. С. Козлов, М. П. Костинов, И. С. Королева, А. В. Рудакова, С. В. Сидоренко, В. К. Таточенко, С. Р. Харит, М. В. Федосеев, Е. А. Вишнева, Л. Р. Селимзянова // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 200–211. doi: 10.15690/pf.v15i3.1899.
3. Борисова, О. В. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции в современных условиях (на примере Самарской области) / О. В. Борисова, О. В. Агафонова, Е. П. Еременко, Э. В. Бородулина // Наука и инновации в медицине. – 2017. – № 2 (6). – С. 10–14.
4. Вакцины и вакцинация : национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. В. Зверева, Р. М. Хайтова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 640 с.
5. Воропаев, А. Д. Особенности оппортунистических микроорганизмов, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов / А. Д. Воропаев, Д. А. Екатеринбург, Ю. С. Филина, Ю. В. Несвижский, Е. А. Воропаева // Проблемы медицинской микологии. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 52.
6. Дворак, С. И. Оптимизация стартовой эмпирической антибактериальной терапии у больных ВИЧ-инфекцией – пациентов специализированного стационара / С. И. Дворак, Д. А. Гусев, Т. Н. Суборова, Н. Г. Захарова, Н. В. Сизова, Ю. И. Буланьков // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 97–106. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-97-106.
7. Джораева, С. К. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений / С. К. Джораева, В. В. Гончаренко, Е. В. Щеголева, Ю. В. Щербаква, А. А. Безрученко // Дерматология та венерология. – 2015. – № 2 (68). – С. 5–19.

8. Елистратова, Т. А. Роль микрофлоры верхних дыхательных путей в развитии оппортунистических инфекций у пациентов с ВИЧ / Т. А. Елистратова, Н. И. Протасова, И. В. Сергеева // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – № 2 (8). – С. 60.
9. Зими́на, В. Н. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией : особенности течения и лечения, профилактика / В. Н. Зими́на, А. В. Астафьев // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 488–497. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-488-497.
10. Козлова, О. С. Первичные иммунодефициты в Самарской области / О. С. Козлова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5–6. – С. 227–229.
11. Левинсон, У. Медицинская микробиология, иммунология / У. Левинсон; пер. с англ.; под ред. проф. В. Б. Белобородова. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2015. – 1184 с.
12. Николенко, В. В. Поражение дыхательной и нервной систем *Streptococcus pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов / В. В. Николенко, Н. Н. Воробьева, Л. М. Наумова, Е. А. Солодникова, В. В. Бондаренко, О. В. Абросимова, А. В. Нагаенко, Е. В. Голикова, М. Р. Миникеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 4. – С. 23–27.
13. Опре, А. Е. Нормализация микробиоценоза слизистой оболочки верхних дыхательных путей / А. Е. Опре, А. Б. Киселев, В. А. Чаукина, О. В. Андамова, А. С. Автушко, О. В. Вертакова // Актуальные вопросы оториноларингологии : мат-лы Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием (Благовещенск, 28–29 июня 2018 г.) / под общ. ред. А. А. Блоцкого. – Благовещенск : Амурская государственная медицинская академия, 2018. – С. 161–162.
14. Протасов, А. Д. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. Д. Протасов, М. П. Костинов, А. В. Жестков, М. Л. Штейнер, О. О. Магаршак, Т. А. Костинова, А. А. Рыжов, Д. В. Пахомов, Д. А. Благовидов, М. И. Панина // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 5. – С. 62–69. doi: 10.17116/terarkh201688562-69.
15. Пузырева, Л. В. Анализ инфекций нижних дыхательных путей с исследованием микробного пейзажа материала у ВИЧ-инфицированных пациентов / Л. В. Пузырева, Л. А. Родькина, А. В. Мордык, В. Д. Конченко, Л. М. Далабаева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ). – 2018. – № 1. – С. 76–84.
16. Пузырева, Л. В. Бактериальные пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов / Л. В. Пузырева, А. В. Мордык, Н. В. Овсянников // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – № 3. – С. 92–98. doi: 10.18565/epidem.2019.9.3.92-98.
17. Сафиуллин, А. И. Концентрация иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) в крови и слюне у ВИЧ-инфицированных с оральными поражениями / А. И. Сафиуллин, Л. И. Аскарова, Н. Н. Мирахмедова, Е. С. Папина // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – № 2. – С. 130–132.
18. Седов, А. А. Медицинская микробиология : конспект лекций для вузов / А. А. Седов. – М. : Приориздат, 2007. – 28 с.
19. Симонова, Е. В. Роль нормальной микрофлоры в поддержании здоровья человека / Е. В. Симонова, О. А. Пономарева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 83, № 8. – С. 20–25.
20. Сулоева, С. В. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с ВИЧ-инфекцией на фоне применения ИРС 19 / С. В. Сулоева, М. П. Костинов, А. А. Тарасова, Е. Ф. Лукушкина // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 42–46.
21. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых : практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов, Е. И. Тюрин, С. А. Рачина // Инфекционные болезни : новости, мнения, обучение. – 2013. – № 2 (3). – С. 91–123.
22. Чучалин, А. Г. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А. Г. Чучалин, Н. И. Брико, С. Н. Авдеев, А. С. Белевский, Т. Н. Биличенко, И. В. Демко, О. М. Драпкина, А. В. Жестков, А. А. Зайцев, Г. Л. Игнатова, О. В. Ковалишена, В. А. Коршунов, М. П. Костинов, В. Ю. Мишланов, С. В. Сидоренко, Н. В. Трушенко, И. В. Шубин, И. В. Фельдблюм // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
23. Pollard, A. J. Maintaining protection against invasive bacteria with protein polysaccharide conjugate vaccines / A. J. Pollard, K. P. Perrett, P. C. Beverley // Nat. Rev. Immunol. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 213–220. doi: 10.1038/nri2494.

