

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Золотов Максим Олегович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ
ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-
ИНФЕКЦИЕЙ**

14.01.25 – Пульмонология

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Жестков Александр Викторович

доктор медицинских наук, доцент
Борисова Ольга Вячеславовна

Самара – 2021

Оглавление.

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	11
1.1. ВИЧ-инфекция: современное состояние проблемы	11
1.2. Заболевания респираторного тракта у пациентов с ВИЧ-инфекцией	20
1.3. Вакцинопрофилактика заболеваний респираторного тракта у ВИЧ-инфицированных больных.....	30
Глава 2. Материалы и методы исследования	37
2.1. Объекты и дизайн исследования	37
2.2. Методы общеклинического обследования.....	41
2.3. Лабораторные методы исследования	43
2.3.1. Взятие крови	43
2.3.2. Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой	44
2.3.2. Биохимическое исследование крови	44
2.3.3. Определение маркеров вирусных гепатитов	45
2.3.4. Иммунологическое исследование	45
2.3.5. Полимеразная цепная реакция.....	45
2.3.6. Микробиологическое исследование.....	46
2.4. Цифровая флюорография.....	48
2.5. Проведение дополнительной иммунизации ВИЧ-инфицированным.....	48
2.6. Статистическая обработка	50
Глава 3. Клиническо-диагностическая характеристика обследованных групп.....	51
3.1. Общая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов.....	51
3.2. Анализ результатов лабораторных и рентгенологических методов исследования	57
3.3. Факторы риска возникновения заболеваний органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией	63
Глава 4. Иммунологическое обследование участников исследования	66
4.1. Иммунологическая характеристика обследованных групп	66

4.2. Влияние вакцинации ПКВ13 на иммунологические показатели у ВИЧ-инфицированных больных.....	72
4.3. Иммунологическая оценка эффективности вакцинации.....	80
Глава 5. Микробиологическое исследование пациентов	86
5.1. Общие данные о структуре микрофлоры у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	86
5.2. Динамика изменений микробиологического пейзажа верхних дыхательных путей у больных с ВИЧ-инфекцией в течение года	87
5.3. Взаимосвязь изменений в иммунограмме с носительством пневмококка у ВИЧ-инфицированных пациентов	98
5.4. Антибиотикорезистентность выделенных штаммов пневмококка и энтеробактерий.....	99
Глава 6. Способ подбора схема вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией	107
Заключение	113
Выводы	124
Практическая значимость	125
Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.....	126
Список сокращений	127
Библиографический список.....	129

Введение

Актуальность темы исследования

Эпидемия, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), до настоящего времени остается значимой проблемой здравоохранения во всем мире (Покровский В.В., 2020; Vansant G. et al., 2020). Создание антиретровирусных препаратов позволило увеличить продолжительность и качество жизни инфицированных больных (Беляков Н.А. и др., 2020; Краснова Е.И. и др., 2018). Однако данная терапия не способствует полной элиминации патогена, при отмене лечения возобновляется активная репродукция вируса (Лебедева Н. Н. и др., 2018; Boritz E.A., Douek D.C., 2017).

Распространение ВИЧ на территории Российской Федерации имеет свои особенности. Выявлено, что наиболее частыми путями передачи возбудителя являются половой (преимущественно гетеросексуальный) и гемоконтактный (Беляков Н.А. и др., 2016; Беляков Н.А. и др., 2018). Кроме того, в источниках литературы отмечается увеличение возраста ВИЧ-инфицированных, что приводит к возникновению у больных сопутствующих соматических заболеваний (Дворак С.И. и др., 2012).

Вирус вызывает нарушения в работе многих органов и систем организма человека, однако отдельно стоит отметить поражения органов дыхания у ВИЧ-инфицированных больных. Более 60% пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на стационарном лечении, имеют заболевания респираторного тракта (Пузырёва Л.В. и др., 2016).

Согласно данным литературы, возбудителями внебольничной пневмонии у лиц, живущих с ВИЧ, являются условно-патогенные представители грамположительной и грамотрицательной флоры. К первой группе относятся, например, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*; ко второй группе – *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* представители порядка *Enterobacterales* и другие (Зими́на В.Н., Астафьев А.В., 2016; Дворак С.И. и др., 2019; Madedu G. et al., 2010).

ВИЧ-инфицированные пациенты относятся к группе повышенного риска по возникновению пневмококковых инфекций (Пахомов Д.В. и др., 2018). Летальность при развитии пневмококковой пневмонии с бактериемией у больных с ВИЧ достигает 57% (Glesby M.G. et al., 2015).

Эффективным и безопасным средством профилактики заболеваний, вызванных *S.pneumoniae*, является иммунизация. В настоящее время разработаны и активно используются в клинической практике полисахаридная и конъюгированные вакцины против возбудителя.

Степень разработанности темы

При анализе источников литературы нами были обнаружены противоречивые данные по эффективности полисахаридной пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных пациентов (Николаенко В.В. и др., 2013; Hung C.C. et al., 2009; Pedersen R.H. et al., 2011). При этом проведено сравнительно небольшое количество клинических испытаний по эффективности применения 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых лиц, живущих с ВИЧ. В них была продемонстрирована эффективность применения препарата (Bhorat A.E. et. al., 2015; Glesby M.G. et al., 2015). К недостаткам данных исследований можно отнести отсутствие данных о влиянии вакцинопрофилактики против *S.pneumoniae* на носительство возбудителя. Также не было обнаружено информации о формировании клеток иммунологической памяти в ответ на введение препарата у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, проблема иммунопрофилактики болезней органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов сохраняет свою актуальность. Нарушения в работе иммунной системы увеличивают риск возникновения пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Цель исследования

На основании результатов клинических, микробиологических и иммунологических исследований повысить эффективность проведения вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, а также разработать

эффективный способ подбора схема вакцинации против пневмококка у ВИЧ-инфицированных взрослых.

Задачи исследования

1. Представить клинико-диагностическую характеристику ВИЧ-инфицированных больных на территории Самарской области. Оценить клиническую эффективность применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у взрослых лиц, живущих с ВИЧ.

2. Проанализировать показатели клеточных факторов иммунной системы, а также поствакцинальный иммунный ответ у больных с ВИЧ-инфекцией после введения 13-валентной конъюгированной вакцины через 3 месяца и 1 год.

3. Оценить особенности микробиологического пейзажа верхних дыхательных путей у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов.

4. Провести анализ влияния иммунизации против пневмококковой инфекции с использованием конъюгированной вакцины на микробный пейзаж верхних дыхательных путей у больных с ВИЧ-инфекцией в течение 1 года.

5. Разработать способ подбора схемы вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Научная новизна

В диссертации проведена оценка влияния введения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины на показатели иммунной системы у лиц, живущих с ВИЧ. Выявлено, что введение препарата стимулирует образование клеток, участвующих в формировании иммунологической памяти, у ВИЧ-инфицированных взрослых, а также приводит к активации Т-клеточного звена иммунитета у больных с дефицитом Т-хелперов.

Проведен анализ микробиологического пейзажа верхних дыхательных путей у больных с ВИЧ. Определено изменение состава микрофлоры задней стенки глотки после введения 13-валентной конъюгированной вакцины.

Впервые в РФ выявлена взаимосвязь между снижением количества В-лимфоцитов периферической крови и носительством пневмококка на слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

На основании полученных данных разработан новый способ подбора схемы вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании представлены данные о потенциальных возбудителях пневмонии (*S.pneumoniae*, представители порядка *Enterobacterales*), показана чувствительность этих микроорганизмов к антибактериальным лекарственным средствам, что будет способствовать повышению эффективности эмпирической антибиотикотерапии.

Разработанный способ подбора схемы вакцинопрофилактики у ВИЧ-инфицированных взрослых позволяет увеличить эффективность проводимой иммунизации против пневмококковой инфекции.

Методология и методы исследования

Методологический принцип работы основан на изучении работ российских и зарубежных авторов по теме исследования, проведении патентного поиска, комплексном анализе современного состояния проблемы иммунизации взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов. Были определены цель и задачи исследования, выдвинута научная гипотеза. Для реализации поставленной цели были разработаны критерии включения пациентов в исследования и их исключения, определено надлежащее количество участников исследования, осуществлен подбор подходящих методов исследования.

В исследование было включено 200 пациентов, 100 из которых получили дозу 13-валентной пневмококковой вакцины, 100 обследованных составили контрольную группу. Для оценки эффективности иммунизации каждая группа была разделена на 4 подгруппы в зависимости от исходного

уровня Т-хелперов (менее 200 клеток в мкл крови, 200-349 клеток в мкл, 350-499 кл/мкл, 500 и > кл/мкл).

Период наблюдения за участниками исследования составил 1 год. За это время было совершено 3 визита, на каждом из которых проводился сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, иммунологическое и микробиологическое исследования. Для участников иммунизированной группы был проведен дополнительный визит для введения вакцины.

На этапе получения промежуточных результатов выявлено различие в частоте обнаружения пневмококка на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Было принято решение о дополнительном наборе 31 участника исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У ВИЧ-инфицированных пациентов в Самарской области выявлены высокая распространенность курения табака, частые эпизоды ОРВИ и внебольничной пневмонии. Иммунизация ПКВ13 приводит к статистически значимому снижению частоты ОРВИ и внебольничной пневмонии у лиц, живущих с ВИЧ.

2. Введение 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины приводит к увеличению количества клеток, участвующих в формировании иммунологической памяти, у взрослых больных с ВИЧ-инфекцией. Отмечается стимуляция Т-клеточных факторов иммунитета у обследованных с исходным значением CD3+CD4+ лимфоцитов менее 500 кл/мкл крови. При этом иммунизация не вызывает статистически значимого увеличения количества В-лимфоцитов в периферической крови у данной группы пациентов.

3. У ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается высокий уровень носительства пневмококка и колонизации энтеробактериями слизистой оболочки задней стенки глотки. У больных с ВИЧ-инфекцией с количеством В-лимфоцитов менее 100 кл/мкл крови выявлено увеличение частоты носительства *Streptococcus pneumoniae*. Введение ПКВ13 способствуют

статистически значимому снижению носительства пневмококка, однако через 3 месяца после иммунизации у обследованных отмечалось увеличение частоты высева энтеробактерий со слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

4. Выделенные у носителей штаммы пневмококка имели низкий уровень резистентности к антибиотикам. Выявленные представители порядка *Enterobacterales* были наиболее чувствительны к защищённым пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, карбапенемам и глицилциклинам.

5. Предложенный способ подбора схемы вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций способствует уменьшению антигенной нагрузки на ВИЧ-инфицированных пациентов без снижения эффективности проводимой иммунизации.

Степень достоверности полученных результатов

Обоснованность полученных результатов определяется достаточным количеством участников исследования, применением современных методов лабораторной диагностики. Для оценки достоверности полученных данных использовались надлежащие методы статистического анализа.

Апробация результатов

Результаты исследования были доложены на всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета Аспирантские чтения – 2019 «Молодые ученые: научные исследования и инновации» (Самара, 2019); научно-практической конференции «Аллергология и иммунология сегодня: новые вопросы и ответы» в рамках 40-й образовательной недели (Самара, 2020); всероссийской научно-практической конференции с международным участием Аспирантские чтения – 2020 «Молодые ученые: научные исследования и инновации» (Самара, 2020); XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2020).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы используются при проведении практических занятий у студентов, обучающихся на кафедрах общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, инфекционных болезней с эпидемиологией, детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая поликлиника №3», ГБУЗ СО «Самарская городская больница №4».

Личное участие автора в получении научных результатов

Совместно с научными руководителями А.В. Жестковым и О.В. Борисовой был разработан дизайн исследования, была сформулирована цель и поставлены задачи для ее достижения. Анализ научной литературы по теме диссертации, выполнение экспериментальной части исследования, проведение статистической обработки, написание текста диссертации было проведено лично автором.

Публикации по теме диссертации

Всего по теме диссертации было опубликовано 9 печатных работ, из которых 4 в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (в том числе 2 входит в международную базу цитирования Scopus). Получен 1 патент на изобретение РФ № 2732214.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Текст исследования изложен на 151 странице машинописного текста, иллюстрирован 32 таблицами и 18 рисунками. Список литературы состоит из 183 литературных источников, из которых 108 – отечественных и 75 – зарубежных авторов.

Глава 1. Обзор литературы.

1.1. ВИЧ-инфекция: современное состояние проблемы.

Первые научные статьи о молодых больных с саркомой Капоши и пневмоцистной пневмонией появились в медицинской литературе в 1981 году. В 1982 г. было предложено название данного состояния – синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), а в 1983 г. был обнаружен патоген, вызывающий заболевание – ВИЧ (Красильникова И.В., Пешикова М.В., 2018).

С тех пор тридцать девять лет остается актуальной проблема инфекции, вызванной ВИЧ. За это время 75,7 миллионов человек заразились патогеном, а 32,7 миллиона человек погибли в результате развития сопутствующих ВИЧ-инфекции заболеваний (UNAIDS, 2020). Только в 2016 г. в мире скончалось более 1 миллиона ВИЧ-инфицированных больных (Краснова Е.И. и др., 2018).

Развитие эпидемии, вызванной вирусом, в Российской Федерации соответствует общемировым трендам, однако, ей свойственны и свои особенности. Например, возрастает количество женщин, пораженных ВИЧ (Бородулина Е.А. и др., 2014; Лунченков И.Ю., 2015), в связи с чем, отмечается высокий уровень заражения в гетеросексуальных парах. Кроме того, выявлена тенденция увеличения роли вертикального пути передачи вируса (Борисова О.В. и др., 2018).

При этом ВИЧ-инфекция наносит колоссальный экономический ущерб. Это связано с уменьшением продолжительности жизни трудоспособного населения, ухудшением качества труда заболевших, увеличением неработающей части населения, а также с большой финансовой нагрузкой на систему здравоохранения (Амлаев К.Р. и др., 2012).

По данным UNAIDS в 2019 году в мире проживало 38 миллионов лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), из которых 1,8 миллиона – дети до 14 лет. При этом

количество новых случаев снизилось на 40%, по сравнению с 1998 годом (2,1 миллиона в 1998 г., 1,7 млн в 2019 г.) (UNAIDS, 2020). Однако в России, эпидемия ВИЧ продолжает прогрессировать.

На протяжении последних лет отмечается ухудшение эпидемиологической обстановки по ВИЧ-инфекции в РФ. Учитывая высокую частоту заболеваемости и высокую смертность, сделано заключение, что прогноз развития эпидемической ситуации неблагоприятный (Покровский В.В. и др., 2019). Согласно данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом по состоянию на 31.12.2019 в РФ проживало 1 068 839 ВИЧ-положительных пациентов, из которых 94 668 выявлено в 2019 году (Роспотребнадзор, 2019).

Несмотря на всю сложность лечения ВИЧ-инфекции, строение патогена и особенности развития инфекционного процесса, изучены достаточно подробно.

Вирус иммунодефицита человека входит в состав семейства ретровирусов, подсемейства лентивирусов (Макеева А.В., Хасанова А.И., 2019). В настоящее время выделяют 2 типа ретровирусов, патогенных для человека: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. ВИЧ-1 имеет наиболее широкое распространение по всему миру. ВИЧ-2 чаще встречается в Западной Африке, Бразилии и Индии. К особенностям ВИЧ-2 также относится устойчивость к противовирусным препаратам, кроме того, у лиц, инфицированных данным типом вируса, обнаруживается более медленная скорость развития болезни. При этом описаны случаи развития ко-инфекции ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (Хаитов Р.М., 2018).

В геноме ВИЧ-1 закодированы структурные и регуляторные белки (Черешнев В. А. и др., 2012). Капсид вируса состоит из белка p24 (Ali S.A. et al., 2016), внутри него находятся две молекулы РНК и ферменты: обратная транскриптаза, интегразы и протеаза. Снаружи от капсида расположены белки: матриксный (p17) и белок Vpr. Описанные структуры покрыты фосфолипидной оболочкой, в состав которой входят гликопротеины gp120 и

gp41. Именно gp120 связывается с молекулой CD4 и обеспечивает попадание ВИЧ в клетки организма-хозяина (Nardacci R. et al., 2017). При этом для проникновения патогена в клетки человека только связи CD4 с gp120 недостаточно. Для этого также необходимо одновременное взаимодействие с ко-рецепторными молекулами: хемокиновыми рецепторами CCR5 или CXCR4 (Матиевская Н.В. и др., 2015). Обнаружено, что клетки, имеющие укороченную вследствие мутации молекулу CCR5, устойчивы к заражению ВИЧ-1 (Прокофьева М.М. и др., 2016).

Как уже было описано выше, основным рецептором для ВИЧ-1 является CD4. Данную молекулу несут на своей поверхности клетки иммунной системы (Т-хелперы, предшественники Т-лимфоцитов в костном мозге и тимусе, моноциты, макрофаги эозинофилы, дендритные клетки), а также микроглия центральной нервной системы (ЦНС) (Хаитов Р.М., 2016).

После взаимодействия вируса с клетками, несущими молекулу CD4, патоген проникает внутрь клетки организма-хозяина, где происходит удаление вирусного капсида. Это приводит к освобождению вирусных нуклеиновых кислот и синтезу с помощью фермента обратной транскриптазы минус-цепи ДНК, с которой в последствии образуется плюс-цепь (Макеева А.В., Хасанова А.И., 2019).

Затем происходит встраивание ДНК провируса в геном клетки, благодаря ферменту интегразе (Engelman A.N., 2019). Начинаются процессы транскрипции и репликации патогена. Показано, что основной этап размножения ВИЧ-1 осуществляется в активированных CD4+ лимфоцитах, хотя он может поражать и покоящиеся клетки (Черешнев В. А. и др., 2012).

Сборка вирусных частиц осуществляется на внутренней поверхности клеточной мембраны. Вирусная РНК связывается с нуклеокапсидом и покидает клетку. Однако такой патоген функционально неполноценный, т.к. ему необходимо пройти созревание, которое заключается в протеолизе белков с помощью фермента протеазы (Sillarachaiyaporn C. et al., 2019). При высвобождении вирусов инфицированная клетка погибает.

Изучение основных этапов патогенеза ВИЧ-инфекции позволило разработать механизмы борьбы с вирусом. В настоящее время выделяют 6 групп антиретровирусных препаратов (АРТ), которые препятствуют попаданию вируса в клетку или подавляют его ферменты (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы протеазы, ингибиторы входа и прикрепления). К последним группам, созданным не так давно, относится ингибитор слияния энфувиртид, который связывается с молекулой gp41 и препятствуют проникновению ВИЧ внутрь клетки (Гасанов В.А. и др., 2019), и блокатор хемокинового рецептора CCR5 маравирок (Матиевская Н.В. и др., 2016).

Одну из наиболее обширных групп составляют нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (абакавир, ламивудин, эмтрицитабин, тенофовир и другие). Препараты осуществляют конкурентное подавление обратной транскриптазы и препятствуют образованию вирусной ДНК (Шалдина М. В., Пирогова И. А., 2017). Схожим механизмом действия обладают нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренз, невирапин и другие).

Также созданы лекарственные средства, которые блокируют встраивание ДНК вируса в ядро клетки – ингибиторы интегразы (ралтегравир, долутегравир и другие) (Шахгильдян В.И., 2017) и подавляющие созревание ВИЧ – ингибиторы протеазы (дарунавир и лопинавир, чаще всего, усиленные бустером ритонавиром и другие) (Копылов Е.Д. и др., 2019).

В терапии больных применяется, как правило, не менее трех препаратов разных групп. Использование комбинации различных противовирусных средств в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов снижает уровень резистентности вируса к проводимой терапии и приводит к увеличению ее эффективности (Чернявская О.А., 2015).

В патогенезе ВИЧ-инфекции играет роль цитопатическое действие патогена, которым обусловлено снижение количества Т-хелперов. Дефицит субпопуляции CD4+ лимфоцитов приводит к развитию инфекционных заболеваний, вызванных оппортунистической микрофлорой. Кроме того, нарушения в клеточном звене иммунной системы связаны с возникновением онкологических заболеваний у ЛЖВ (Симбирцев А.С., 2017).

Описаны и другие механизмы, которыми обусловлено снижение количества Т-хелперов. Известно, что размножение ВИЧ в CD4+ клетках может приводить к запуску запрограммированной клеточной гибели – апоптозу. При этом некоторые лимфоциты данной субпопуляции не поддерживают репликацию вируса, развитие инфекции в них протекает по abortivному пути. Патоген приводит к гибели таких клеток за счет активации фермента каспазы-1. Данный механизм клеточной гибели получил название пироптоз (Doitsh G. et al., 2010). Суть его заключается в том, что при разрушении инфицированной клетки в окружающее пространство выделяются провоспалительные цитокины, которые способствуют гибели других Т-хелперов, устойчивых к размножению в них ВИЧ (Doitsh G. et al., 2014).