References

1. Arutyunov A. G., Dragunov D. O., Sokolova A. V. Mesto bakterial'nykh lizatov v terapii retsidiviruyushchikh bakterial'nykh infektsiy [The place of bacterial lysates in the treatment of recurrent bacterial infections]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie* [Russian medical journal. Medical review], 2014, vol. 22, no. 31, pp. 2176–2180.
2. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Briko N. I., Lobzin Yu. V., Kozlov R. S., Kostinov M. P., Koroleva I. S., Rudakova A. V., Sidorenko S. V., Tatochenko V. K., Kharit S. R., Fedoseenko M. V., Vishneva E. A., Selimzyanova L. R. Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoy infektsii u detey [Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology], 2018, vol. 15, no. 3, pp. 200–211. doi: 10.15690/pf.v15i3.1899

3. Borisova O. V., Agafonova O. V., Eremenko E. P., Borodulina E. V. Osobennosti epidemiologii VICH-infektsii v sovremennykh usloviyakh (na primere Samarskoy oblasti) [Features of the epidemiology of HIV infection in modern conditions (Samara region)]. *Nauka i innovatsii v meditsine* [Science and innovation in medicine], 2017, no. 2 (6), pp. 10–14.
4. Vaktsiny i vaktsinatsiya. Natsional'noe rukovodstvo. Ed. V. V. Zverev, R. M. Haitov, Moscow. GEOTAR-Media, 2014, p. 640.
5. Voropaev A. D., Ekaterinchev D. A., Filina Yu. S., Nesvizhskiy Yu. V., Voropaeva E. A. Osobennosti oportunisticheskikh mikroorganizmov, vydelennykh ot VICH-infitsirovannykh patsientov [Features of opportunistic microorganisms isolated from HIV-infected patients]. *Problemy meditsinskoj mikologii* [Medical mycology problems], 2019, vol. 21, no. 2, p. 52.
6. Dvorak S. I., Gusev D. A., Suborova T. N., Zakharova N. G., Sizova N. V., Bulan'kov Yu. I. Optimizatsiya startovoy empiricheskoy antibakterial'noy terapii u bol'nykh VICH-infektsiy – patsientov spetsializirovannogo stacionara [Optimization of starting empirical antibiotic therapy in patients with HIV infection - patients in a specialized hospital]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology], 2019, vol. 11, no. 2, pp. 97–106.
7. Dzhoraeva S. K., Goncharenko V. V., Shchegoleva E. V., Shcherbakova Yu. V., Bezruchenko A. A. Sostav i funktsii mikrobiotsenozov razlichnykh biotopov makroorganizma i klinicheskaya znachimost' ikh narusheniy [The composition and functions of microbiocenoses of various biotopes of a macroorganism and the clinical significance of their disorders]. *Dermatologiya ta venerologiya* [Dermatology and venereology], 2015, no. 2 (68), pp. 5–19.
8. Elistratova T. A., Protasova N. I., Sergeeva I. V. Rol' mikroflory verkhnykh dykhatel'nykh putey v razvitiі oportunisticheskikh infektsiy u patsientov s VICH [The role of microflora in the upper respiratory tract in the development of opportunistic infections in HIV-infected patients]. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoj shkoly* [Diary of Kazan School of Medicine], 2015, no. 2 (8), p. 60.
9. Zimina V. N., Astaf'ev A. V. Vnebol'nichnye pnevmonii u vzroslykh bol'nykh VICH-infektsiy: osobennosti techeniya i lecheniya, profilaktika [Community-acquired pneumonia in adult patients with HIV infection: features of the course and treatment, prevention]. *Pul'monologiya* [Russian Pulmonology], 2016, vol. 26, no. 4, pp. 488–497. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-97-106.
10. Kozlova O. S. Pervichnye immunodefitsity v Samarskoy oblasti [Primary immunodeficiency in Samara region]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya* [Postgraduate Bulletin of the Volga Region], 2015, no. 5–6, pp. 227–229.