Таким образом, развитие пироптоза приводит к формированию порочного круга. С одной стороны, происходит уничтожение CD4+ лимфоцитов и снижение данной субпопуляции в периферической крови. С другой, разрушение Т-хелперов вызывает выброс провоспалительных цитокинов, что вызывает еще большее сокращение числа клеток. Возникающее при этом хроническое воспаление способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции (Vidya Vijayan K.K. et al., 2017).

В зарубежных источниках описывают схожесть нарушений в иммунной системе у лиц пожилого возраста и ВИЧ-положительных больных (Sokoys T. et al., 2017). В обеих группах отмечают инволюция тимуса, снижение пула Т-лимфоцитов, подавление иммунного ответа на антигены и увеличение частоты аутоиммунных реакций (Deeks S. G. et al., 2012).

Обнаружено, что прогрессирование ВИЧ-инфекции также вызвано постоянным стимулированием иммунной системы вирусом. Это приводит к состоянию хронической гиперреактивности (Хасанова Г.Р. и др., 2012). Несмотря на то, что использование АРТ увеличивает продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, маркеры системного воспаления у ЛЖВ сохраняют повышенные значения даже на фоне длительного приема противовирусных препаратов (Natano H., 2013).

Возникновение системной активации иммунитета при ВИЧ-инфекции обусловлено, помимо пироптоза, воздействием и других факторов. Например, вирусный белок gp120 оказывает стимулирующее действие на лимфоциты и макрофаги, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов (Sokoys T. et al., 2017). Иммунное старение, дефекты в работе иммунной системы могут приводить к количественному снижению субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, что вызывает активацию вирусных патогенов (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр), которые нередко встречаются в популяции ЛЖВ. Это приводит к ускорению прогрессирования ВИЧ-инфекции и увеличивает уровень системного воспаления (Hunt P.W., 2012). Кроме того, из-за хронической персистенции ВИЧ, в организме человека длительно сохраняется повышение уровня интерферона I типа, что вызывает десенсибилизацию иммунной системы и ее гиперактивацию (Scagnolari C., Antonelli G., 2018).

Развитие ВИЧ-инфекции приводит к нарушениям во всех звеньях иммунитета. Известно, что встраивание вируса происходит в участок ДНК рядом с геном интерлейкина (ИЛ) 2. Кодированный им цитокин является одним из главных ростковых факторов для Т-лимфоцитов. В результате интеграции возникает нарушение продукции ИЛ-2, что сопровождается нарушением функции клеточного звена иммунной системы (Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров) (Симбирцев А.С., 2017).

Длительно продолжающаяся антигенная стимуляция снижает способность иммунитета противостоять чужеродным микроорганизмам.

Таким образом, возникает большое количество иммунных клеток, циркулирующих в кровотоке и проникающих из него в различные ткани организма, которые не вызывают адекватной элиминации патогенов (Gnoni M., Ramirez J.A., 2014). Это приводит к возникновению инфекционных заболеваний (бактериальной пневмонии, туберкулеза легких и других) у больных с контролируемым течением ВИЧ-инфекции (Kunisaki K.M., 2014).

Постоянное присутствие ВИЧ также приводит к нарушению регуляции продукции цитокинов в организме в целом и в легких в частности. Например, происходит снижение ИЛ-12, что может приводить к развитию туберкулеза у ВИЧ-инфицированных женщин (Bordon J. et al., 2011). Кроме того, известно, что вирус вызывает снижение количества Т-хелперов. Также показано и снижение функциональной активности данной CD3+CD4+ лимфоцитов. Схожие изменения отмечаются и у цитотоксических лимфоцитов (Gnoni M., Ramirez J.A., 2014).

В литературе описаны противоречивые данные по влиянию ВИЧ-инфекции на основную субпопуляцию Т-хелперов, которая предотвращает чрезмерную активацию иммунной системы – Т-регуляторы (CD25+). В одном исследовании показано их снижение (Simonetta F. et al., 2012), а в другом наоборот увеличение (Presicce P. et al., 2011).

В начале развития ВИЧ отмечается функциональная дисфункция цитотоксических Т-лимфоцитов. На фоне прогрессии инфекционного процесса изменяется фенотип CD3+CD8+ лимфоцитов, который характеризуется персистирующей активацией, иммунным старением и истощением (Gnoni M., Ramirez J.A., 2014).

Лимфопения у ЛЖВ наиболее часто связана со снижением Т-лимфоцитов, в то время как нарушения в работе В-клеток несут функциональный характер. У ВИЧ-инфицированных больных отмечается гиперреактивность В-лимфоцитов, которая сопровождается повышением содержания иммуноглобулинов в крови. При этом продуцируемые антитела обладают низкой аффинностью к антигенам (Кетлинский С.А., 2012).

Инфекционный процесс, вызванный ВИЧ, способствует также появлению нарушений со стороны неспецифических факторов защиты. Поражение вирусом макрофагов и дендритных клеток приводит к его распространению в различные органы и образованию резервуаров патогена (Verollet C. et al., 2015). При этом заражение этих клеток патогеном не вызывает их разрушения, что способствует его длительному сохранению и защищает от воздействия АРТ (Gnoni M., Ramirez J.A., 2014). Так, даже при неопределяемом уровне РНК ВИЧ в крови обнаруживаются макрофаги, например, альвеолярные, в которых сохраняется возбудитель (Jambo K.S., Banda D.H., 2014).

В клиническом течении ВИЧ-инфекции отмечается несколько фаз: инкубационный период, фаза острой инфекции, латентная (субклиническая) фаза и стадия вторичных поражений с возможным формированием СПИДа при отсутствии адекватного лечения (Покровский В.В., Покровская А.В., 2018).

Инкубационный период начинается с момента попадания вируса в организм человека и до момента обнаружения антител и/или начала появления симптомов острой ВИЧ-инфекции. Выдвинуты теоретические предположения, что подавление патогена именно в эту стадию может приводить к его полной элиминации из организма человека (Покровский В.В., Покровская А.В., 2018).

Острая стадия продолжается около 10 недель проявляется резким увеличением содержания РНК ВИЧ в крови и сокращением количества Т-хелперов. Клинически проявления могут отсутствовать или сопровождаться появлением гриппоподобных симптомов: повышением температуры тела, головной болью, высыпаниями и другими (Parekh B.S. et al., 2018). Также возможно появление лимфаденопатии. Завершается эта фаза переходом патогена из кровяного русла в лимфоидные органы (Pedro K.D. et al., 2019).

Начало латентной формы инфекционного процесса характеризуется активацией цитотоксических Т-лимфоцитов, что приводит к снижению

уровня РНК ВИЧ в крови (Геращенко С.М., Карнаухов В.В., 2018), который затем начинает медленно увеличиваться. Этот период заболевания характеризуется постепенным нарастанием количества ВИЧ в крови и снижением уровня субпопуляции CD4+ клеток. Из-за длительной персистенции вируса, в организме инфицированного возникает гиперергическая реакция иммунной системы, включающая в себя повышение уровня Т-лимфоцитов (для которых характерны ускорение пролиферации и короткий период жизни), поликлональную активацию В-лимфоцитов и синтез провоспалительных цитокинов (Хасанова Г.Р. и др., 2013).

При снижении количества CD4+ лимфоцитов до уровня менее 50 кл/мкл возможно развитие терминальной фазы инфекции – СПИДа. На этой стадии у больных развиваются инфекционные заболевания, вызванные оппортунистическими микроорганизмами, злокачественные новообразования.

Выявлена зависимость между снижением субпопуляции Т-хелперов у больных и поражениями определенными видами оппортунистов. Так, у пациентов с числом CD4+ лимфоцитов ниже 250 кл/мкл развивается пневмоцистная пневмония, кандидозный эзофагит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. При количестве CD4+ клеток ниже 100 в 1 мкл крови встречаются токсоплазмоз головного мозга, ВИЧ-энцефалопатия, криптококкоз, милиарный туберкулез. Пациенты со значением Т-хелперов менее 50 кл/мкл могут страдать цитомегаловирусным ретинитом, атипичными микобактериозами (Хоффман К., Рокштро Ю.К., 2014).

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции изложена в приказе №166 от 17.03.2006 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения N 61 "Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». В нем выделено 5 стадий заболевания: 1 – инкубация; 2 – стадия первичных проявлений; 3 – субклиническая; 4 – стадия вторичных заболеваний; 5 – терминальная. При

этом существует три варианта течения второй стадии: А – бессимптомный, Б – острая инфекция без вторичных заболеваний, В – острая инфекция с вторичными заболеваниями. В зависимости от тяжести снижения массы тела, а также имеющихся вторичных заболеваний 4 стадию подразделяют на: 4А (потеря менее 10% массы тела, повторные синуситы, фарингиты, опоясывающий лишай и др.), 4Б (снижение массы тела более чем на 10%, лихорадка более месяца, локализованная саркома Капоши и др.) и 4В (кахексия, злокачественные новообразования, пневмоцистная пневмония и др.). В каждом из вариантов этой стадии должна быть определена фаза заболевания – ремиссия (спонтанная, после или на фоне приема АРТ), или прогрессирование (в отсутствие или на фоне противовирусного лечения).

Таким образом, проблема ВИЧ-инфекции в Российской Федерации не теряет своей актуальности. Начало эпохи АРТ позволило увеличить продолжительность жизни пациентов, повысить их качество жизни. Однако даже на фоне приема противовирусных препаратов у больных не происходит полноценной нормализации работы иммунной системы и сохраняется повышенный риск возникновения инфекционных заболеваний.

1.2. Заболевания респираторного тракта у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Поражение легких встречается у 25-60% ВИЧ-инфицированных (Ватутин Н.Т. и др., 2016). Отмечается, что у ЛЖВ неинфекционные заболевания легких начинаются в более раннем возрасте (30-49 лет) по сравнению с ВИЧ-негативными больными (Maitre T. et al., 2018). Возникновение летального исхода у пациентов с ВИЧ наиболее часто обусловлено следующими причинами: туберкулез – 32,4%, другие заболевания органов дыхания – 12,0%, болезни печени – 8,7% (Зверев С.Я. и др., 2014).

Спектр поражений бронхолегочной системы у ЛЖВ включает в себя как типичные инфекционные осложнения (туберкулез, пневмоцистная и бактериальные пневмонии и др.), так и неинфекционные болезни: обструктивные болезни легких, онкологические заболевания, легочную артериальную гипертензию и др. (Мишин В.Ю. и др., 2017).

ЛЖВ подвержены большему риску возникновения болезней респираторного тракта, чем ВИЧ-негативные лица. Например, в США количество потребителей табака среди ВИЧ-инфицированных в 2-3 раза выше, чем в популяции в целом (Liang H. et al., 2018). В источниках литературы отмечается, что курение вызывает нарушение в геноме клеток, стимулирует антиоксидантные процессы, которые увеличивают возможность заражения вируса (Kariuki W. et al., 2015). У курильщиков выявлены повышенные уровни активации CD4+ и CD8+ клеток, а также истощение данных субпопуляций лимфоцитов, что в совокупности с цитопатическим действием вируса приводит к выраженным нарушениям в работе иммунной системы и способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции (Valiathan R. et al., 2014).

Также выделяют и другие факторы риска возникновения заболеваний легких, свойственные популяции больных с ВИЧ: низкий индекс массы тела (ИМТ), употребление инъекционных наркотиков, бактериальная и/или пневмоцистная пневмония в анамнезе, туберкулез легких и ко-инфекция с вирусным гепатитом С (Fitzpatrick M.E. et al., 2018). При этом отказ от курения и использование АРТ для снижения количества вируса являются основным направлением профилактики возникновения болезней, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом у ВИЧ-инфицированных (Vigna J.J. et al., 2018).

К развитию болезней органов дыхания могут приводить как факторы внешней, так и внутренней среды организма. Воздействия внешней среды обусловлены климатическими, экологическими, алиментарными, профессиональными причинами, а также курением (Борисова Е.П. и др.,

2017). Кроме того, выявлены генетические аномалии, которые способствуют развитию болезней органов дыхания, например, дефицит альфа1-антитрипсина, наследственная атопия и др. (Бабаджанова Г.Ю. и др., 2017).

Наиболее значимым фактором риска поражения органов дыхания является курение. Распространенность табакокурения среди ЛЖВ выше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции (Lalloo U.G. et al., 2016). Вдыхание табачного дыма подавляет мукозальный иммунитет легких, способствует снижению уровней различных цитокинов и нарушает фагоцитарную активность нейтрофилов. Табакокурение приводит к формированию таких заболеваний, как рак легкого и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). У курильщиков повышается риск возникновения инфекционных поражений дыхательных путей: пневмонии, особенно пневмококковой этиологии, туберкулеза, гриппа и др. (Антонов Н.С. и др., 2017). Кроме того, у ВИЧ-инфицированных курильщиков ухудшается прогноз эффективности АРТ (Мишин В.Ю. и др., 2017).

В недавнем исследовании показан рост смертности от обструктивных заболеваний легких в популяции ЛЖВ в 3 раза (Gingo M.R., Morris A., 2013). Кроме того, выявлено увеличение распространенности бронхиальной астмы в популяции ВИЧ-инфицированных (Gingo M.R. et al., 2012; Kendall C.E. et al., 2014; Puri A. et al., 2014). При этом обострения заболевания у пациентов с ВИЧ протекают тяжелее, чем у больных без иммунодефицита (Adrish M. et al., 2019).

Согласно данным литературы, ХОБЛ – одно из самых распространенных заболеваний респираторного тракта у больных с ВИЧ (Risso K. et al., 2017). Основной причиной возникновения заболевания является курение табака. При этом воздействие никотина и других компонентов табачного дыма запускают у ЛЖВ патофизиологические процессы отличные от таковых у пациентов без ВИЧ (Calvo M. et al., 2015).

Выявлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов ХОБЛ может быть не связана с курением. К развитию заболевания могут приводить такие

триггерные факторы, как высокий уровень РНК ВИЧ в крови, снижение количества Т-лимфоцитов хелперов, нахождение вируса в макрофагах легочной ткани, хроническое воспаление и изменение микробиома дыхательных путей (Singhvi D. et al., 2019).

Еще до начала использования противовирусной терапии легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) была признана осложнением ВИЧ-инфекции. Начало эпохи АРТ не привело к значительному снижению уровня ЛАГ, заболевание выявляется примерно у 0,5% ВИЧ-инфицированных больных (Sitbon O. et al., 2008) и в 1000 раз чаще по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами (Горячева О.Г. и др., 2019). Зарубежные исследователи связывают повышение давления в легочной артерии у ЛЖВ с воздействием белков вируса, повышением маркеров воспаления (ИЛ-6) и эндотелиальной дисфункцией (Fitzpatrick M.E. et al., 2018), а также с нарушением иммунной регуляции и воздействием вирусных белков на эндотелий сосудов (Rachel M. et al., 2017).

Рак легкого является основной формой онкологического заболевания у ВИЧ-инфицированных больных, не связанных с развитием СПИДа (Winstone T.A. et al, 2013). Относительный риск возникновения рака легкого у больных с ВИЧ-инфекцией повышается в 2-4 раз по сравнению с лицами того же пола и возраста без иммунодефицита (Mena A. et al., 2016). Зарубежными исследователями отмечается возникновение онкологического процесса в легких в более раннем возрасте у пациентов с ВИЧ (Sigel K. et al., 2012). В связи с высокой частотой инфекционных поражений легочной ткани, изменения на рентгенограмме у ЛЖВ нередко связывают с воздействием микроорганизмов, что приводит к поздней диагностике онкологического заболевания. При этом медиана выживаемости при раке легкого у ВИЧ-инфицированных в 2,5 раза меньше по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами: 4 и 10 месяцев, соответственно (Рассохин В.В. и др., 2017).

Иммунную защиту легких обеспечивают факторы врожденной и адаптивной иммунной системы. Дисфункция местного иммунитета,

возникающая на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции, приводит к нарушению Т-зависимой продукции антител. Кроме того, поражаются Т-хелперы 1 и 17 типов, которые активируют макрофаги и моноциты. Выявленные изменения увеличивают риск возникновения пневмонии у ЛЖВ (Feldman C., Anderson R., 2014).

Увеличение степени тяжести иммунодефицита повышает риск развития инфекционных поражений легких, что значительно ухудшает долгосрочный прогноз у ВИЧ-инфицированных больных. В источниках литературы отмечается, что пневмония, возникающая чаще одного раза в год, считается СПИД-индикаторным заболеванием (Ватутин Н.Т. и др., 2016).

Клинические проявления инфекционных поражений легких у больных с ВИЧ отличаются значительным разнообразием и атипичным течением. Это обусловлено широким этиологическим спектром возможных возбудителей и развитием оппортунистических инфекций (Климова Н.В. и др., 2013).

Наличие тяжелой сопутствующей патологии повышает вероятность возникновения летального исхода при пневмониях. Так, у больных с ВИЧ-инфекцией, ХОБЛ, сахарным диабетом, различными поражениями печени и другими заболеваниями, риск возрастает на 15–30% (Николаенко В.В. и др., 2013).

Инфекционные болезни легких у ВИЧ-инфицированных могут вызывать различные (бактерии, вирусы, грибы, простейшие) патогены (Климова Н.В. и др., 2013). Выявлена взаимосвязь между значением CD4+ лимфоцитов периферической крови и заболеваниями респираторного тракта. Так, при отсутствии иммунодефицита (уровень Т-хелперов 500 и более клеток/мкл) в основном диагностируют бронхиты. При содержании CD4+ клеток в диапазоне от 200 до 500 в 1 мкл крови регистрируются случаи бактериальной пневмонии, туберкулеза легких. Снижение количества данной субпопуляции лимфоцитов менее 200 клеток/мкл приводит к поражению легких атипичными возбудителями: цитомегаловирус, пневмоциста, токсоплазма, криптококк и др. (Пузырева Л.В. и др., 2016).

За последние десятилетия заболеваемость ЛЖВ туберкулезом продолжает нарастать (Зими́на В.Н. и др., 2014). Поражение легких, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*, является одной из самых распространенных причин смерти ВИЧ-инфицированных (Комиссарова О.Г. и др., 2018). При этом в популяции ЛЖВ заболевание обнаруживается в 21-37 раз чаще, чем у обследованных без ВИЧ (Макаров П.В., 2018).

По данным ВОЗ, отмечается тенденция снижения эффективности терапии туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией. Так, у 73% инфицированных больных выявлено излечение заболевания на фоне приема медикаментов, в то время как у пациентов без вируса у 87%. Кроме того, при неэффективности проводимого лечения уровень смертности в популяции ЛЖВ составляет 19%, в то время как у ВИЧ-негативных лиц – 3% (ВНО, 2013).

Возникновение иммунодефицита приводит к нарушению образования гранулем вокруг *M.tuberculosis* (Urdahl K.V. et al., 2012), что способствует распространению возбудителя в другие органы. Помимо легочной ткани микроорганизм может проникать в ЦНС, желудочно-кишечный тракт, опорно-двигательный аппарат, лимфоидные органы, почки, глаза и др. Вызывает трудности диагностика таких форм заболевания ввиду отсутствия патогномичных симптомов заболевания. Кроме того, представляет сложность микробиологическая идентификация микобактерий туберкулеза, обнаруженных во внелегочных очагах (Кульчавеня Е.В. и др., 2020). Среди сочетанных форм у пациентов с ВИЧ наиболее часто диагностируют туберкулез легких с поражением опорно-двигательного аппарата или ЦНС (Кульчавеня Е.В. и др., 2016).

Особую опасность для ВИЧ-инфицированных представляют заболевания, вызванные нетуберкулезными микобактериями (НТМБ). В настоящее время НТМБ объединяют в 5 групп, в зависимости от их филогенетических различий: *Mycobacterium avium complex* (*M.avium*, *M.intracellulare*, *M.scrofulaceum*); *Mycobacterium fortuitum complex*

(*M.fortuitum*, *M.chelonae*); *Mycobacterium terrae complex* (*M.terrae*, *M.triviale*, *M.nonchromogenicum*), *Mycobacterium mucogenicum-phocaicum complex*, *Mycobacterium intracellulare-chimaera complex* (Лямин А.В. и др., 2017). При этом у ВИЧ-инфицированных наиболее часто встречается *Mycobacterium avium complex* (Мишина А.В. и др., 2019).

Клиническое течение легочных микобактериозов не имеет патогномоничных симптомов и проявляется длительным сухим кашлем (иногда может сопровождаться кровохарканьем), появлением одышки при физической нагрузке, потливостью в ночное время, утомляемостью и общей слабостью. При развитии диффузного поражения легочной ткани, могут возникать фебрильная лихорадка, боли в грудной клетке, анорексия, гепатоспленомегалия, анемия и др. (Анисимова А.И. и др., 2020). Основными методами диагностики атипичных микобактериозов являются компьютерная томография легких, микробиологическое исследование мокроты с использованием масс-спектрометрии и ДНК-гибридизации (Лямин А.В. и др., 2017).

Герпесвирусы, особенно цитомегаловирус (ЦМВ), также могут приводить к поражению легочной ткани у ВИЧ-инфицированных пациентов. Несмотря на широкое распространение ЦМВ, его роль в качестве возбудителя пневмонии отмечена только у иммунокомпрометированных больных (Пузырева Л.В. и др., 2016). Заболевания легких, вызванные вирусами герпеса, обычно развиваются на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции у лиц с выраженным снижением количества Т-хелперов. Однако начало противовирусной терапии на стадии СПИДа может вызывать развитие синдрома восстановления иммунной системы, что приводит к реактивации латентной инфекции и возникновению вирусной пневмонии (Иоанниди Е.А. и др., 2010).

По данным литературы, частота развития микозов у ВИЧ-инфицированных больных варьируется в диапазоне 23,8-90,1%. К потенциальным грибковым возбудителям, которые могут вызывать

заболевание у иммунокомпрометированных пациентов, относят *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Fusarium* spp. и др. (Акинфиев И.Б. и др., 2015). На ранних стадиях ВИЧ-инфекции микроорганизмы поражают поверхность кожи и слизистых оболочек. При прогрессировании заболевания патогены могут колонизировать слизистые оболочки легких, желудочно-кишечного тракта (Корнишева и др., 2013).

Инфекционный процесс в легких, вызванный пневмоцистой, наиболее часто приводит к развитию летального исхода у больных с ВИЧ-инфекцией (Carmona et al., 2011). К основным факторам риска поражения *Pneumocystis jirovecii* относятся: низкая приверженность пациента к проводимой противовирусной терапии (Chow J.Y. et al., 2015), уровень CD4+ лимфоцитов в периферической крови ниже 200 клеток в 1 мкл (Rey A. et al., 2015), высокий уровень РНК ВИЧ в крови (Chuganji E. et al., 2014).

Поражение пневмоцистой зачастую возникает на фоне ко-инфекции другими грибковыми и/или бактериальными патогенами. При этом *P.jirovecii* проникает в альвеолы и плотно прикрепляется к их стенке, что вызывает уменьшение объема дыхательной поверхности легочной ткани. Кроме того, микроорганизм разрушает сурфактант и приводит к развитию фиброза. В связи с описанными нарушениями, у больных пневмоцистозом отмечается выраженная одышка, которая нарастает при прогрессировании заболевания (Ватутин Н.Т. и др., 2016).

Среди грибковых возбудителей заболеваний у ЛЖВ наиболее часто встречаются представители *Candida* spp. У 48-85% ВИЧ-инфицированных пациентов выявлен в анамнезе кандидоз слизистых оболочек, а поражение пищевода, трахеи, бронхов или легких наблюдали у 19,4% больных (Акинфиев И.Б. и др., 2015).

Среди представителей криптококков у ВИЧ-инфицированных больных наиболее часто встречаются *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* (Козловская О.В. и др., 2018). Несмотря на то, что данные патогены обычно поражают ЦНС, они играют определенную роль в развитии пневмонии у

ЛЖВ. Заболевание обычно возникает на фоне снижения количества Т-хелперов менее 200 кл/мкл (Katchanov J. et al., 2015) и может протекать без выраженной симптоматики. Учитывая высокий риск бессимптомного течения менингоэнцефалита, всем больным криптококкозом необходимо исследование спинномозговой жидкости (Котлова К.Д. и др., 2019).

Пневмония – одно из самых часто встречаемых заболеваний среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Воспаление в легочной ткани отмечено у ЛЖВ в 7,8 раз выше по сравнению со средним популяционным уровнем (Николаенко В.В. и др., 2016). Отношение шансов возникновения летального исхода у иммунокомпрометированных пациентов на фоне пневмонии составляет 1,3-1,8 (Синопальников А.И., Фесенко О.В., 2017).

В настоящее время выделяют несколько основных механизмов возникновения воспаления в легочной ткани: попадание возбудителя из ротоглотки в нижние дыхательные пути во время сна; вдыхание аэрозоля, содержащего возбудителей заболевания; гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочных очагов инфекции; попадание патогенов напрямую в легкие, например, при абсцессе печени или при ранении грудной клетки. Однако главенствующим является микроаспирация секрета ротоглотки, в котором содержатся микроорганизмы, колонизирующие заднюю стенку глотки. Таким образом, этиологический спектр возбудителей пневмонии напрямую связан с микрофлорой верхних дыхательных путей (ВДП) (Синопальников А.И., Фесенко О.В., 2017).

Возникновение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), особенно гриппа, зачастую приводит к развитию вирусно-бактериальной пневмонии (Колобухина Л.В., 2017).

ВИЧ-инфекция является фактором риска возникновения бактериальной пневмонии даже у лиц с отсутствием иммунодефицита (Lawani M.V. et al., 2016). ЛЖВ переносят заболевание в 10 раз чаще, чем лица с отрицательным ВИЧ-статусом (Cillóniz C. et al., 2018). При этом высока роль условно-патогенных микроорганизмов как возбудителей заболеваний (Костинов М.П.

и др., 2018). Кроме того, снижение количества CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл, а также уровень РНК ВИЧ в крови (1000 и более копий/мл) увеличивают риск возникновения пневмонии (Бозоян А.А., Пузырева Л.В., 2019).

По данным российских авторов, наиболее часто возбудителями бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Также у этих больных в мокроте определяются *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, а на фоне снижения количества Т-хелперов до 100 клеток в мкл увеличивается частота обнаружения *Pseudomonas* spp. (Сабитова Р.Я., 2012).

Другие исследователи подтверждают высокую роль *S.pneumoniae*, *H.influenzae* типа b и *S.aureus* и *Escherichia coli* в развитии пневмонии у иммунокомпрометированных лиц. Кроме того, могут встречаться и другие микроорганизмы, например, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *M.catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, и *Nocardia* spp. (Галкина-Лазарева Е.В., 2012). Однако у обследованных с ВИЧ-инфекцией выявлена меньшая частота обнаружения таких патогенов, как *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, по сравнению с пациентами без иммунодефицита (Зимина В.Н., Астафьев А.В., 2016).

Данные российских авторов подтверждаются зарубежными исследователями. Так, отмечается, что наиболее часто среди всех возбудителей пневмонии выявляется *S.pneumoniae*, а также грамотрицательные возбудители: *H.influenzae*, *P.aeruginosa* (Madeddu G. et al., 2010; Feldman C., Anderson R., 2014).

Согласно данным литературы, у иммунокомпрометированных пациентов повышается заболеваемость пневмококковой инфекцией во всех возрастных группах. Так, было продемонстрировано возрастание риска инвазивных пневмококковых инфекций у ЛЖВ от 18 до 49 лет в 22,4 раза, а в возрастных группах 50-64 и 65 и старше лет он увеличивается в 12,2 и 3,3

раза, соответственно, по сравнению с лицами, имеющими отрицательный ВИЧ-статус (Shea K.M. et al., 2014).

Таким образом, болезни органов дыхания широко распространены в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов. Поражения респираторного тракта часто вызваны не инфекционными патогенами, а связаны с развитием ХОБЛ, легочной артериальной гипертензии, рака легких и другими. Внедрение в клиническую практику АРТ привело к снижению частоты заболеваний бронхолегочной системы, вызванных микроорганизмами. Однако до сих пор туберкулез, внебольничные и госпитальные пневмонии бактериальной, грибковой, вирусной или смешанной этиологии поражают ЛЖВ и нередко приводят к развитию летального исхода.

1.3. Вакцинопрофилактика заболеваний респираторного тракта у ВИЧ-инфицированных больных.

Основным способом предотвращения развития инфекционных заболеваний является вакцинация (Москвичева М.Г. и др., 2017). В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику иммунобиологические препараты для профилактики туберкулеза, кори, краснухи, менингита и других заболеваний (Зверева Н.Н., 2014).

Согласно приказу Минздрава России от 21.03.2014 N 125н (ред. от 24.04.2019) ВИЧ-инфицированным детям возможно введение живых (кроме туберкулезной), рекомбинантных, убитых вакцин, а также анатоксинов при умеренном иммунодефиците или его отсутствии. Для взрослых ЛЖВ разработаны рекомендации по применению для каждого конкретного иммунобиологического препарата.

В респираторной медицине применяются вакцины против туберкулеза, гемофильной инфекции, гриппа, коклюша, пневмококковой инфекции.

Введение вакцин против гемофильной инфекции типа b (ХИБ) рекомендовано детям с 3 месяцев до 5 лет независимо от их ВИЧ-статуса

(Лекомцева О.И и др., 2016). Иммуный ответ на антигены ХИБ-препаратов практически идентичны у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных детей (Таточенко В.К., Озерцовский Н.А., 2018). Учитывая невысокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфицированных взрослых данным патогеном (Briere E.C. et al., 2014), иммунизация против микроорганизма целесообразна только у лиц с дополнительными факторами риска (Rubin L.G. et al., 2014).

Адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная (АКДС) вакцина активно используется более 60 лет. Выделяют 2 вида иммунобиологических препаратов против коклюша: цельноклеточные и бесклеточные (Костинов А.М., Костинов М.П., 2018).

При анализе литературы нами было обнаружено небольшое количество исследований по применению вакцин, содержащих коклюшный компонент, у ВИЧ-инфицированных детей. В Южной Африке проводилась иммунизация грудных детей в возрасте от 6 до 12 недель иммунобиологическим препаратом, содержащим в своем составе анатоксины столбняка, дифтерии, цельноклеточный коклюшный и гемофильной палочки типа b антигены. Также участники получили дозу вакцины против гепатита А, 3-валентную оральную полиомиелитную и 7-валентную конъюгированную пневмококковую вакцины. Авторы делают вывод, что при применении исследованных препаратов у различных групп (ВИЧ-инфицированных детей с ранним началом использования АРТ; ВИЧ-негативных младенцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями; дети без ВИЧ) вырабатывается аналогичный иммунный ответ на антигены вакцин (Simani O.E. et al., 2014).

Единственным зарегистрированным препаратом для иммунопрофилактики туберкулеза является живая вакцина, состоящая из штаммов *Mycobacterium bovis* – бацилла Кальмета-Герена (БЦЖ) (Вишневикий Б.И., 2018). Иммунизация БЦЖ назначается новорожденным для профилактики заболевания в детском возрасте (Gasper M.A. et al., 2017).

Использование вакцины снижает риск возникновения диссеминированных и менингеальных форм инфекции (Manzardo C. et al., 2014).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует проводить вакцинопрофилактику туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей, которые получают АРТ, не имеют клинических проявлений заболеваний и иммунологически стабильны (более 25% CD4+ клеток у лиц до 5 лет; 200 и более CD4+ клеток в 1 мкл крови у детей старше 5 лет). При этом отмечается повышение риска возникновения осложнений после введения БЦЖ у ВИЧ-инфицированных детей (WHO, 2018).

ЛЖВ входят в группу повышенного риска по развитию тяжелых форм гриппа (Голубовская О.А., Подолук О.А. 2014). Иммунизация гриппозными вакцинами является безопасной для пациентов с ВИЧ-инфекцией (Яппаров Р.Г. и др., 2018). В редких случаях возможно транзиторное повышение уровня РНК вируса в периферической крови после проведения вакцинопрофилактики, при котором не происходит снижения количества Т-хелперов (Remschmidt C. et al., 2014).

Проведенные клинические исследования демонстрируют хорошую эффективность вакцинопрофилактики гриппа у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых (Madhi S.A. et al., 2000; Amendola A. et al., 2010; Madhi S.A. et al., 2011). При этом отмечается, что наилучший иммунный ответ формируется у ВИЧ-инфицированных лиц с содержанием CD4+ клеток выше 100 в 1 мкл крови (Пахомов Д.В. и др., 2018).

Особую опасность для ЛЖВ представляют инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae*. У детей с ВИЧ в 40 раз выше риск возникновения инвазивных пневмококковых инфекций по сравнению со здоровыми сверстниками (Nunes M.C. et al., 2012).

Пневмококк – неподвижный грамположительный стрептококк, представитель условно-патогенных микроорганизмов. В мазке располагается цепочками или парами. В организме человека образует капсулу, которая препятствует фагоцитозу возбудителя (Лабинская А.С. и др., 2012). В

зависимости от строения капсулы выделяют 96 серотипов *S.pneumoniae*, при этом к развитию инфекционного процесса в организме человека приводят около 20 (Намазова-Баранова Л.С. и др., 2018). Разные серотипы имеют свои особенности, например, распространены у лиц определенного возраста, на различных географических территориях и др. (Муравьев А.А. и др., 2017).

Основными формами инфекционного процесса, вызванного пневмококком, являются бессимптомное носительство, неинвазивные (отит, синусит, пневмония без бактериемии и др.) и инвазивные (менингит, артрит, сепсис и др.) инфекции (Баранов А.А. и др., 2018). Носительство возбудителя является обязательным этапом развития заболеваний, также оно способствует распространению штаммов, устойчивых к действию антибиотиков (Жаркова Л.П. и др., 2020).

Обращает на себя внимание увеличение уровня устойчивости *S.pneumoniae* к антибиотикам. В исследовании ПеГАС 2014-2017 гг. было выявлено 14,3% штаммов, резистентных к ампициллину, 5,4% к цефтриаксону, у 24,3% к эритромицину. Наибольшая чувствительность отмечалась к респираторным фторхинолонам (левофлоксацин и моксифлоксацин) – 99,6% выделенных штаммов и ванкомицину (100%) (Иванчик Н.В. и др., 2019).

В источниках литературы отмечается, что у пациентов, страдающих бронхообструктивными заболеваниями, хроническими болезнями печени, ВИЧ-инфекцией и другими пневмониями имеют более тяжелое течение (Брико Н.И. и др., 2019).

Для профилактики заболеваний, вызванных *S.pneumoniae*, были разработаны вакцины, в состав которых входят антигены капсулы микроорганизма. Иммунизация против патогена предотвращает развитие заболевания, способствует выработке популяционного иммунитета, а также снижает количество штаммов, устойчивых к действию антимикробных лекарственных средств (Игнатова Г.Л. и др., 2018). Отмечается, что введение

иммунопрофилактики группам высокого риска повышает экономическую эффективность вакцинации (Рудаков А.В. и др., 2018).

В клинической практике в настоящее время используются конъюгированные и полисахаридные вакцины (Зверев В.В. и др., 2014). В состав полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23) входят антигены двадцати трех серотипов пневмококка. Длительный период применения продемонстрировал широкий профиль безопасности и эффективности ППВ23 (Никитюк Н.Ф. и др., 2014). Однако полисахаридные антигены являются тимуснезависимыми, поэтому введение препарат не способствует образованию Т-клеток иммунологической памяти, что приводит к развитию нестойкого иммунного ответа. Вследствие этого необходимо проведение ревакцинации ППВ23 через 5 лет (Харит С.М. и др., 2015). Кроме того, введение вакцины приводит к формированию иммунитета только у детей старше 2 лет (Гирина А.А., Заплатников А.Л., 2016).

Применение ППВ23 для профилактики пневмококковых инфекций у ЛЖВ рекомендовано во многих странах мира, в том числе европейских (Bhorat A.E. et al., 2015). Однако напряженность иммунитета к большинству антигенов вакцины сохраняется менее 5 лет, особенно у лиц с определяемым уровнем РНК ВИЧ и низким содержанием CD4+ лимфоцитов в периферической крови (Lee K.Y. et al., 2014).

Конъюгация полисахаридных антигенов с белком-носителем приводит к активации Т-клеточного звена иммунитета. Это открытие положило начало производству вакцин нового поколения – конъюгированных пневмококковых вакцин (ПКВ). Использование данного типа иммунобиологических препаратов способствует формированию высокоспецифичного и напряженного иммунитета (Pollard A.J. et al., 2009).

Первой созданной ПКВ была 7-валентная вакцина. В зарубежных исследованиях была показана эффективность применения ПКВ7 у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых (Abzug M.J. et al., 2006; French N. et al.,

2010). Однако явным недостатком вакцины является небольшой спектр серотипов, входящих в ее состав.

Разработка 13-валентной конъюгированной вакцины (ПКВ13) позволила увеличить эффективность вакцинопрофилактики против пневмококка (Тулегенова Л.М., 2016). Выявлено, что антигены серотипов, входящих в состав ПКВ13, ответственны за возникновение до 85% случаев тяжелых пневмококковых пневмоний среди взрослого населения (Игнатова Г.Л., В.Н. Антонов, 2016).

ВОЗ подчеркивает эффективность и безопасность применения ПКВ и рекомендует включать их в календари прививок по всему миру (ВОЗ, 2014). В Российской Федерации введение ПКВ13 и ППВ23 рекомендовано всем ЛЖВ независимо от возраста (Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., 2018).

В США было проведено многоцентровое клиническое исследование по оценке эффективности применения ПКВ13 у ВИЧ-инфицированных взрослых, ранее получивших дозу ППВ23 (Glesby M.G. et al., 2015). Было показано, что введение препарата способствует выработке IgG и опсонофагоцитарных антител ко всем серотипам микроорганизма, входящим в состав вакцины. Участники получали 3 дозы вакцины, каждая последующая вакцинация приводила к увеличению титра антител против возбудителя. Однако даже после третьей инъекции эти значения были ниже по сравнению с результатами, полученными у лиц без ВИЧ-инфекции в возрасте младше 50 лет, которые ранее не получали ППВ23.

В другом зарубежном исследовании также проводилась иммунизация 3 дозами ПКВ13 ВИЧ-инфицированных детей и взрослых (Bhorat A.E. et al., 2015). Наибольшее увеличение серотип-специфичных антител наблюдалось у участников после введения 1 дозы препарата. После введения 2 и 3 доз также отмечалось увеличение уровня антипневмококковых иммуноглобулинов, однако этот прирост был значительно ниже по сравнению с результатами, достигнутыми после первой инъекции.

Особый интерес представляет изучение клеток иммунологической памяти у больных, получивших дозу ПКВ13. В настоящее время выделяют две изоформы молекулы CD45 на поверхности Т-лимфоцитов. Наивные клетки содержат рецептор CD45RA. После контакта лимфоцита с антигеном происходит его активация и преобразование структуры CD45RA в CD45RO. Появление данной молекулы демонстрирует, что Т-клетка превратилась в клетку памяти. Образование данного типа лимфоцитов необходимо для более быстрого иммунного ответа при повторном попадании антигена. Активация клеток иммунологической памяти происходит при меньшем количестве провоспалительных медиаторов и корецепторных взаимодействий по сравнению с наивными лимфоцитами (Хаитов Р.М., 2016; Заморина С.А. и др., 2017).

Таким образом, необходимо более углубленное изучение проблемы вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых. Остается открытым вопрос влияния иммунизации на микрофлору верхних дыхательных путей у ЛЖВ. Особый интерес представляет изучение количества клеток, участвующих в формировании иммунологической памяти, до и после введения ПКВ13.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

2.1. Объекты и дизайн исследования.

Набор пациентов проводился в соответствии с целями и задачами работы. Объектами исследования были ВИЧ-инфицированные пациенты. Для подбора участников были разработаны критерии включения и исключения.

Критерии включения:

1. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.
2. Лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет.
3. Подтвержденный методом иммуноблоттинга диагноз ВИЧ-инфекции.
4. Положительный ВИЧ-статус 6 месяцев и более.
5. Пациенты с уровнем CD3+CD4+ лимфоцитов периферической крови более 50 клеток в 1 мкл крови.
6. Длительность приема АРТ – 6 месяцев и более.
7. Уровень РНК ВИЧ в крови менее 50 000 копий в 1 мл крови.
8. Отсутствие у обследуемого острого респираторного заболевания на момент осмотра перед вакцинацией.
9. Отсутствие обострений хронических заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной и центральной нервной систем, ЛОР-органов, печени, почек.
10. Отказ от использования других вакцинных препаратов на весь период исследования.

Критерии исключения:

1. Лица младше 18 и старше 75 лет.
2. Отказ от подписания информированного согласия участником исследования.

3. Беременные женщины или женщины, планирующие беременность на весь период исследования (1 год) и в течение полугода после его окончания.

4. Повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и другим компонентам препарата.

5. Острые реакции на введение вакцин в анамнезе.

6. Предшествующая иммунизация пневмококковыми вакцинами.

Исследование было проведено в период с декабря 2018 г. по сентябрь 2020 г. на следующих базах: ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьба со СПИД», кафедра общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Дизайн исследования: экспериментальное открытое проспективное нерандомизированное сравнительное.

На каждого пациента, согласившегося принять участие в исследовании, создавалась индивидуальная регистрационная карта (ИРК), в которую вносились жалобы пациента, данные анамнеза и физикального обследования.

Кроме того, каждому участнику были проведены дополнительные специальные обследования: микробиологическое исследование мазка с задней стенки глотки; общий анализ крови с лейкоцитарной формулой; биохимический анализ крови (исследовались следующие показатели: общий белок, общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛАТ), аспаратаминотрансфераза (АСАТ), мочевины, креатинин, глюкоза), иммунологическое обследование (исследовались популяции и субпопуляции CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD45RO+ лимфоцитов); выявление антител против вируса гепатита С и HBs антигена; определение количества РНК ВИЧ в периферической крови; цифровая флюорография.