11. Levinson U. *Meditsinskaya mikrobiologiya, immunologiya* [Medical microbiology, immunology]. Translation from English under the editorship V. B. Beloborodov. Moscow, Binom. Laboratoriya znaniy, 2015, 1184 p.
12. Nikolenko B. B., Vorob'eva H. H., Naumova L. M., Solodnikova E. A., Bondarenko B. B., Abrosimova O. V., Nagaenko A. V., Golikova E. V., Minikeeva M. R. Porazhenie dykhatel'noy i nervnoy sistem Streptococcus pneumoniae u VICH-pozitivnykh patsientov [Damage to the respiratory and nervous systems of Streptococcus pneumoniae in HIV-positive patients]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and infectious diseases], 2013, no. 4, pp. 23–27.
13. Oppe A. E., Kiselev A. B., CHaukina V. A., Andamova O. V., Avtushko A. S., Vertakova O. V. Normalizatsiya mikrobiotsenoza slizistoy obolochki verkhnykh dykhatel'nykh putey [Normalization of the microbiocenosis of the mucous membrane of the upper respiratory tract]. *Materialy mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii otorinolaringologov Sibiri i Dal'nego vostoka s mezhdunarodnym uchastiem “Aktual'nye voprosy otorinolaringologii”* [Materials of the interregional scientific-practical conference of otorhinolaryngologists of Siberia and the Far East with international participation “Actual issues of otorhinolaryngology”. June 28–29, 2018], Blagoveshchensk : Amurskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya [Amur State Medical Academy], 2018, pp. 161–162.
14. Protasov A. D., Kostinov M. P., Zhestkov A. V., Shteyner M. L., Magarshak O. O., Kostinova T. A., Ryzhov A. A., Pakhomov D. V., Blagovidov D. A., Panina M. I. Vybor optimal'noy taktiki vaktsinatsii protiv pnevmokokkovoy infektsii s immunologicheskikh i klinicheskikh pozitsiy u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Selection of the optimal vaccination tactics for pneumococcal infection from immunological and clinical positions in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive], 2016, vol. 88, no. 5, pp. 62–69. doi: 10.17116/terarkh201688562-69.
15. Puzyreva L. V., Rod'kina L. A., Mordyk A. V., Konchenko V. D., Dalabaeva L. M. Analiz infektsiy nizhnikh dykhatel'nykh putey s issledovaniem mikrobnogo peyzazha materiala u VICH-infitsirovannykh patsientov [Analysis of lower respiratory tract infections with the study of the microbial landscape of the material in HIV-infected patients]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii (ZhMEI)* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2018, no. 1, pp. 76–84. doi: 10.18565/epidem.2019.9.3.92-98.
16. Puzyreva L. V., Mordyk A. V., Ovsyannikov N. V. Bakterial'nye pnevmonii u VICH-infitsirovannykh patsientov [Bacterial pneumonia in HIV-infected patients]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* [Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items], 2019, no. 3, pp. 92–98. doi: 10.18565/epidem.2019.9.3.92-98.
17. Safullin A. I., Askarova L. I., Mirakhmedova N. N., Papina E. S. Kotsentratsiya immunoglobulinov osnovnykh klassov (A, M, G) v krovi i slyune u VICH-infitsirovannykh s oral'nymi porazheniyami [The concentration of immunoglobulins of the main classes (A, M, G) in HIV-infected patients with oral lesions]. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny* [Journal of Theoretical and Clinical Medicine], 2015, no. 2, pp. 130–132.
18. Sedov A. A. *Meditsinskaya mikrobiologiya: konspekt lektsiy dlya vuzov* [Medical Microbiology: lecture notes for universities]. Moscow, Prior-izdat, 2007, 28 p.