На весь период исследования для больных было запланировано 4 визита (таблица 1). Первый визит проводился в день включения пациента в исследование. Участник собственноручно подписывал информированное

согласие. Далее проходил сбор жалоб, анамнеза, проводилось физикальное обследование пациента. Затем выполнялось взятие крови из периферической вены для общеклинического и биохимического анализов крови, иммунологического обследования и определения РНК ВИЧ; микробиологическое исследование мазка с задней стенки глотки. Всем участникам, которым ранее не был установлен диагноз вирусного гепатита В и/или С, выполнялось исследование крови для выявления антител против вируса гепатита С и HBs антигена. Цифровая флюорография проводилась пациентам, у которых дата последнего обследования была более 6 месяцев до момента включения в исследование.

Визит 2 проводился через 5 (\pm 2) дней для обследованных, согласившихся на проведение вакцинопрофилактики. После получения результатов дополнительных методов обследования проводилась оценка соответствия пациентов критериям включения и исключения. Участники исследования, которые подписывали согласие на вакцинацию, включались в иммунизированную группу. Пациенты, отказавшиеся от введения вакцины, рекрутировались в контрольную группу. При отсутствии клинически значимых отклонений в результатах лабораторных исследований обследованным, включенным в иммунизированную группу, осуществлялось введение пневмококковой полисахаридной конъюгированной абсорбированной, тринадцативалентной вакцины (Превенар® 13, регистрационное удостоверение № ЛП-000798) в дельтовидную мышцу. До введения препарата проводился опрос обследованных на наличие жалоб, их физикальное обследование.

Через 3 месяца после начала исследования проводился визит 3, на котором осуществлялся сбор жалоб, физикальное обследование пациентов и лабораторные методы исследования: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, иммунологическое обследование, определение уровня РНК ВИЧ в крови, микробиологическое исследование мазка с задней стенки глотки.

Таблица 1. Дизайн исследования.

№	Исследуемые параметры	Визит 1	Визит 2 (5±2 дня)*	Визит 3 (3 мес.)	Визит 4 (12 мес.)
1.	Подписание информированного согласия	+	–	–	–
2.	Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр	+	+	+	+
3.	Микробиологическое исследование мазка с задней стенки глотки	+	–	+	+
4.	Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой	+	–	+	+
5.	Биохимический анализ крови	+	–	–	–
6.	Определение HbS антигена, анти-HCV	+	–	–	–
7.	Иммунологическое обследование периферической крови (определение CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD45RO+ лимфоцитов)	+	–	+	+
8.	Определение уровня РНК ВИЧ в периферической крови методом ПЦР	+	–	+	+
9.	Проведение цифровой флюорографии	+**	–	–	+**

10.	Подписание согласия на иммунизацию	–	+	–	–
11.	Вакцинация	–	+	–	–

* визит проводился только для участников иммунизированной группы.

** обследованию подвергались пациенты, у которых результаты последнего рентгенологического исследования были получены более 6 месяцев на момент проведения визита.

Четвертый визит выполнялся через 1 год после включения пациента в исследование. После сбора жалоб, анамнеза, за предшествующие 9 месяцев, проводилось физикальное обследование участников. Также осуществлялось микробиологическое исследование мазка с задней стенки глотки, взятие крови из периферической вены для определения общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, исследование иммунограммы и уровня РНК ВИЧ в крови. Пациентам, которые за последние 6 месяцев не подвергались рентгенологическому исследованию органов грудной клетки, проводилась цифровая флюорография.

Всего участие в исследовании было предложено 769 ВИЧ-инфицированным. Однако по причинам несоответствия критериям включения или исключения или при нежелании ЛЖВ принимать участие в исследовании, в итоге было рекрутировано 200 ВИЧ-инфицированных пациентов. Участники были разделены на две группы:

I. Группа пациентов, иммунизированных конъюгированной пневмококковой вакциной (n=100).

II. Группа контроля, не подвергшаяся вакцинации (n=100).

2.2. Методы общеклинического обследования.

После подписания информированного согласия, всем участникам исследования было проведено общеклиническое обследование, включающее в себя: сбор жалоб, анамнеза и проведение физикального обследования.

При выяснении жалоб особое внимание уделялось наличию признаков острой респираторной инфекции, появлению симптомов обострения хронических заболеваний со стороны различных органов и систем.

Сбор анамнеза обязательно включал в себя данные о предшествующих вакцинациях, в том числе против гриппа и пневмококка. Учитывались все случаи респираторных инфекций за последний год, а также заболевания, потенциальным возбудителем которых мог являться пневмококк (отит, фарингит, внебольничная пневмония, менингит). Также принималась во внимание информация о наличии хронических заболеваний и их продолжительности.

Поскольку курение является фактором риска возникновения заболеваний респираторного тракта, у всех пациентов-курильщиков подсчитывались индекс курящего человека (ИК) и индекс «пачка-лет» по формулам:

ИК = количество выкуренных сигарет за день × 12 (количество месяцев);

$$\text{Индекс «пачка-лет»} = \frac{\text{количество сигарет в день} \times \text{число лет курения}}{20}$$

Участники, которые не курили более 6 месяцев, были отнесены в группу «бывшие курильщики».

После сбора анамнеза проводилось физикальное обследование пациентов. Перед включением в исследование, а также на визите 3 и 4 всем обследованным измерялся рост и вес, подсчитывался индекс массы тела (ИМТ). Расчет индекса массы тела (ИМТ) производился по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{\text{рост, м}^2}$$

Получившееся значение оценивали согласно классификации ВОЗ (WHO, 1997): менее 18,5 кг/м² – дефицит массы тела; 18,5-24,9 кг/м² – нормальная масса тела; значения в диапазоне 25,0-29,9 кг/м² – избыточная масса тела; 30,0-34,9 кг/м² – ожирение I степени; 35,0-39,9 кг/м² – ожирение II степени; 40,0 и более кг/м² – ожирение III степени.

Далее осуществлялся осмотр кожного покрова и видимых слизистых оболочек. Также выполнялась термометрия ртутным термометром, измерение выполняли в подмышечной впадине в течение 10 минут.

Оценивалось носовое дыхание. Проводились пальпация и перкуссия грудной клетки, аускультация легких по передней, задней и боковым поверхностям грудной клетки, подсчет частоты дыхательных движений (ЧДД).

Аускультация сердца сопровождалась измерением частоты сердечных сокращений (ЧСС). Выполнялось определение уровня артериального давления механическим тонометром (B. Well Swiss AG, Швейцария) по методу Короткова. Также проводилась поверхностная пальпация живота, измерение размера печени по методу М.Г. Курлова, проверялся симптом «поколачивания» с двух сторон.

2.3. Лабораторные методы исследования.

2.3.1. Взятие крови.

Процедура проводилась в утренние часы согласно нормативным документам (ГОСТ Р 53079.4-2008). Время последнего приема пищи у участников было не менее 8 часов до проведения исследования. Взятие биоматериала проводили стерильной иглой из периферической вены. После обработки кожи 70% этиловым спиртом производилась венепункция, набор

крови осуществляли в стерильные вакуумные пробирки с различной маркировкой, тип которой зависел от вида планируемого обследования.

2.3.2. Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой.

Сбор биоматериала осуществлялся в пробирку с двукалийевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) (сиреневая маркировка). Затем биоматериал транспортировали в лабораторию, где на автоматическом анализаторе Mindray BC-5300 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Китай) методом лазерного рассеивания подсчитывались следующие показатели: абсолютные количества эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$), лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$); гематокрит (%), средний объем эритроцита (MCV) ($\times 10^{-15}/\text{л}$), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) ($\times 10^{-12}$), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC) (г/л), уровень гемоглобина (г/л); относительное и абсолютное количество эозинофилов (%), базофилов (%), нейтрофилов (%), лимфоцитов (%) и моноцитов (%).

2.3.2. Биохимическое исследование крови.

Взятие венозной крови проводили в стерильную вакуумную пробирку с диоксидом кремния и разделительным гелем (красная маркировка). Полученный биоматериал транспортировали в лабораторию в течение 1 часа и после проведения пробоподготовки определяли уровни общего белка (г/л), общего билирубина (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), глюкозы (ммоль/л) фотометрическим методом и активность ферментов АЛАТ (Ед/л) и АСАТ (Ед/л). Для определения данных показателей использовался анализатор автоматический биохимический Rx Imola (Randox Laboratories, Ltd, Великобритания) и реактивы производителя (Randox Laboratories, Ltd, Великобритания).

2.3.3. Определение маркеров вирусных гепатитов.

Всем пациентам, которым ранее не был выставлен диагноз вирусного гепатита, проводилось исследование венозной крови на иммунохимическом модульном анализаторе ARCHITECT i2000 sr module (Abbott Laboratories, США) для выявления австралийского антигена (HBsAg) или антител против вируса гепатит С (anti-HCV). Постановку проб проводили с помощью реактивов Abbott Laboratories, США.

2.3.4. Иммунологическое исследование.

Взятие периферической крови осуществлялось в вакуумную пробирку с реагентом (ЭДТА, сиреневая маркировка). Затем полученные образцы помещались в холодильник (температура $+3^{\circ}\text{C}$ – $+6^{\circ}\text{C}$) на срок до 2 часов и транспортировали в лабораторию, где после проведения пробоподготовки методом проточной цитофлуориметрии на приборе Navios (Beckman Coulter, Inc, США) выполняли определение популяций и субпопуляций лимфоцитов: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD45RO+ с помощью реактивов Beckman Coulter, Inc, США.

2.3.5. Полимеразная цепная реакция.

Определение количества РНК ВИЧ в крови проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для проведения исследования осуществлялось взятие периферической венозной крови в стерильную вакуумную пробирку с двукальевой солью ЭДТА (сиреневая маркировка). В течение 1 часа полученный биоматериал транспортировался в лабораторию, где проводилась подготовка биообразца на автоматическом пробоподготовщике Abbott m2000sp (Abbott Laboratories, США) и выполнялось исследование на термоциклере Abbott m2000rt (Abbott

Laboratories, США) с помощью реактивов Abbott RealTime HIV 1 (Abbott Laboratories, США). Результат анализа выдавался в абсолютных числах (копии в мл).

2.3.6. Микробиологическое исследование.

У всех больных, принимавших участие в исследовании, проводили взятие мазка с задней стенки глотки в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (2005 г.). Манипуляция осуществлялась стерильным тампоном, который после взятия биоматериала погружался в пробирку со средой Кери-Блэйра (Nuova Aptaca SRL, Италия). Транспортировка образцов в микробиологическую лабораторию осуществлялась в изотермических условиях в течение 2 часов с момента получения.

Посев биоматериала проводили на следующие питательные среды: 5% кровяной агар (HiMedia, Индия), шоколадный агар (HiMedia, Индия), среда Сабуро (HiMedia, Индия), универсальные хромогенные среды (HiMedia, Индия). В течение 48 часов проводилось культивирование микроорганизмов на питательных средах в CO₂ инкубаторе MCO-18AC (SANYO Electric Co., Ltd, Япония) при температуре 37°C в микроаэрофильных условиях (концентрация CO₂ 5%). Далее осуществлялась идентификация выделенных штаммов методом матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации времяпролетной (MALDI-ToF) масс-спектрометрии на приборе Microflex LT (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Полученные результаты оценивали с помощью программного обеспечения MALDI Biotyper RTC согласно рекомендациям фирмы-производителя. Для каждой культуры автоматически производился подсчет коэффициента совпадения (Score). Идентификация до вида считалась достоверной при уровне Score 2,000-2,999; если коэффициент достоверности принимал значения в диапазоне 1,700-1,999 – идентификация

достоверна до рода; если размах значений Score составлял 0,000-1,699 – идентификация низко достоверна.

Для обнаружения пневмококка использовались дополнительные тесты с желчью и оптохином (HiMedia, Индия). Оценка полученных результатов проводилась в соответствии с инструкцией производителя.

При выявлении в биоматериале представителей порядка *Enterobacterales* или *S.pneumoniae* определялась чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам диско-диффузионным методом в соответствии с клиническими рекомендациями (Клинические рекомендации Минздрава России «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам», версия 2015-02). В исследовании использовались коммерческие диски (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

При изучении антибиотикорезистентности исследуемые штаммы энтеробактерий засеивали на агар Мюллера-Хинтон (МХА) (HiMedia, Индия). Для определения чувствительности пневмококка использовался агар Мюллера-Хинтон для микроорганизмов со сложными питательными потребностями (МХА-П) – МХА с 5% дефибринированной лошадиной кровью и добавлением 20 мг/л β -никотинамидадениндинуклеотида (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

После идентификации представителей порядка *Enterobacterales* или *S.pneumoniae* из 18-24-часовой культуры приготавливали инокулят, который смешивали со стерильным изотоническим раствором и доводили до стандарта мутности 0,5 МакФарланда. Далее в течение 15 минут полученный инокулят засеивали на МХА (энтеробактерии) или МХА-П (пневмококк) и равномерно распределяли по поверхности чашки коммерческим стерильным ватным тампоном (Deltalab s.l., Испания). Затем автоматическим диспенсером (HiMedia, Индия) на поверхность среды наносили диски с антибиотиком. Чашки помещали в термостат, где они находились в течение 16-20 часов при температуре 37°C. После чего проводилась определение размера зоны задержки роста микроорганизма с помощью штангенциркуля.

В зависимости от размера зоны ингибиции, согласно клиническим рекомендациям, культуры были разделены на чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные.

Для представителей порядка *Enterobacterales* определялась чувствительность к следующим антибиотикам: пенициллины, в том числе защищенные (ампициллин, амоксициллин-клавулановая кислота), цефалоспорины (цефтриаксон, цефепим), карбапенемы (меропенем), фторхинолоны (ципрофлоксацин), аминогликозиды (амикацин), тетрациклины (тетрациклин) и глицилциклинам (тигециклин).

У выделенных штаммов пневмококка определяли чувствительность к пенициллинам (оксациллин), карбапенемам (меропенем), фторхинолонам (левофлоксацин), гликопептидам (ванкомицин), макролидам (эритромицин), тетрациклинам (тетрациклин).

2.4. Цифровая флюорография.

Всем участникам на визите 1 (если с момента последнего рентгенологического обследования прошло более 6 месяцев) проводилась цифровая флюорография на аппарате "ПроСкан-2000" (АО «Рентгенпром», РФ). Исследование повторяли через год пациентам, последнее рентгенологическое обследование у которых было проведено более 6 месяцев на момент визита 4.

2.5. Проведение дополнительной иммунизации ВИЧ-инфицированным.

При получении первичных результатов через 3 месяца после начала исследования было выявлено, что у пациентов со сниженным количеством В-лимфоцитов носительство пневмококка выявляется чаще, чем у ЛЖВ с нормальным содержанием CD19+ клеток. В связи с этим было принято

решение провести дополнительную иммунизацию ППВ23 (вакцина пневмококковая, поливалентная; регистрационный номер ЛП-003441; торговое название – Пневмовакс® 23) для изучения возможности изменения схемы вакцинопрофилактики у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы было произведено увеличение количества участников исследования. Учитывая, что наблюдение за пациентами, получившими дозу конъюгированной вакцины и с исходным снижением CD19+ клеток, согласно дизайну исследования, продолжалось в течение года, их включение было невозможно. Поэтому был осуществлен дополнительный набор пациентов. Участие предложили 145 ВИЧ-инфицированным больным, из которых 87 подписали информированное согласие и были дополнительно рекрутированы в исследование. Далее было проведено иммунологическое (определение CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ и CD19+ лимфоцитов) и микробиологическое обследования (выявление носительства пневмококка) этой группы ВИЧ-инфицированных. Из 87 обследованных ЛЖВ у 31 обследованного зарегистрировано снижение данной популяции лимфоцитов. ПКВ13 для этой группы вводилась после подписания согласия на вакцинацию через 5 ± 2 дня после получения результатов обследований, а ППВ23 через 8 недель с момента использования конъюгированной вакцины. Иммунологическое и микробиологическое исследования им повторяли через год после применения ППВ23.

Пациенты с нормальным уровнем В-лимфоцитов, которые изначально были включены в иммунизированную группу, через год после инъекции ПКВ13 получили дозу ППВ23. Из 69 обследованных, получивших дозу конъюгированной вакцины, все подписали согласие на инъекцию полисахаридной. Таким образом, было сформировано 2 группы обследованных: пациенты с нормальным или повышенным значением В-клеток (69 больных) и с их дефицитом (31 участник).

У обследованных с исходно нормальным количеством В-клеток изучение клеточных факторов иммунной системы (CD3+, CD3+CD4+,

CD3+CD8+ и CD19+) и микробиологического пейзажа верхних дыхательных путей дополнительно осуществляли через 8 недель после использования 23-валентной полисахаридной вакцины.

2.6. Статистическая обработка.

Сбор и обработка полученных данных проводились на персональном компьютере с процессором Intel Atom Z3735F (операционная система Windows 8) в программе Microsoft Office Excel 2015 (Microsoft Corporation, США), с использованием программы Statistica 13.0 (STATSOFT, США; лицензия 2883). Были рассчитаны медиана, 25-й и 75-й процентиля. Каждая из полученных выборок проверялась на нормальность распределения по методу Колмагорова-Смирнова. Все исследуемые выборки были распределены ненормально, поэтому к их исследованию применялись методы непараметрической статистики (Флетчер Р. и др., 1998).

При сравнении несвязанных выборок, переменные которых были представлены в номинальной или порядковой шкале, в зависимости от размера выборки использовались следующие критерии: Хи-квадрат Пирсона (при размере выборки 10 и более), точный критерий Фишера (если выборка была менее 10). Для несвязанных выборок с количественными данными применялся критерий Манна-Уитни. При исследовании связанных выборок для парных переменных, представленных в порядковой или номинальной шкале, использовался тест Мак-Немара, если в парной выборке были представлены количественные данные – критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок. Результаты считались статистически значимыми при значении уровня значимости (p) менее 0,05 (Гланц С., 1999; Котельников Г. П., Шпигель А. С., 2012).

3. Клиническо-диагностическая характеристика обследованных групп.

3.1. Общая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов.

Всего в исследование было включено 200 ВИЧ-инфицированных участников. В группу, получивших дозу ПКВ13, вошло 100 больных, контрольная группа состояла из 100 пациентов.

Среди иммунизированных обследованных значение величины возраста варьировало в диапазоне от 24 до 73 лет (медиана – 36,5 лет; 25-й перцентиль – 32,0; 75-й перцентиль – 44,2). В данной группе распределение по полу было равномерным: 50% мужчин и 50% женщин (таблица 2).

В контрольную группу были включены пациенты в возрасте от 21 до 68 лет, медиана составила 39,0 лет (25-й перцентиль – 36,0; 75-й перцентиль – 43,0). В данной группе 53% участников исследования были мужского пола, 47% – женского.

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту.

Возраст (лет)	Группа иммунизированных (абс.)	Контрольная группа (абс.)
20-29	2	6
30-39	48	44
40-49	16	25
50-59	28	20
60 и старше	6	5

В исследование включались пациенты, продолжительность ВИЧ-инфекции у которых была не менее 6 месяцев. Данные о длительности заболевания, с момента получения положительного результата на

определение в крови антител к ВИЧ методом иммуноблоттинга, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Продолжительность ВИЧ-инфекции у обследованных пациентов.

Продолжительность ВИЧ-инфекции (годы)	Группа иммунизированных (абс.)	Контрольная группа (абс.)
От 6 до 12 месяцев	2	3
1-3	34	29
4-6	23	17
7-10	14	18
Более 10	27	33

Набор участников исследования осуществляли независимо от стадии заболевания, которая выставлялась на основании приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17.03.2006 № 166. Однако в каждой группе проводился учет данного показателя (таблица 4).

Таблица 4. Стадии ВИЧ-инфекции участников исследования.

Стадия	Группа иммунизированных (абс.)	Контрольная группа (абс.)
3	4	7
4А	80	71
4Б	15	18
4В	1	4

Больные, не принимающие антиретровирусное лечение, имеют неконтролируемое течение заболевания, поэтому в исследование были включены только те пациенты, которые регулярно принимали терапию не менее 6 месяцев. Схема лечения подбиралась в соответствии с нормативными документами (клинические рекомендации МЗ РФ «ВИЧ-

инфекция у взрослых», 2017). Применялись следующие группы препаратов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (абакавир, зидовудин, ламивудин, тенофовир, фосфазид, эмтрицитабин), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (невирапин, эфавиренз, рилпивирин, этравириин), ингибиторы протеазы ВИЧ (атазанавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир), ингибиторы интегразы ВИЧ (долутегравир, ралтегравир).

У лиц, включенных в исследование, были выявлены сопутствующие соматические заболевания бронхо-легочной (бронхиальная астма, ХОБЛ, хронический бронхит), сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, стабильная стенокардия напряжения) и центральной нервной (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)) систем (таблица 5). Также обнаруживались хронические заболевания поджелудочной железы, гепатобилиарной системы, (токсическое поражение печени, хронический холецистит, хронический панкреатит, сахарный диабет II типа) и почек (хроническая болезнь почек (ХБП)).

Среди вторичных инфекционных заболеваний, вызываемых бактериальными, вирусными, грибковыми микроорганизмами и простейшими, в анамнезе были обнаружены следующие: туберкулез легких, внебольничная бактериальная пневмония, пневмоцистная пневмония, рецидивирующий лабиальный и/или генитальный герпес, опоясывающий герпес, цитомегаловирусный ретинит, волосатая лейкоплакия языка, кандидоз слизистых оболочек, ангулярный хейлит, токсплазмоз головного мозга (таблицы 5, 6). Также у участников исследования выявлялись вирусные гепатиты В и С.

Все участники на момент включения в исследование не имели острых инфекционных или обострения хронических заболеваний.

Таблица 5. Сопутствующие соматические заболевания обследованных пациентов.

Сопутствующие заболевания	Группа иммунизированных (абс.)	Контрольная группа (абс.)	Наличие статистической значимости (значение р-критерия)
ОНМК	2	4	0,682
Хронический бронхит	12	10	0,652
Бронхиальная астма	2	0	0,497
ХОБЛ	9	11	0,814
Гипертоническая болезнь	12	9	0,501
Стабильная стенокардия напряжения	4	2	0,447
Токсическое поражение печени	23	28	0,418
Хронический холецистит	27	32	0,439
Хронический панкреатит	29	33	0,541
Сахарный диабет II типа	4	1	0,214
Хроническая болезнь почек	1	2	0,623

Таблица 6. Инфекционные заболевания участников исследования.

Сопутствующие заболевания	Группа иммунизированных (абс.)	Контрольная группа (абс.)	Значение р-критерия
Туберкулез легких	17	22	0,380
Внебольничная пневмония	15	13	0,690
Пневмоцистная пневмония	0	1	0,500
Рецидивирующий лабиальный герпес	88	81	0,172
Рецидивирующий генитальный герпес	63	69	0,371
Опоясывающий герпес	17	14	0,558
Цитомегаловирусный ретинит	0	1	0,500
Волосатая лейкоплакия языка	14	17	0,558
Кандидоз слизистых оболочек (в т.ч. пищевода)	89 (0)	91 (2)	0,638 (0,497)
Ангулярный хейлит	28	21	0,250
Токсплазмоз головного мозга	0	1	0,500
Туберкулезный менингоэнцефалит	0	1	0,500
Гепатит В	5	3	0,500
Гепатит С	44	41	0,668

Одним из основных симптомов ВИЧ-инфекции является потеря массы тела. В нашем исследовании среди всех участников дефицит массы тела на момент включения в исследование был выявлен у 4,5% пациентов, нормальная масса тела обнаружена у 49,5%, а 31,0% обследованных имели избыточную массу тела. Ожирение I, II или III степени установлено у 12,0%, 2,5% и 0,5% больных, соответственно (таблица 7).

Сравнение подгрупп с различным ИМТ между участниками контрольной и иммунизированной групп на визите 1 не выявило значение критерия p ниже 0,05. Максимальное различие было зарегистрировано в подгруппе с ожирением I степени и с нормальной массой тела ($p=0,076$ и $p=0,204$, соответственно).

Таблица 7. ИМТ участников исследования.

Значение ИМТ (кг/м ²)	Группа иммунизированных (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 1	Визит 3	Визит 4
Менее 18,5	4	4	2	5	4	4
18,5-24,9	45	46	45	54	52	50
25,0-29,9	33	29	32	31	31	32
30,0-34,9	15	17	18	7	10	10
35,0-39,9	2	3	2	3	3	4
40 и более	1	1	1	0	0	0

Таким образом, контрольная группа и пациенты, получившие дозу ПКВ13, не имели значимых клинических отличий на момент включения в исследование.

3.2. Анализ результатов лабораторных и рентгенологических методов исследования.

При получении результатов общего анализа крови, проведенного на визите 1, производился расчет уровня медианы каждого полученного показателя (таблица 8). Различия между результатами были статистически незначимы ($p > 0,05$).

При сравнении результатов, полученных на визитах 3 и 4, между иммунизированной и контрольной группами не было выявлено статистически значимых изменений в уровнях исследуемых показателей ($p > 0,05$). Динамика их изменений на каждом из визитов, относительно предыдущих результатов, в каждой из групп также не имела статистической значимости (таблицы 9, 10).

На визите 1 всем пациентам проводилось определение основных показателей биохимического анализа крови для обнаружения функциональных нарушений со стороны различных органов и систем (таблица 11).

Обращает на себя внимание высокое значение уровней АЛАТ и АСАТ у обследованных, что связано с наличием сопутствующих заболеваний у ЛЖВ (токсическое поражение печени, вирусные гепатиты В и С).

На визитах 1, 3 и 4 всем участникам исследования выполнялось определение уровня РНК ВИЧ в периферической венозной крови количественным способом методом ПЦР. Результаты, представленные в таблице 12, показывают отсутствие значимых различий у пациентов контрольной и иммунизированной групп до вакцинации.

Таблица 8. Уровни показателей общего анализа крови на момент включения в исследование.

Показатель	Группа иммунизированных (абс.)			Контрольная группа (абс.)			Значимость (p)
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***	
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л.	3,6	4,3	4,8	3,5	4,0	4,5	0,487
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л.	5,0	6,3	7,4	5,4	6,1	7,9	0,546
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л.	196,0	230,0	286,0	184,0	243,0	305,0	0,373
Гемоглобин, г/л	109,0	134,0	148,8	104,0	130,0	144,0	0,479
Гематокрит, %	33,0	38,0	41,0	32,0	37,0	43,0	0,280
MCV, $\times 10^{-15}$ /л	77,0	84,0	89,0	79,0	87,0	92,0	0,543
MCH, $\times 10^{-12}$	25,0	29,0	31,0	25,0	30,0	32,0	0,155
MCHC, г/л	300,0	322,5	342,0	304,0	327,0	354,0	0,157
Базофилы, %	0	0	1,0	0	0	0	0,228
Эозинофилы, %	1,0	2,0	2,8	1,0	2,0	3,0	0,193
Нейтрофилы, %	62,0	65,0	69,0	60,0	67,0	71,0	0,479
Лимфоциты, %	23,0	27,5	30,0	21,0	27,5	32,0	0,691
Моноциты, %	2,0	4,5	8,0	3,0	5,0	7,0	0,678

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

Таблица 9. Значение уровней показателей общего анализа крови на визите 3.

Показатель	Группа иммунизированных (абс.)			Контрольная группа (абс.)			Значимость (p)
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***	
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л.	3,4	4,1	4,7	3,7	4,2	4,4	0,456
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л.	4,8	6,7	7,9	5,2	6,6	7,4	0,317
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л.	184,0	222,0	278,0	197,0	238,0	300,0	0,489
Гемоглобин, г/л	112,0	131,0	149,0	107,0	135,0	142,4	0,561
Гематокрит, %	34,0	37,5	44,0	32,5	38,4	42,0	0,201
MCV, $\times 10^{-15}$ /л	78,0	86,0	87,0	77,0	85,0	90,0	0,201
MCH, $\times 10^{-12}$	26,0	28,0	31,0	24,0	29,0	32,0	0,325
MCHC, г/л	302,0	324,0	340,0	301,0	327,0	351,0	0,402
Базофилы, %	0	0	1,0	0	0	1,0	0,654
Эозинофилы, %	2,0	3,0	3,8	1,0	2,0	3,5	0,375
Нейтрофилы, %	58,0	65,0	71,0	59,0	66,0	73,0	0,564
Лимфоциты, %	25,0	29,5	33,0	22,0	25,0	30,0	0,108
Моноциты, %	3,0	6,0	8,0	3,0	5,0	7,5	0,324

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

Таблица 10. Значение уровней показателей общего анализа крови на визите 4.

Показатель	Группа иммунизированных (абс.)			Контрольная группа (абс.)			Значимость (p)
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***	
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л.	3,7	4,2	4,4	3,4	4,0	4,3	0,147
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л.	4,9	6,1	7,2	5,8	6,5	7,7	0,251
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л.	196,0	230,0	286,0	184,0	243,0	305,0	0,408
Гемоглобин, г/л	109,0	134,0	148,8	104,0	130,0	144,0	0,518
Гематокрит, %	33,0	38,0	41,0	32,0	37,0	43,0	0,614
MCV, $\times 10^{-15}$ /л	77,0	84,0	89,0	79,0	87,0	92,0	0,173
MCH, $\times 10^{-12}$	25,0	29,0	31,0	25,0	30,0	32,0	0,367
MCHC, г/л	300,0	322,5	342,0	304,0	327,0	354,0	0,513
Базофилы, %	0	0	1,0	0	0	0	0,274
Эозинофилы, %	1,0	2,0	2,8	1,0	2,0	3,0	0,365
Нейтрофилы, %	62,0	65,0	69,0	60,0	67,0	71,0	0,456
Лимфоциты, %	23,0	27,5	30,0	21,0	27,5	32,0	0,105
Моноциты, %	2,0	4,5	8,0	3,0	5,0	7,0	0,453

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

Таблица 11. Значения уровней показателей биохимического анализа крови.

Показатель	Группа иммунизированных (абс.)			Контрольная группа (абс.)			Значимость (p)
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***	
Общий белок, г/л	67,00	71,00	75,75	65,00	69,00	73,00	0,317
Общий билирубин, мкмоль/л	10,73	13,05	15,60	10,83	14,15	16,20	0,480
АЛАТ, ед/л	26,25	58,50	96,75	29,50	78,50	96,75	0,310
АСАТ, ед/л	23,00	58,50	85,75	27,50	68,50	86,75	0,412
Мочевина, ммоль/л	5,40	5,95	6,80	5,40	6,00	6,90	0,214
Креатинин, мкмоль/л	65,00	74,00	88,75	65,00	73,50	83,50	0,645
Глюкоза, ммоль/л	4,40	5,00	5,58	4,23	4,90	5,30	0,576

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

При проведении статистического анализа было выявлено, что введение ПКВ13 не способствует статистически значимым изменениям в уровне РНК ВИЧ в крови у ЛЖВ ($p=0,690$). Умеренное снижение количества пациентов с определяемым уровнем РНК ВИЧ как в контрольной, так и в иммунизированной группах в течение года связано, на наш взгляд, с эффективностью проводимой противовирусной терапии.

Таблица 12. Значение уровня РНК ВИЧ в крови участников исследования.

Количество РНК ВИЧ (коп/мл)	Группа иммунизированных (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 1	Визит 3	Визит 4
Ниже предела обнаружения	79	82	81	79	82	84
1-999	11	9	10	11	10	8
1000-5000	6	3	3	3	2	2
5000-10000	1	2	2	3	2	3
10000-25000	2	3	1	1	2	2
25000-50000	1	0	2	3	1	1
Более 50000	0	1	1	0	1	0

Также на визите 1 проводился анализ результатов цифровой флюорографии. Фиброзные изменения в верхних долях легких были обнаружены у 17 пациентов иммунизированной группы и у 22 обследованных контрольной. Данные отклонения были зарегистрированы у больных, которые перенесли туберкулез легких. При этом на момент включения в исследование ни у кого из участников не было выявлено затемнений или других признаков пневмонии или активного туберкулезного процесса в легких, гидро- или пневмоторакса. В течение года наблюдения ни у одного из пациентов, включенных в исследование, не было выявлено эпизода туберкулеза легких.

Таким образом, лабораторные и рентгенологические показатели контрольной и иммунизированной групп на момент начала исследования не имели выраженных отличий.

3.3. Факторы риска возникновения заболеваний органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией.

На визите 1 проводился сбор информации о табакокурении у участников исследования. Среди всех обследованных было выявлено 100 курильщиков (53 - в иммунизированной группе, 47 - в контрольной), 4 бывших курильщика (по 2 в каждой из групп), 96 пациентов не курили.

После сбора данных о стаже курения, количестве выкуренных сигарет в сутки подсчитывались индекс курящего человека и индекс «пачка-лет». Значение ИК более 160 выявлено у 79% курящих пациентов иммунизированной группы и 70% потребителей табака из контрольной группы.

Величина индекса «пачка-лет» свыше 10 также расценивалась как фактор риска возникновения ХОБЛ. Среди курильщиков у 74% участников иммунизированной и 68% контрольной групп имели повышенный риск возникновения хронической обструктивной болезни легких.

Кроме того, среди участников исследования 4 добровольца работали на производствах, способствующих развитию профессиональных болезней легких (2 работника косметической промышленности, 1 электросварщик и 1 трудящийся на производстве цемента).

На визитах 1 и 4 проводился сбор информации о количестве эпизодов ОРВИ за последний год до момента включения в исследование (таблица 13) и через 1 год после его начала (таблица 14).

На момент включения в исследование не было выявлено статистически значимых различий в частоте эпизодов ОРВИ между группами. Через год после проведения исследования определено статистически значимое снижение количество эпизодов ОРВИ ($p=0,0002$) в группе иммунизированных пациентов. У пациентов контрольной группы отличия не имели статистической значимости ($p=0,746$).

Таблица 13. Количество эпизодов ОРВИ за год до включения в исследование.

Количество эпизодов ОРВИ	Группа иммунизированных (абс.)	Контрольная группа (абс.)
0	33	40
1	44	34
2	19	16
3	1	5
4	1	2
5 и более	2	3

Таблица 14. Количество эпизодов ОРВИ через 1 год после начала исследования.

Количество эпизодов ОРВИ	Группа иммунизированных (абс.)	Контрольная группа (абс.)
0	52	43
1	30	29
2	15	14
3	3	6
4	0	4
5 и более	0	4

Одним из самых частых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов является пневмония. Из 200 участников исследования 14% имели один или несколько эпизодов воспаления в легочной ткани в анамнезе. Через 1 год после введения ПКВ13 у пациентов иммунизированной группы было выявлено статистически значимо меньшее число внебольничных пневмоний по сравнению с контрольной группой ($p=0,035$). Так, воспаление в легочной

ткани выявлено у 1 привитого участника исследования и у 8 пациентов, не получивших дозу вакцины.

Таким образом, большое количество курильщиков среди ВИЧ-инфицированных пациентов, наличие дефицита массы тела, трудовая деятельность на вредных производствах, частые ОРВИ – все это демонстрирует высокий риск возникновения заболеваний бронхолегочной системы у ЛЖВ. При этом введение ПКВ13 у ВИЧ-инфицированных больных способствует статистически значимому снижению количества эпизодов ОРВИ ($p=0,0002$) и пневмонии ($p=0,035$) в течение года.

Глава 4. Иммунологическое обследование участников исследования.

Учитывая важность уровня CD3+CD4+ лимфоцитов, анализ иммунограммы у ВИЧ-инфицированных проводился на основе выраженности иммунодефицита, одним из главных признаков которого является снижение уровня Т-хелперов. В зависимости от количества клеток данной субпопуляции было сформировано 4 подгруппы пациентов:

1. Уровень CD3+CD4+ лимфоцитов от 50 до 199 кл/мкл крови.
2. Уровень CD3+CD4+ лимфоцитов 200-349 кл/мкл.
3. Уровень CD3+CD4+ лимфоцитов 350-499 кл/мкл.
4. Уровень CD3+CD4+ лимфоцитов 500 и более кл/мкл.

4.1. Иммунологическая характеристика обследованных групп.

Иммунологическое обследование пациентов, проведенное на визите 1, показало следующие результаты. Было обнаружено снижение уровня CD3+CD4+ лимфоцитов ниже нормального уровня (500 клеток в 1 мкл крови) у 56 обследованных в иммунизированной группе и у 60 ЛЖВ в контрольной группе (таблица 15).

Таблица 15. Распределение участников исследование по уровню CD3+CD4+ лимфоцитов.

Количество CD3+CD4+ лимфоцитов (кл/мкл)	Иммунизированная группа (абс.)	Контрольная группа (абс.)
Менее 200	19	25
200-349	20	14
350-499	17	21
500 и выше	44	40

У пациентов с количеством Т-хелперов менее 200 кл/мкл было обнаружено снижение CD3+ лимфоцитов ниже нормы (880-2400 кл/мкл) в 47,4% и 64,0% случаев в иммунизированной и контрольной группах, соответственно. Обследованных с повышенным значением данного показателя не было выявлено. У 10,5% участников, которые подписали согласие на введение ПКВ13, было зарегистрировано снижение (менее 210 кл/мкл) количества CD3+CD8+ лимфоцитов, а повышенное значение (более 1200 кл/мкл) – у 15,8%. В то же время у 92,0% больных группы контроля отмечался нормальный уровень цитотоксических Т-лимфоцитов и только у 8,0% значение было выше нормального. Снижение количества В-клеток (менее 100 кл/мкл) отмечено у 42,1% и 40,0% обследованных иммунизированной и контрольной групп, соответственно. Повышение данной популяции лимфоцитов (более 500 кл/мкл) в этой подгруппе зарегистрировано не было. Результаты иммунологического обследования пациентов с уровнем Т-хелперов менее 200 кл/мкл представлены в таблице 16.

Таблица 16. Значение показателей иммунограммы у пациентов с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл на визите 1.

Клетки иммунной системы	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+, абс.	691,00	934,00	1191,00	596,00	804,00	964,50
CD3+CD4+, абс.	98,00	115,00	172,00	63,00	102,00	164,00
CD3+CD8+, абс.	509,00	712,00	1002,00	428,25	671,50	804,25
CD19+, абс.	29,00	119,00	251,00	56,25	126,50	204,75

* P25 – 25-ый перцентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый перцентиль

У 28,6% пациентов контрольной группы и у 40,0% обследованных иммунизированной группы с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов в диапазоне от 200 до 350 кл/мкл было обнаружено снижение общего количества Т-лимфоцитов, у остальных больных количество клеток данной популяции было в границах референсных значений. Значение ниже нормального уровня для цитотоксических Т-лимфоцитов не было зарегистрировано, а повышенное количество клеток выявлено у 14,3% участников группы контроля и у 25,0% больных, подписавших согласие на вакцинацию. Дефицит В-лимфоцитов отмечен у 40,0% и 42,9% обследованных иммунизированной и контрольной групп, соответственно. Кроме того, у одного участника контрольной группы (7,1%) выявлено повышение уровня CD19+ клеток. Результаты иммунологического обследования подгруппы с уровнем Т-хелперов представлены в таблице 17.

Таблица 17. Значение показателей иммунограммы у пациентов с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов 200-349 кл/мкл на визите 1.

Клетки иммунной системы	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+, абс.	698,00	1044,50	1774,25	863,75	1009,50	1203,00
CD3+CD4+, абс.	233,25	254,50	315,50	243,00	293,50	319,00
CD3+CD8+, абс.	448,25	691,50	1496,25	547,25	687,50	904,00
CD19+, абс.	39,25	130,00	172,50	58,50	117,00	225,25

* P25 – 25-ый перцентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый перцентиль

При анализе показателей иммунограммы у подгруппы с уровнем CD3+CD4+ лимфоцитом в диапазоне от 350 до 499 кл/мкл были получены

следующие результаты (таблица 18). В иммунизированной группе определялось снижение уровня CD3+ и CD19+ лимфоцитов у 5,9% и 35,3% обследованных. Повышенные значения были отмечены для популяции CD3+ лимфоцитов (5,9%), субпопуляций CD3+CD8+ (29,4%) и CD19+ клеток (5,9%). Среди участников контрольной группы у 9,5% выявлено уменьшение общего количества Т-лимфоцитов, у 4,8% – цитотоксических Т-лимфоцитов, у 42,3% – В-лимфоцитов. Значения выше нормальных были определены только для субпопуляции CD3+CD8+ клеток (14,3% обследованных).

Таблица 18. Значение показателей иммунограммы у пациентов с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов 350-499 кл/мкл на визите 1.

Клетки иммунной системы	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+, абс.	979,50	1187,0	1412,50	1066,75	1130,50	1435,50
CD3+CD4+, абс.	384,00	421,00	465,50	397,50	432,00	463,00
CD3+CD8+, абс.	540,50	721,00	979,50	575,50	695,00	964,75
CD19+, абс.	44,00	129,00	230,00	62,75	101,50	189,75

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

У пациентов с уровнем Т-хелперов выше 500 кл/мкл ни в контрольной, ни в иммунизированной группах не было зарегистрировано снижение общего количества Т-лимфоцитов и CD3+CD8+ клеток. У 25,0% участников группы контроля и у 20,5%, подписавших согласие на вакцинацию, обнаружено значение уровня В-лимфоцитов ниже референсных. Повышение количества CD3+, CD3+CD8+ и CD19+ клеток выявлено у 10,0%, 30,0% и 2,5% участников контрольной группы, соответственно. При этом в

иммунизированной группе отмечено увеличение Т-лимфоцитов (18,2%), цитотоксических Т-лимфоцитов (25,0%) и В-лимфоцитов (4,6%) у обследованных. Результаты иммунологического обследования пациентов в подгруппе выше 500 кл/мкл представлены в таблице 19.