19. Simonova E. V., Ponomareva O. A. Rol' normal'noy mikroflory v podderzhanii zdorov'ya cheloveka [The role of normal microflora in maintaining human health] *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)], 2008, vol. 83, no. 8, pp. 20–25.

20. Suloeva S. V., Kostinov M. P., Tarasova A. A., Lukushkina E. F. Sostoyanie kletchnogo i gumoral'nogo zven'ev immuniteta u detey s VICH-infektsiey na fone primeneniya IRS 19 [The state of cellular and humoral immunity in children with HIV infection during the use of IRS 19]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases], 2005, vol. 3, no. 3, pp. 42–46.

21. Chuchalin A. G., Sinopal'nikov A. I., Kozlov R. S., Tyurin E. I., Rachina S. A. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike [Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention *Infektsionnye bolezni*: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Education], 2013, no. 2 (3), pp. 91–123.

22. Chuchalin A. G., Briko N. I., Avdeev S. N., Belevskiy A. S., Bilichenko T. N., Demko I. V., Drapkina O. M., Zhestkov A. V., Zaytsev A. A., Ignatova G. L., Kovalishena O. V., Korshuchnov V. A., Kostinov M. P., Mishlanov V. Yu., Sidorenko S. V., Trushenko N. V., Shubin I. V., Fel'dblyum I. V. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vaksinoprofilaktike pnevmokokkovoy infektsii u vzroslykh [Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults]. *Pul'monologiya* [Russian Pulmonology], 2019, vol. 29, no. 1, pp. 19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.

23. Pollard A. J., Perrett K. P., Beverley P. C. Maintaining protection against invasive bacteria with protein polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*, 2009, vol. 9, no. 3, pp. 213–220. doi: 10.1038/nri2494.

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616.127-005.8-07:616.24-007.272-036.12

DOI 10.17021/2020.15.4.49.56

© Э.В. Кесплери, А.Х. Ахминеева, Е.А. Полунина,
Б.Ю. Кузьмичев, О.С. Полунина, Р.А. Фалчари, 2020

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Кесплери Элина Валерьевна, заместитель руководителя Мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kespleri.elina@mail.ru.

Ахминеева Азиза Халиловна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: aaziza@mail.ru.

Полунина Екатерина Андреевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Кузьмичев Богдан Юрьевич, ассистент кафедры профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Фалчари Руслан Альбертович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры перинатологии с курсом сестринского дела, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: falchary@mail.ru.