Таблица 19. Значение показателей иммунограммы у пациентов с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов выше 500 кл/мкл на визите 1.

Клетки иммунной системы	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+, абс.	1358,00	1592,00	2111,00	1314,00	1599,00	1965,25
CD3+CD4+, абс.	589,50	663,50	798,25	557,25	640,00	778,50
CD3+CD8+, абс.	650,75	868,50	1283,50	653,00	880,50	1237,00
CD19+, абс.	103,25	177,00	261,25	92,00	157,00	251,25

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

Таким образом, в подгруппах, где наиболее выражен дефицит Т-хелперов (менее 200 кл/мкл и 200-349 кл/мкл), отмечается также снижение количества CD3+ клеток. Так, из 44 пациентов в подгруппе менее 200 кл/мкл у 25 (56,8%) выявлено снижение Т-лимфоцитов, а из 34 больных с количеством Т-хелперов в диапазоне 200-349 кл/мкл – у 12 (35,3%). В то время как у обследованных с нормальным содержанием CD3+CD4+ в периферической крови не обнаружено дефицита общего количества CD3+ лимфоцитов. Только у 4 участников исследования (10,5%) из 38 с уровнем Т-хелперов 350-499 кл/мкл определено сниженное значение показателя CD3+ клеток.

У лиц старше 65 лет снижается эффективность иммунного ответа, что связано с недостаточной реактивностью организма. В наше исследование были включены лица данной возрастной группы, поэтому у них также проводилась оценка иммунологической эффективности вакцинопрофилактики. Всего в исследовании приняли участие 7 пациентов в возрасте старше 65 лет, из которых 4 были иммунизированы, а 3 включены в контрольную группу.

На визите 1 среди больных, которым была введена вакцина, у 1 участника отмечалось снижение общего количества лимфоцитов и у 1 обследованного было выявлено количество В-клеток ниже нормы. При этом 3 пациента имели значение уровня Т-хелперов в диапазоне 350-499 кл/мкл. Значение остальных популяций и субпопуляций лимфоцитов были в пределах референсных значений.

У 1 участника контрольной группы старшего возраста был зарегистрирован дефицит В-клеток, у 2 обследованных выявлено сниженное значение Т-хелперов (350 кл/мкл и 453 кл/мкл). Значение CD3+ и CD3+CD8+ лимфоцитов было в границах нормального диапазона.

Обращает на себя внимание дефицит гуморальных факторов иммунитета у ВИЧ-инфицированных. Снижение количества В-лимфоцитов выявлено у 33,0% обследованных как контрольной, так и иммунизированной групп. Причем дефицит данной субпопуляции встречался независимо от количества Т-хелперов в периферической крови. При этом продукция антител CD19+ клетками является основным способом противодействия макроорганизма внеклеточным патогенам. Снижение данной популяции неизбежно приводит к увеличению риска возникновения бактериальных инфекций, в том числе бактериальной пневмонии, у ВИЧ-инфицированных пациентов.

4.2. Влияние вакцинации ПКВ13 на иммунологические показатели у ВИЧ-инфицированных больных.

Через 3 месяца после начала исследования в подгруппе со значением CD3+CD4+ клеток менее 200 кл/мкл были получены следующие результаты (таблица 20). У пациентов, которые получили 1 дозу ПКВ13, отмечалось статистически значимое увеличение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов ($p=0,004$, $p=0,009$ и $p=0,002$, соответственно). При этом изменение уровня В-лимфоцитов не имело статистической значимости ($p=0,560$). Среди участников контрольной группы выявлены умеренные изменения в значениях исследуемых субпопуляций лимфоцитов, которые не имели статистической значимости: CD3+, $p=0,823$; CD3+CD4+, $p=0,332$; CD3+CD8+, $p=0,970$; CD19+, $p=0,837$.

Таблица 20. Значение показателей иммунограммы у пациентов с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл на визите 3.

Клетки иммунной системы	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+, абс.	843,00	1071,00	1403,00	606,75	845,00	994,75
CD3+CD4+, абс.	135,00	162,00	228,00	94,50	108,50	161,75
CD3+CD8+, абс.	743,00	883,00	1147,00	459,50	601,00	879,25
CD19+, абс.	30,00	115,00	200,00	56,5	105,00	189,00

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

Схожие результаты были получены в подгруппе с исходным уровнем Т-хелперов 200-349 кл/мкл (таблица 21). Так, в иммунизированной группе было зарегистрировано статистически значимое увеличение CD3+ ($p=0,021$), CD3+CD4+ ($p=0,001$), CD3+CD8+ клеток ($p=0,033$). В то время как отличия в

группе контроля статистически не значимы для Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов ($p=0,153$, $p=0,808$, $p=0,306$, соответственно). Изменение количества В-лимфоцитов как у привитых обследованных ($p=0,695$), так и у не получивших дозу ПКВ13 ($p=0,372$), не имели статистической значимости.

Таблица 21. Значение показателей иммунограммы у пациентов с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов 200-349 кл/мкл на визите 3.

Клетки иммунной системы	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+, абс.	1012,50	1316,00	2071,75	902,75	996,00	1366,00
CD3+CD4+, абс.	275,50	350,50	414,75	241,00	305,00	364,00
CD3+CD8+, абс.	697,00	874,00	1694,00	492,75	645,00	913,25
CD19+, абс.	61,50	150,50	217,00	55,50	105,00	207,25

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

На визите 3 у ВИЧ-инфицированных из иммунизированной группы, значение количества CD3+CD4+ клеток у которых было в диапазоне 350-499 в 1 мкл, обнаружен статистически значимый прирост следующих клеток иммунной системы: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ ($p=0,028$, $p=0,003$, $p=0,025$, соответственно). Увеличение уровня CD19+ лимфоцитов у участников, получивших дозу вакцины, не имело статистической значимости ($p=0,266$). Изменения в уровнях общего количества Т-клеток ($p=0,472$), Т-хелперов ($p=0,528$), Т-цитотоксических ($p=0,472$) и В-лимфоцитов ($p=0,500$) у пациентов контрольной группы по сравнению с результатами, полученными на визите 1, не были статистически значимыми (таблица 22).

Таблица 22. Значение показателей иммунограммы у пациентов с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов 350-499 кл/мкл на визите 3.

Клетки иммунной системы	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+, абс.	1180,50	1342,00	1604,00	1015,50	1226,50	1402,00
CD3+CD4+, абс.	427,00	468,00	535,50	404,25	408,00	506,25
CD3+CD8+, абс	721,00	851,00	1086,00	504,00	762,50	967,50
CD19+, абс.	77,00	238,00	324,50	58,75	93,50	107,50

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

У пациентов с исходно нормальным уровнем Т-хелперов на визите 3 не выявлено статистически значимых отличий в показателях иммунограммы по сравнению с визитом 1 (значение критерия значимости для CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ и CD19+ лимфоцитов у больных иммунизированной группы было равно 0,350, 0,280, 0,339 и 0,201, соответственно). Для обследованных, не получивших дозу ПКВ13, изменения абсолютного количества лимфоцитов также были незначимы: для популяции Т-клеток $p=0,632$, для Т-хелперов $p=0,733$, цитотоксических лимфоцитов $p=0,987$, В-клеток $p=0,631$, соответственно. Результаты иммунологического обследования через 3 месяца после начала исследования представлены в таблице 23.

Таким образом, через 3 месяца после проведения вакцинации ПКВ13 у ВИЧ-инфицированных с исходно сниженным количеством Т-хелперов отмечается статистически значимое увеличение количества Т-лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ клеток). Несмотря на повышение уровня медианы изучаемых популяций и субпопуляций Т-клеток у пациентов с

нормальным содержанием Т-хелперов, данные изменения не имеют статистической значимости. Также обращает на себя внимание отсутствие выраженной стимуляции В-клеточного звена иммунитета антигенами, которые входят в состав вакцины. Изменения данных популяций и субпопуляций лимфоцитов в контрольной группе не имели статистической значимости.

Таблица 23. Значение показателей иммунограммы у пациентов с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов 500 и выше кл/мкл на визите 3.

Клетки иммунной системы	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+, абс.	1491,25	1766,50	2151,50	1290,75	1556,50	1954,00
CD3+CD4+, абс.	598,25	727,00	816,00	559,25	679,00	771,75
CD3+CD8+, абс.	732,75	965,50	1227,25	658,25	904,00	1244,00
CD19+, абс.	87,00	169,00	244,25	106,50	144,00	244,25

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

Результаты, полученные через 1 год после начала исследования, в подгруппе с уровнем CD3+CD4+ лимфоцитов на момент начала исследования менее 200 кл/мкл, представлены в таблице 24. У пациентов контрольной группы не было выявлено статистического значимого изменения количества CD 3+ (p=0,455 и 0,263), CD3+CD4+ (p=0,322 и 0,643), CD3+CD8+ (p=0,709 и 0,779) и CD19+ (p=0,717 и 0,911) клеток по сравнению с результатами на визитах 1 и 3. Обследованные, которые подверглись вакцинопрофилактике, на визите 4 показатели CD3+ (p=0,004 и 0,888), CD3+CD4+ (p=0,001 и 0,305), CD3+CD8+ (p=0,003 и 0,643) были

статистически значимо выше исходных и не отличались от результатов, полученных на визите 3. При этом выраженной динамики изменений количества В-лимфоцитов ни у пациентов, получивших дозу ПКВ13, ни у группы контроля обнаружено не было ($p=0,444$ и $0,506$, соответственно).

Таблица 24. Значение показателей иммунограммы у пациентов с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл на визите 4.

Клетки иммунной системы	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+, абс.	800,00	1025,00	1354,00	646,75	868,00	1010,75
CD3+CD4+, абс.	146,00	205,00	217,00	96,75	118,00	1145,25
CD3+CD8+, абс.	741,00	887,00	1251,00	433,75	603,50	833,75
CD19+, абс.	54,00	144,00	168,00	62,50	107,00	185,00

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

Через 1 год у пациентов подгруппы с уровнем CD3+CD4+ лимфоцитов 200-349 кл/мкл, привитых ПКВ13, также сохранялось статистически значимое повышение уровней субпопуляции Т-лимфоцитов по сравнению с исходными результатами. Значения р-критерия для CD3+ клеток составило 0,048; для CD3+CD4+ лимфоцитов 0,001; для CD3+CD8+ клеток было равно 0,029. Однако различия в уровнях параметров, полученных на визитах 3 и 4, не имели статистической значимости (для Т-клеток $p=0,985$; Т-хелперов $p=0,191$; цитотоксических лимфоцитов $p=0,240$).

Изменения количества CD19+ клеток не имели статистической значимости при сравнении с данными визитов 1 и 2 ($p=0,881$ и $0,550$, соответственно). У участников данной подгруппы контрольной группы не

было обнаружено статистически значимого увеличения уровня клеток иммунной системы по сравнению с визитом 1 и 3. Значения p составили для CD3+ клеток 0,381 и 0,649; для CD3+CD4+ 0,164 и 0,548; CD3+CD8+ 0,338 и 0,745; CD19+ 0,808 и 0,163. Результаты иммунологического обследования данной подгруппы на визите 4 представлены в таблице 25.

Таблица 25. Значение показателей иммунограммы у пациентов с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов 200-349 кл/мкл на визите 4.

Клетки иммунной системы	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+, абс.	1010,25	1321,00	2106,50	926,75	1013,50	1352,25
CD3+CD4+, абс.	293,75	377,00	449,75	242,50	327,50	357,25
CD3+CD8+, абс.	901,00	1022,50	1739,25	533,50	687,00	896,25
CD19+, абс.	64,50	123,00	206,50	62,75	135,00	219,00

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

Схожие результаты были получены при обследовании подгруппы с уровнем CD3+CD4+ лимфоцитов 350-499 кл/мкл через год с момента начала исследования (таблица 26). Так в иммунизированной группе уровень CD3+ клеток был значимо выше, чем на визите 1 ($p=0,023$), хотя и не имел статистических отличий от визита 3 ($p=0,344$). Такая же тенденция была обнаружена для Т-хелперов: увеличение количества клеток на визите 4 по сравнению с визитом 1 ($p=0,004$) и статистически не значимое изменение с визитом 3 ($p=0,687$). Кроме того, был обнаружен прирост содержания CD3+CD8+ лимфоцитов ($p=0,015$) относительно исходного количества, однако уровень этой субпопуляции не изменился статистически значимо по сравнению с визитом 3 ($p=0,113$). При этом введение ПКВ13 не приводило к

выраженному увеличению CD19+ клеток в течение года ($p=0,344$ по сравнению с визитом 1 и $p=0,463$ при сопоставлении с результатами, полученными на визите 3).

Таблица 26. Значение показателей иммунограммы у пациентов с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов 350-499 кл/мкл на визите 4.

Клетки иммунной системы	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+	1151,50	1305,00	1636,50	1038,75	1202,00	1332,25
CD3+CD4+	443,00	478,00	515,00	405,25	421,50	459,00
CD3+CD8+	664,00	808,00	1150,00	564,75	744,50	970,50
CD19+	88,00	156,00	261,50	54,50	93,00	137,50

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

В контрольной группе не было зарегистрировано значимых изменений в уровнях исследуемых клеток иммунной системы. При сравнении показателя Т-лимфоцитов значения критерия значимости по сравнению с визитами 1 и 3 было равно 0,983 и 0,913; Т-хелперов 0,446 и 0,571; цитотоксических лимфоцитов 0,327 и 0,760; В-лимфоцитов 0,486 и 0,296, соответственно.

Ни у пациентов в иммунизированной, ни в контрольной группах с исходным нормальным уровнем Т-хелперов не было зарегистрировано статистически значимых изменений в количестве исследуемых популяций и субпопуляций лимфоцитов в течение года (таблица 27). Так, среди участников, получивших дозу ПКВ13, по сравнению с визитами 1 и 3 изменение критерия значимости для CD3+ клеток было 0,813 и 0,241; CD3+CD4+ 0,096 и 0,145; CD3+CD8+ 0,532 и 0,465; CD19+ 0,065 и 0,604, соответственно. У обследованных из контрольной группы значение p -

критерия было для Т-лимфоцитов 0,322 и 0,972; Т-хелперов 0,326 и 0,234; цитотоксических лимфоцитов 0,757 и 0,662; В-лимфоцитов 0,480 и 0,432, соответственно.

Таблица 27. Значение показателей иммунограммы у пациентов с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов более 500 кл/мкл на визите 4.

Клетки иммунной системы	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+	1444,00	1600,50	2097,25	1306,00	1675,00	1969,00
CD3+CD4+	604,25	735,00	838,75	598,75	634,00	701,00
CD3+CD8+	678,75	903,00	1325,00	675,50	901,00	1240,00
CD19+	104,25	169,50	227,75	102,25	145,00	221,00

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

Через 3 месяца после иммунизации у пациентов старшего возраста не было выявлено статистически значимого увеличения количества CD3+ клеток ($p=0,144$), CD3+CD4+ ($p=0,465$), CD3+CD8+ ($p=0,065$) и CD19+ лимфоцитов ($p=0,715$). Такая же тенденция была отмечена и через 12 месяцев. Изменения уровней общего количества Т-клеток, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и В-клеток по сравнению результатами, полученными на визите 1, были статистически незначимы (значения р-критерия составили 0,108; 0,273; 0,067; 0,273, соответственно).

У лиц старше 65 лет, которые были включены в контрольную группу, на визите 3 не было выявлено статистически значимых отличий в уровнях CD3+ ($p=0,285$), CD3+CD4+ ($p=0,180$), CD3+CD8+ ($p=0,655$) и CD19+ ($p=0,285$) клеток по сравнению с исходными значениями. На визите 4 также не обнаружено статистически значимых изменений общего количества Т-клеток, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и В-клеток (значение р

было равно 0,108; 0,592; 0,568; 0,285, соответственно). При этом в каждой из исследованных групп было малое количество участников, поэтому сложно сделать вывод о репрезентативности полученных результатов.

Таким образом, вакцинация 13-валентной конъюгированной вакциной стимулирует Т-клеточное звено иммунной системы (CD3+, CD3+CD4+ и CD3+CD8+ лимфоцитов) у ВИЧ-инфицированных пациентов. Повышение показателей отмечалось через 3 месяца после использования препарата и сохранялось в течение года. Однако иммунизация не привела к выраженным изменениям уровня В-лимфоцитов. При этом у ЛЖВ, не получивших дозу вакцины, не выявлено статистически значимых изменений в уровнях исследованных субпопуляций лимфоцитов.

4.3. Иммунологическая оценка эффективности вакцинации.

Повышение уровня клеток иммунной системы у пациентов, получивших дозу ПКВ13, косвенно свидетельствует о результативности проведенной иммунизации. Однако для углубленного исследования эффективности вакцинации были изучены клетки иммунологической памяти (CD45RO+).

При оценке уровня CD45RO+ лимфоцитов в группе иммунизированных пациентов до введения препарата были получены следующие результаты (таблица 28). У пациентов с выраженным дефицитом Т-хелперов (менее 200 кл/мкл) на визите 1 медиана количества клеток иммунологической памяти была равна 556,0 кл/мкл; с уровнем CD3CD4+ клеток в диапазоне 200-349 кл в 1 мкл крови – 778,5 кл/мкл; со значением Т-лимфоцитов хелперов 350-499 кл/мкл – 701,0 кл/мкл; без дефицита данной субпопуляции – 848,0 кл/мкл.

У пациентов контрольной группы медиана уровня CD45RO+ на визите 1 у подгруппы с уровнем Т-хелперов менее 200 кл/мкл составила 564,0 кл/мкл; у ЛЖВ со значением CD3+CD4+ лимфоцитов в диапазоне 200-349

кл/мкл – 706,5 кл/мкл; у обследованных с количеством Т-хелперов 350-499 кл/мкл – 753,5 кл/мкл; а у участников, не имеющих дефицита CD3+CD4+ клеток, – 864,0 кл/мкл.

Таблица 28. Значение CD45RO+ лимфоцитов у пациентов на визите 1.

Подгруппа участников исследования (количество Т-хелперов)	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
Менее 200 кл/мкл	415,00	556,00	864,00	403,75	564,00	777,00
200-349 кл/мкл	617,25	778,50	961,50	631,25	706,50	963,25
350-499 кл/мкл	557,5	701,00	984,50	590,25	753,50	1027,25
500 и более кл/мкл	717,25	848,00	981,25	726,75	864,00	993,50

* P25 – 25-ый перцентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый перцентиль

На визите 3 во всех подгруппах иммунизированной группы отмечалось статистически значимое увеличение CD45RO+ лимфоцитов по сравнению с довакцинальным уровнем (таблица 29). Значение р-критерия для больных с выраженным иммунодефицитом (снижение Т-хелперов ниже 200 кл/мкл) составило 0,023; для подгруппы с числом CD3+CD4+ клеток 200-349 кл/мкл – 0,005; в категории 350-499 кл/мкл – 0,005; у ЛЖВ с нормальным уровнем Т-лимфоцитов хелперов – 0,002.

Через 3 месяца после начала исследования у обследованных из контрольной группы не было отмечено статистически значимого увеличения количества клеток иммунологической памяти по сравнению с исходными значениями: при сравнении результатов, полученных вначале исследования и на визите 3, у участников подгруппы со значением Т-хелперов менее 200

кл/мкл $p=0,247$; в подгруппе 200-349 кл/мкл – 0,770; у обследованных с уровнем CD3+CD4+ клеток 350-499 кл/мкл $p=0,616$; а у пациентов с количеством Т-хелперов 500 и выше кл/мкл – 0,952.

Таблица 29. Значение CD45RO+ лимфоцитов у пациентов на визите 3.

Подгруппа участников исследования (количество Т-хелперов)	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
Менее 200 кл/мкл	501,00	632,00	863,00	367,25	529,00	763,50
200-349 кл/мкл	661,25	829,50	994,50	600,25	727,00	903,50
350-499 кл/мкл	651,00	805,00	1017,50	597,50	774,50	1006,25
500 и более кл/мкл	756,00	960,50	1030,00	750,00	894,50	1024,75

* P25 – 25-ый перцентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый перцентиль

На визите 4 у больных, получивших дозу ПКВ13, сохранялось повышенное значение уровня клеток иммунологической памяти по сравнению с данными, полученными на визите 1. Однако не было выявлено статистически значимых отличий от показателей на визите 3 (таблица 30). В подгруппе с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл значения р-критерия были равны 0,030 и 0,355; у больных с исходным уровнем 200-349 кл/мкл – 0,028 и 0,093; со значением 350-499 кл/мкл – 0,022 и 0,155; а с нормальным уровнем Т-хелперов – 0,001 и 0,280, соответственно.

Через 1 год после начала исследования в контрольной группе не обнаружено статистически значимых изменений количества CD45RO+ клеток по сравнению с визитом 1 и 3. Для подгруппы менее 200 кл/мкл $p=0,478$ и 0,970; в категории 200-349 кл/мкл $p=0,520$ и 0,709; у

обследованных с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов 350-499 кл/мкл $p=0,542$ и $0,647$, соответственно. У обследованных с нормальным количеством Т-лимфоцитов хелперов показатели критерия значимости при сравнении с исходными результатами и через 1 год было равно $0,412$ и $0,428$, соответственно.

Таблица 30. Значение показателя CD45RO+ у пациентов на визите 4.

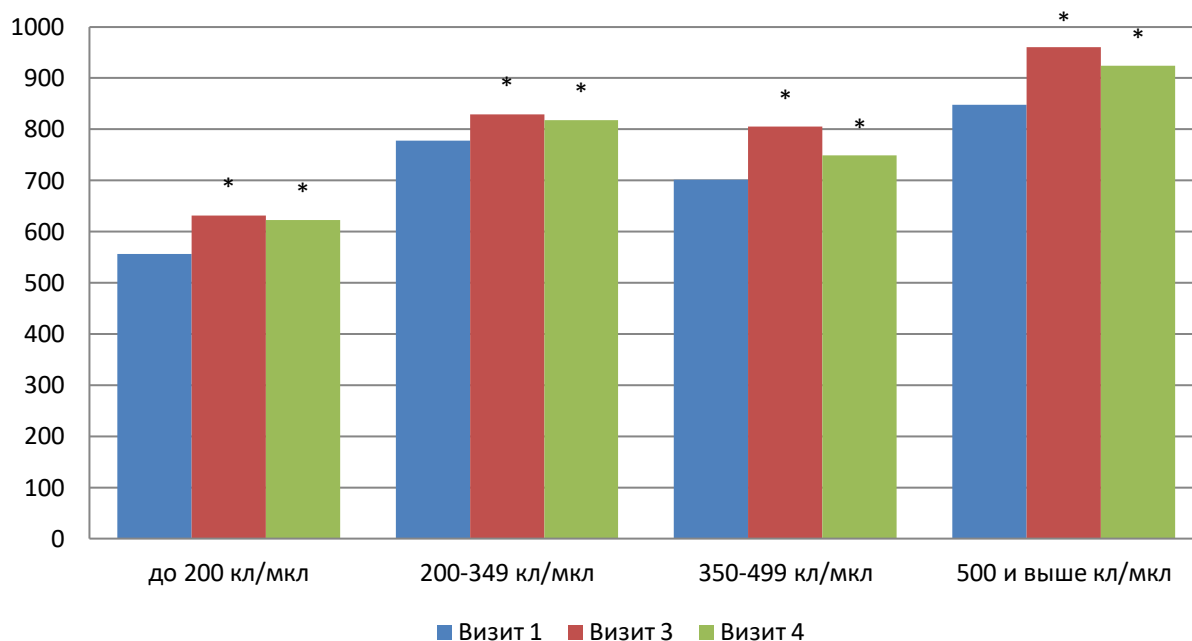
Подгруппа участников исследования (количество Т-хелперов)	Иммунизированная группа (абс.)			Контрольная группа (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
Менее 200 кл/мкл	514,0	623,0	854,0	392,00	499,50	695,75
200-349 кл/мкл	663,75	818,00	992,50	640,75	743,50	984,75
350-499 кл/мкл	651,00	749,00	1035,00	576,00	758,50	1007,75
500 и более кл/мкл	749,50	924,00	1039,00	727,50	884,50	1013,50

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

Таким образом, введение ПКВ13 приводит к выраженному росту количества клеток иммунологической памяти у ВИЧ-инфицированных пациентов (рисунок 1).

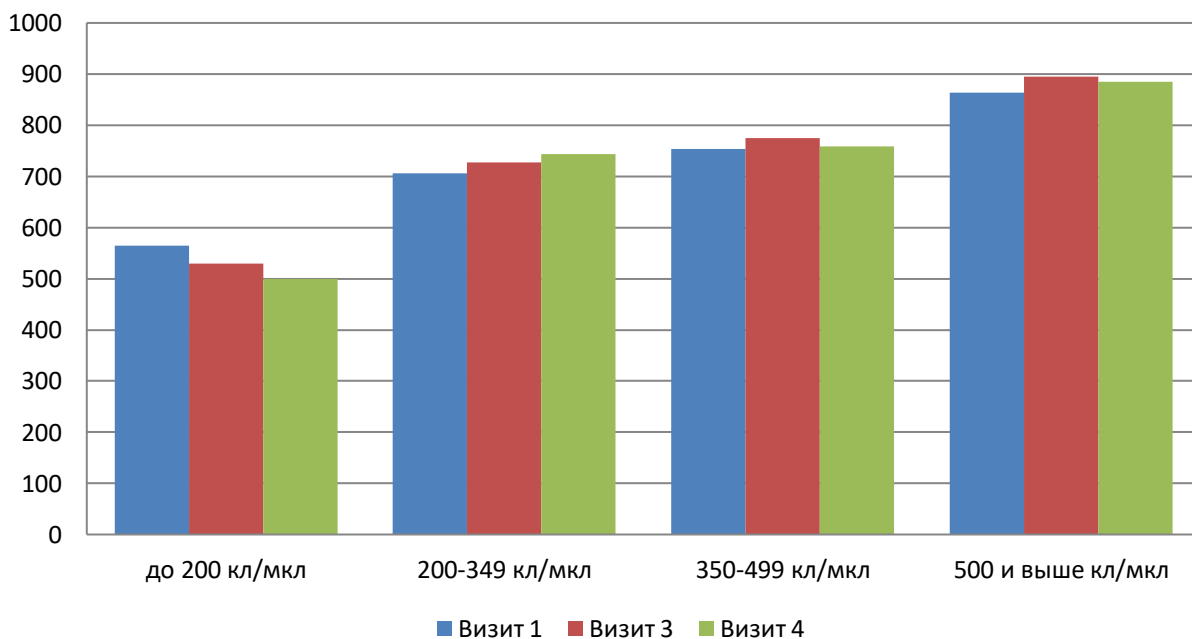
У обследованных из контрольной группы не отмечалось статистически значимых изменений в уровнях клеток иммунологической памяти (рисунок 2). Следовательно, введение ПКВ13 ВИЧ-инфицированным больным приводит к образованию клеток иммунологической памяти через 3 месяца после введения препарата, а повышенные уровни CD45RO+ клеток сохраняются в течение года.

Рисунок 1. Медиана уровня CD45RO+ клеток у пациентов иммунизированной группы с различным уровнем Т-хелперов.



* - $p < 0,05$ по сравнению с визитом 1.

Рисунок 2. Медиана уровня CD45RO+ клеток у пациентов контрольной группы с различным уровнем Т-хелперов.



У лиц старше 65 лет не было выявлено статистически значимого увеличения количества клеток иммунологической памяти через 3 месяца и 1 год с момента вакцинации ($p=0,617$ и $p=0,405$, соответственно). Такая же тенденция была выявлена у пациентов контрольной группы на визите 3 ($p=0,909$) и визите 4 ($p=0,874$) по сравнению с результатами, полученными на визите 1. Однако, учитывая небольшое количество участников исследования, сложность сделать вывод о репрезентативности полученных результатов.

Таким образом, увеличение количества данной субпопуляции лимфоцитов может служить критерием эффективности проведенной иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной.

Глава 5. Микробиологическое исследование пациентов.

Учитывая, что пациенты, которые принимали участие в исследовании, не имели признаков инфекционного заболевания, для микробиологического исследования проводилось взятие мазка с задней стенки глотки, так как потенциальные возбудители заболевания часто входят в состав микрофлоры ВДП.

5.1. Общие данные о структуре микрофлоры у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Всего за время исследования были выделены представители 31 рода микроорганизмов: *Acinetobacter*, *Actinomyces*, *Aeromonas*, *Alcaligenes*, *Bacillus*, *Burkholderia*, *Chryseobacter*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Granulicatella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Lactobacillus*, *Leclercia*, *Leuconostoc*, *Micrococcus*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Pantoea*, *Pseudomonas*, *Rahnella*, *Raoultella*, *Rothia*, *Serratia*, *Sphingomonas*, *Staphylococcus*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus*. Среди представителей грибковой флоры обнаружены различные виды *Candida* spp.: *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.dublinskiensis*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*.

Учитывая большое разнообразие выделенных и идентифицированных микроорганизмов, они были разделены на группы. Все стрептококки (*S.agalactiae*, *S.anginosus*, *S.gordonii*, *S.mitis*, *S.oralis*, *S.parasanguinis*, *S.peroris*, *S.pseudopneumoniae*, *S.pyogenes*, *S.salivarius*, *S.sanguis*, *S.sobrinus*, *S.vestibularis*), за исключением пневмококка, были объединены в одну группу. В связи с высокой этиологической значимостью и проведением вакцинопрофилактики против возбудителя штаммы *S.pneumoniae* были выделены в отдельную.

Также были сформированы следующие группы: стафилококки (*S.aureus*, *S.auricularis*, *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.hominis*, *S.pasteuri*,

S.warneri); нейссерии (*N.bacilliformis*, *N.flavescens*, *N.macacae*, *N.meningitidis*, *N.mucosa*, *N.oralis*, *N.perflava*, *N.subflava*); грибы рода *Candida*.

Кроме того, были объединены представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОб) – *Acinetobacter* spp. (*A.berezinae*, *A.johnsonii*, *A.junii*, *A.iwoffii*, *A.pittii*, *A.ursingii*); *Alcaligenes faecalis*; *Burkholderia cepacia*; *Moraxella* spp. (*M.bovis*, *M.catarrhalis*, *M.lincolniae*); *Pseudomonas* spp. (*P.aeruginosa*, *P.fulva*, *P.koreensis*, *P.lecoglossida*, *P.lundensis*, *P.monteilii*, *P.nitroreducens*, *P.oryzihabitans*, *P.putida*, *P.rhodesiae*, *P.stutzeri*, *P.taetrolens*); *Stenotrophomonas maltophilia*.

Вместе с тем была сформирована группа, состоящая из микроорганизмов порядка *Enterobacteriales*, в которую вошли следующие виды: *Citrobacter undii*; *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter durans*, *Enterobacter gergoviae*; *Escherichia coli*; *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*; *Leclercia adecarboxylata*; *Pantoea septica*, *Pantoea agglomerans*; *Rahnella aquatilis*; *Raoultella ornithinolytica*; *Serratia fonticola*, *Serratia grimesii*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*.

Отдельно подсчитывались представители семейства *Micrococcaceae*: *Micrococcus luteus*, *Rothia* spp. (*R.dentocariosa*, *R.mucilaginosus*).

Остальные штаммы, обнаруженные у пациентов, не имели клинической значимости или были выявлены в единичных случаях, поэтому были объединены в группу «другие микроорганизмы». Всего за время исследования было выделено и идентифицировано 2440 штаммов микроорганизмов.

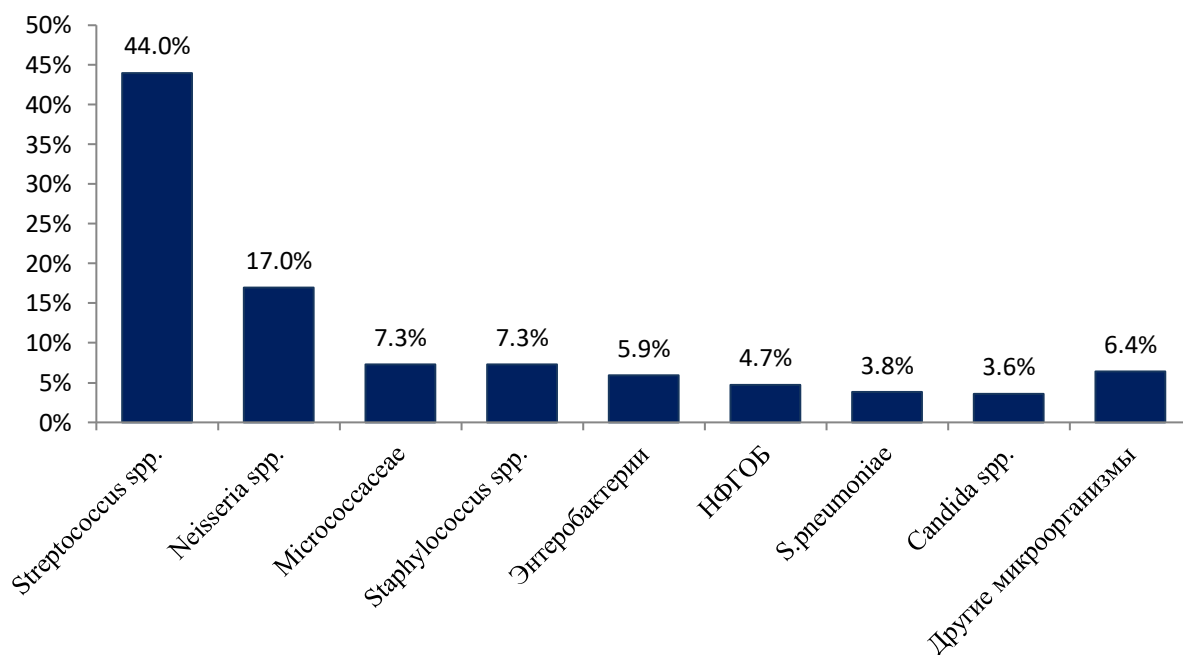
5.2. Динамика изменений микробиологического пейзажа верхних дыхательных путей у больных с ВИЧ-инфекцией в течение года.

При анализе результатов микробиологического исследования мазка с задней стенки глотки у пациентов иммунизированной группы на визите 1 были получены следующие результаты (рисунок 3). Всего было высеяно и

идентифицировано 423 штамма микроорганизмов. Отмечалось доминирование кокковой флоры – представителей стрептококков и нейссерий (186 и 72 штамма, соответственно). При этом было обнаружено 16 штаммов пневмококка.

Среди представителей стафилококков был обнаружен 31 штамм, из них 17 – *S.aureus*. Также был идентифицирован 31 штамм микроорганизмов из семейства *Micrococcaceae*. Было высеяно 25 штаммов энтеробактерий, представителей НФГОБ выделено 20 штаммов микроорганизмов. Также было обнаружено 15 штаммов *Candida spp.*

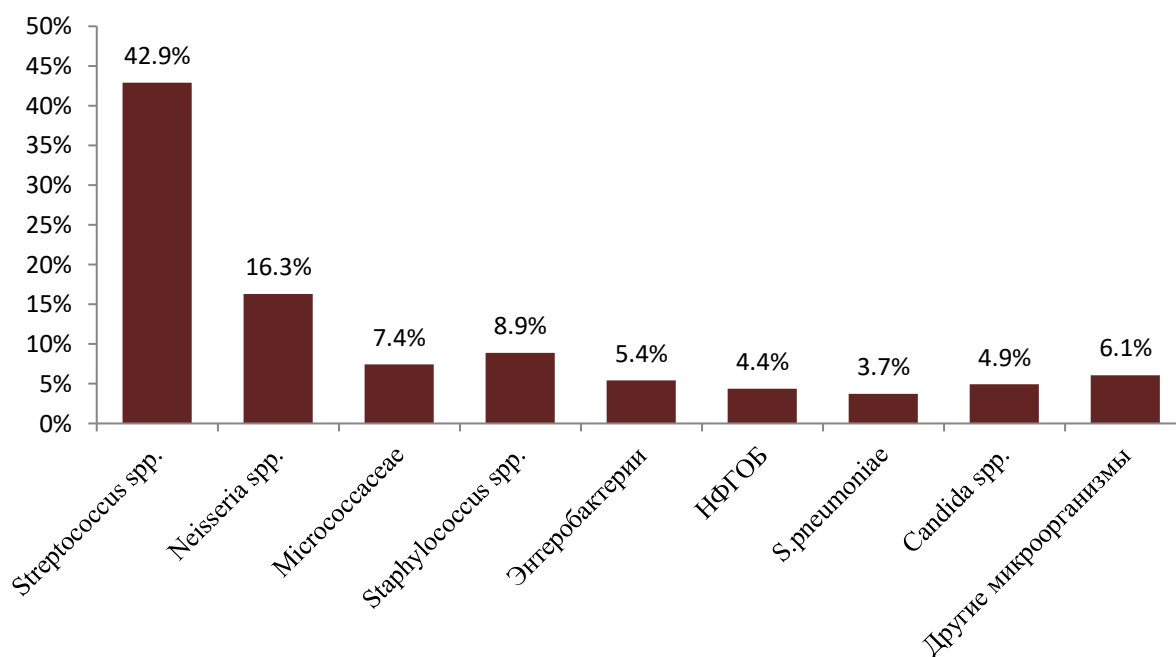
Рисунок 3. Микробиологический пейзаж микрофлоры ВДП у пациентов иммунизированной группы на визите 1.



Схожая картина наблюдалась у пациентов контрольной группы на визите 1 (рисунок 4). Было выделено 174 штамма *Streptococcus spp.*, 66 штаммов нейссерий. Обнаружено 15 штаммов пневмококка, 36 штаммов представителей рода *Staphylococcus*, из них – 23 золотистый стафилококк. Было высеяно 18 штаммов НФГОБ, представителей энтеробактерий выявлено 22 штамма. Грибов рода *Candida* было выделено 20 штаммов.

Представителей семейства *Micrococcaceae* – 30 штаммов. Всего было высеяно 406 штаммов микроорганизмов.

Рисунок 4. Микробиологический пейзаж микрофлоры ВДП у пациентов контрольной группы на визите 1.



При сравнении результатов микробиологического исследования мазка с задней стенки глотки у иммунизированной и контрольной групп на визите 1 выявлены следующие различия. У обследованных в контрольной группе отмечается большая доля высева *Staphylococcus* spp. ($p=0,417$) и грибов рода *Candida* ($p=0,324$). Однако выявленные изменения не имели статистической значимости (рисунок 5).

Через 3 месяца после введения ПКВ13 у пациентов иммунизированной группы отмечались выраженные изменения (рисунок 6). Было обнаружено 142 микроорганизма из группы стрептококков, а также 8 штаммов пневмококка. Было выделено 59 штаммов нейссерий. Всего было высеяно 26 штаммов стафилококков, из которых 17 относились к виду *S.aureus*, представителей семейства *Micrococcaceae* идентифицировано 24 штамма. Также обнаружено 20 штаммов НФГОБ, энтеробактерий – 35 штаммов.

Грибов рода *Candida* выявлено 17 штаммов. Всего было выделено 355 штаммов микроорганизмов.

Рисунок 5. Сравнение микробиологического пейзажа микрофлоры ВДП у иммунизированной и контрольной групп на визите 1.

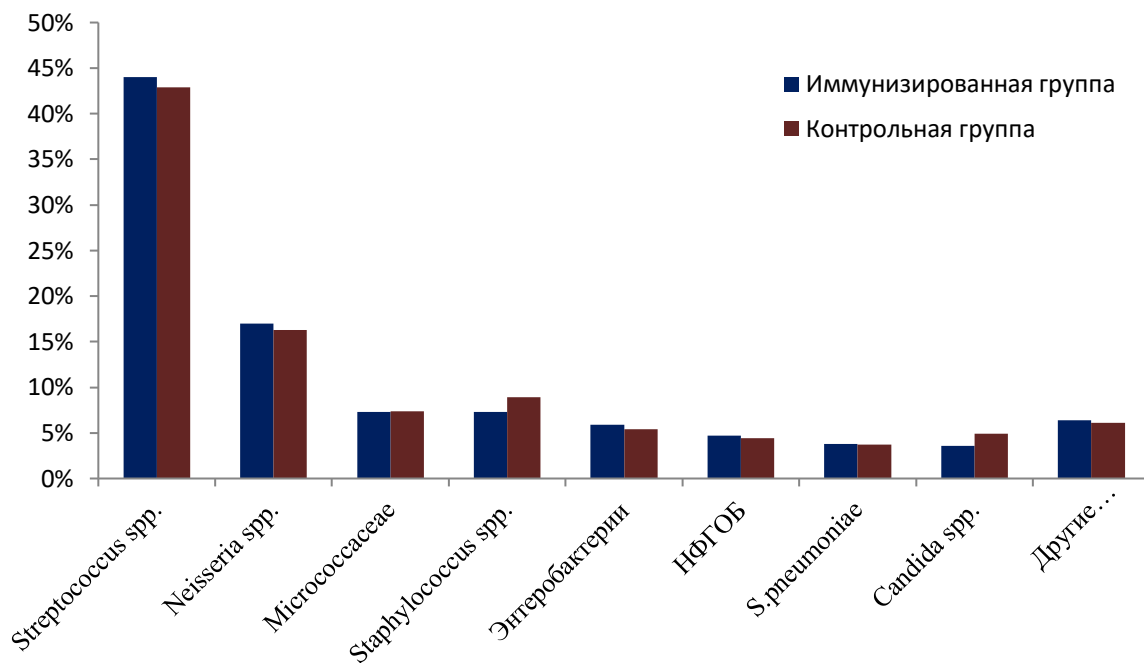
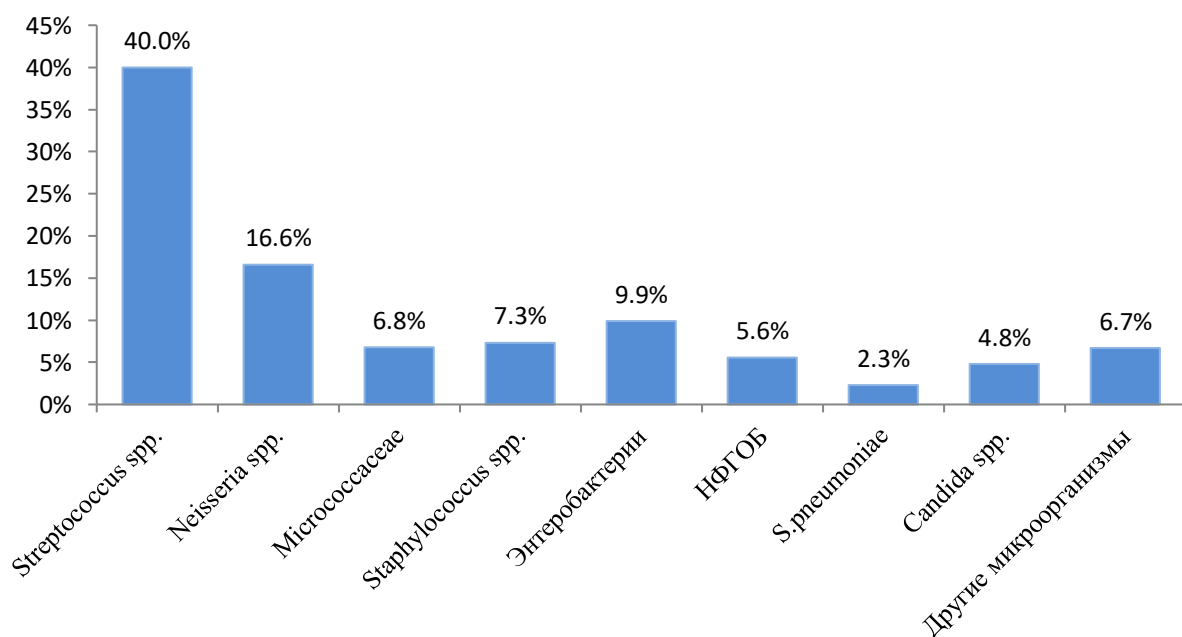
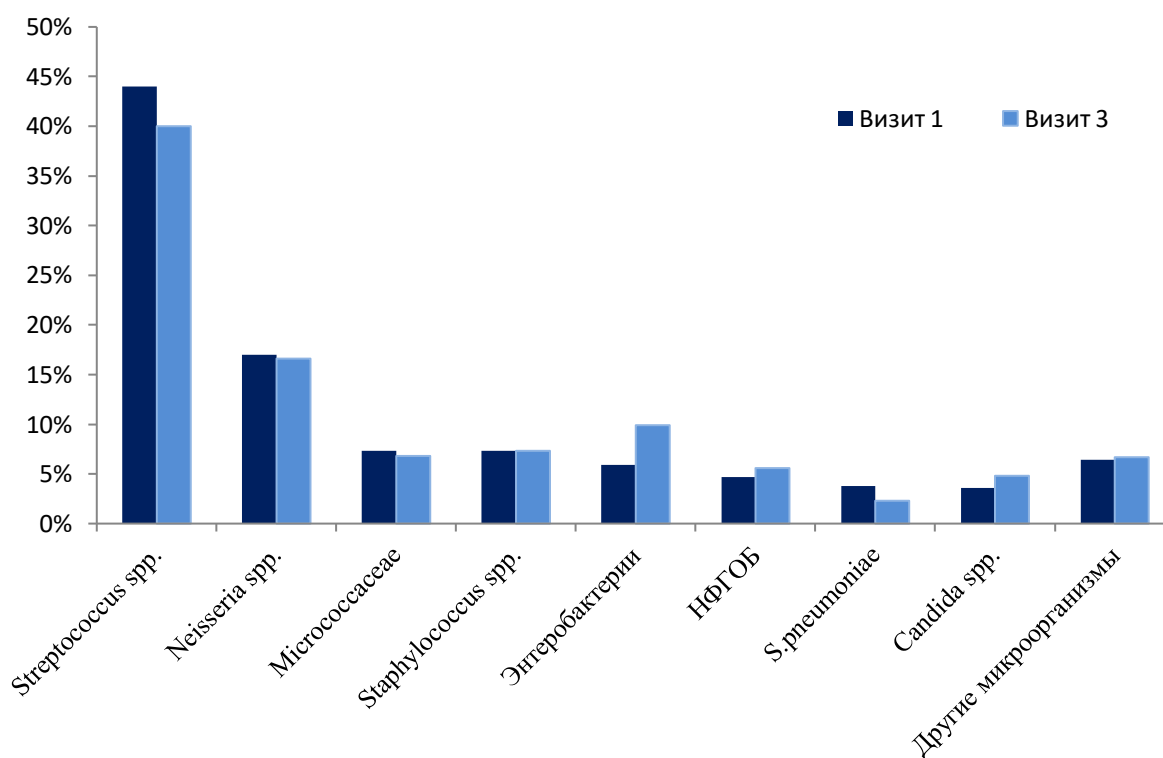


Рисунок 6. Микробиологический пейзаж микрофлоры ВДП у пациентов иммунизированной группы на визите 3.



Таким образом, через 3 месяца после введения ПКВ13 выявлена тенденция снижения носительства пневмококка. Кроме того, отмечается увеличение колонизации энтеробактериями задней стенки глотки у ВИЧ-инфицированных пациентов (рисунок 7). Однако выявленные изменения не имеют статистической значимости ($p=0,153$ и $p=0,117$, соответственно). Обращает на себя внимание снижение количества выделенных стрептококков, а также умеренное увеличение доли высева грибов рода *Candida*.

Рисунок 7. Сравнение микробиологического пейзажа микрофлоры ВДП у иммунизированной группы на момент начала исследования и через 3 месяца.

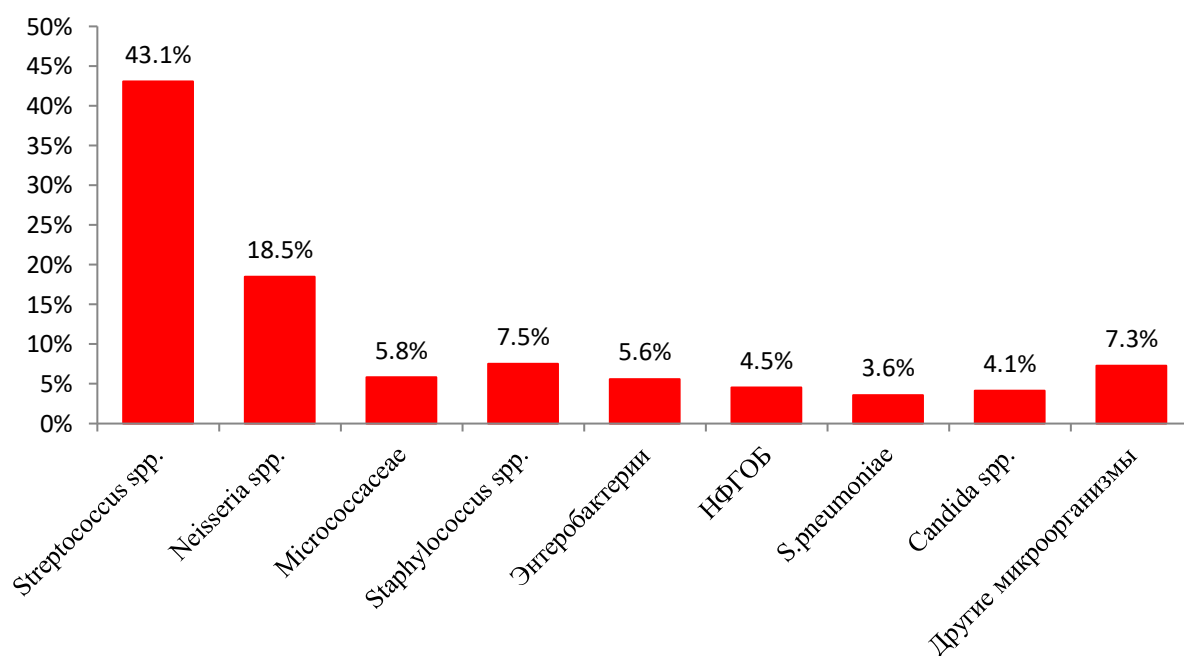


У пациентов, не получивших дозу ПКВ13, не было выявлено столь выраженных отличий в структуре микрофлоры через 3 месяца. Среди представителей кокковой флоры были обнаружены 191 штамм *Streptococcus* spp., 82 штаммов нейссерий. Пневмококк идентифицирован у 16

обследованных. Было выявлено 33 штамма *Staphylococcus* spp., из которых 23 – золотистый стафилококк.

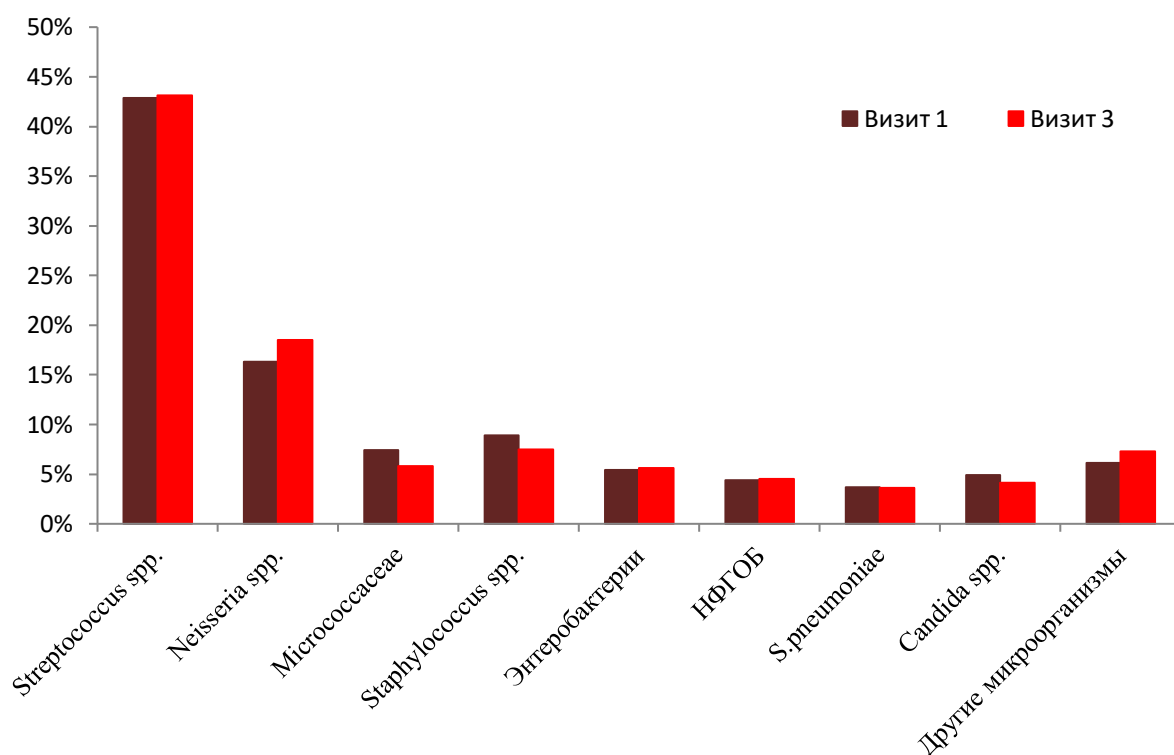
На долю НФГОБ пришлось 20 высеянных штаммов, представителей порядка *Enterobacterales* обнаружено 25 штаммов. Микроорганизмов, относящихся к семейству *Micrococcaceae*, выявлено 25 штаммов. Среди грибковых патогенов высеяно 18 штаммов *Candida* spp. Всего было выделено 443 штамма микроорганизмов (рисунок 8).

Рисунок 8. Микробиологический пейзаж микрофлоры ВДП у пациентов контрольной группы на визите 3.



По сравнению с началом исследования у пациентов, не получивших дозу вакцины, через 3 месяца отмечалось умеренное увеличение доли *Neisseria* spp. ($p=0,388$) на слизистой оболочке задней стенки глотки. Кроме того, зарегистрировано небольшое снижение представителей *Candida* spp. ($p=0,544$), а также микроорганизмов рода *Staphylococcus* ($p=0,451$). Несмотря на выявленные изменения, при проведении статистического анализа нами не было обнаружено значимых изменений в структуре микрофлоры ВДП у обследованных из контрольной группы.

Рисунок 9. Сравнение микробиологического пейзажа микрофлоры ВДП у пациентов контрольной группы на момент начала исследования и через 3 месяца.

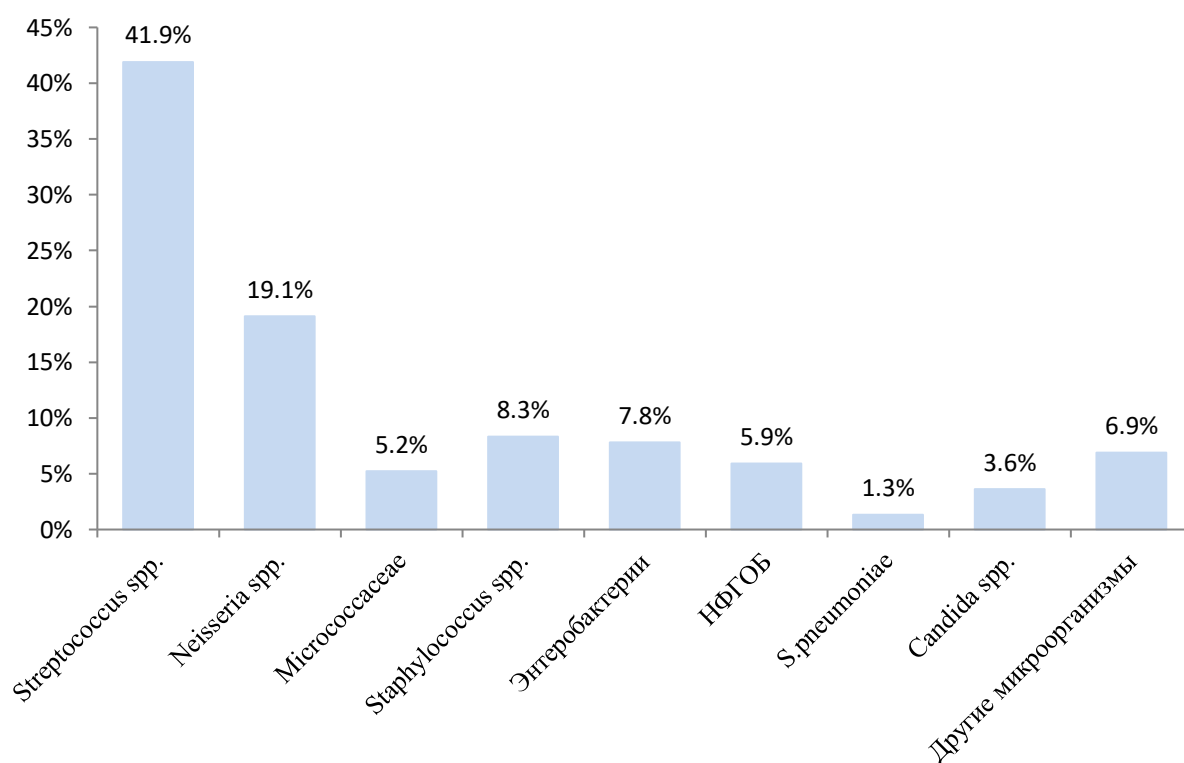


Через год после начала исследования у пациентов иммунизированной группы всего было выявлено 387 штаммов микроорганизмов, из них 162 из группы *Streptococcus spp.*, 5 штаммов *S. pneumoniae* (рисунок 10). Также было высеяно 74 штамма нейссерий. Из 32 выделенных штаммов *Staphylococcus spp.* было высеяно 20 штаммов золотистого стафилококка. Представителей семейства *Micrococcaceae* выявлено 20 штаммов, микроорганизмов порядка *Enterobacterales* – 30, также было выделено 23 штамма НФГОБ. Всего было выявлено 14 штаммов грибов рода *Candida*.

Таким образом, выявленная через 3 месяца тенденция снижения носительства пневмококка после использования ПКВ13 подтверждается. Спустя год с момента вакцинации, у пациентов иммунизированной группы выявлено статистически значимое снижение носительства пневмококка ($p=0,012$) по сравнению с началом исследования (рисунок 11).

На визите 3 отмечалось увеличение частоты выделения энтеробактерий в мазке с задней стенки глотки по сравнению с началом исследования. Несмотря на снижение их количества через год после иммунизации, однако, значения оставались более высокими, чем до введения препарата. Кроме того, обращает на себя внимание уменьшение частоты высева представителей *Streptococcus* spp. через 3 месяца после иммунизации, хотя через год их количество возросло до значений, близких к довакцинальным.

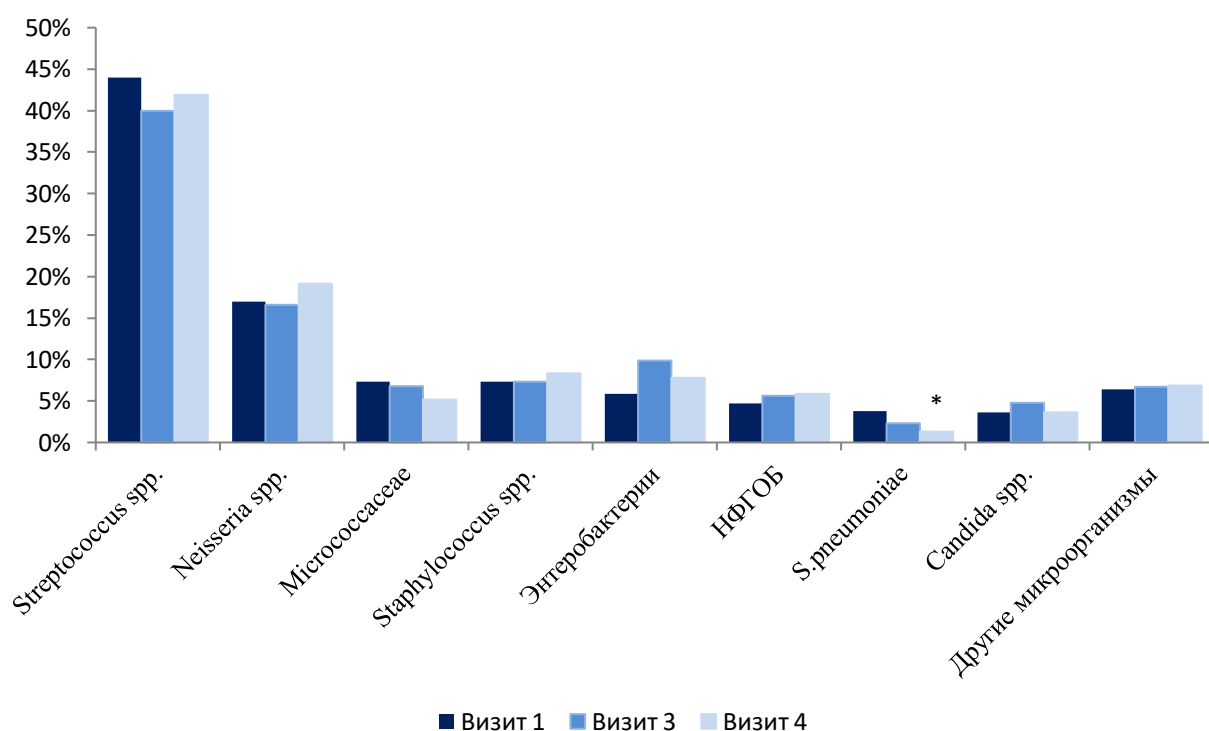
Рисунок 10. Микробиологический пейзаж микрофлоры ВДП у пациентов иммунизированной группы на визите 4.



Через 12 месяцев после начала исследования у пациентов контрольной группы были получены следующие результаты (рисунок 12). Всего было выявлено 426 штаммов микроорганизмов. При этом 186 штаммов – *Streptococcus* spp., представителей рода *Neisseria* – 73 штамма, 17 штаммов пневмококка. Также было высеяно 33 штамма *Staphylococcus* spp., из которых

20 – *S.aureus*. На долю НФГОБ пришлось 24 выделенных штамма, представителей порядка *Enterobacterales* выделено и идентифицировано 27 штаммов; микроорганизмов, относящихся к семейству *Micrococcaceae*, обнаружено 21 штамм. Среди грибковой флоры высеяно 17 штаммов *Candida* spp.

Рисунок 11. Сравнение микробиологического пейзажа микрофлоры ВДП у пациентов иммунизированной группы на момент начала исследования, через 3 месяца и 1 год.

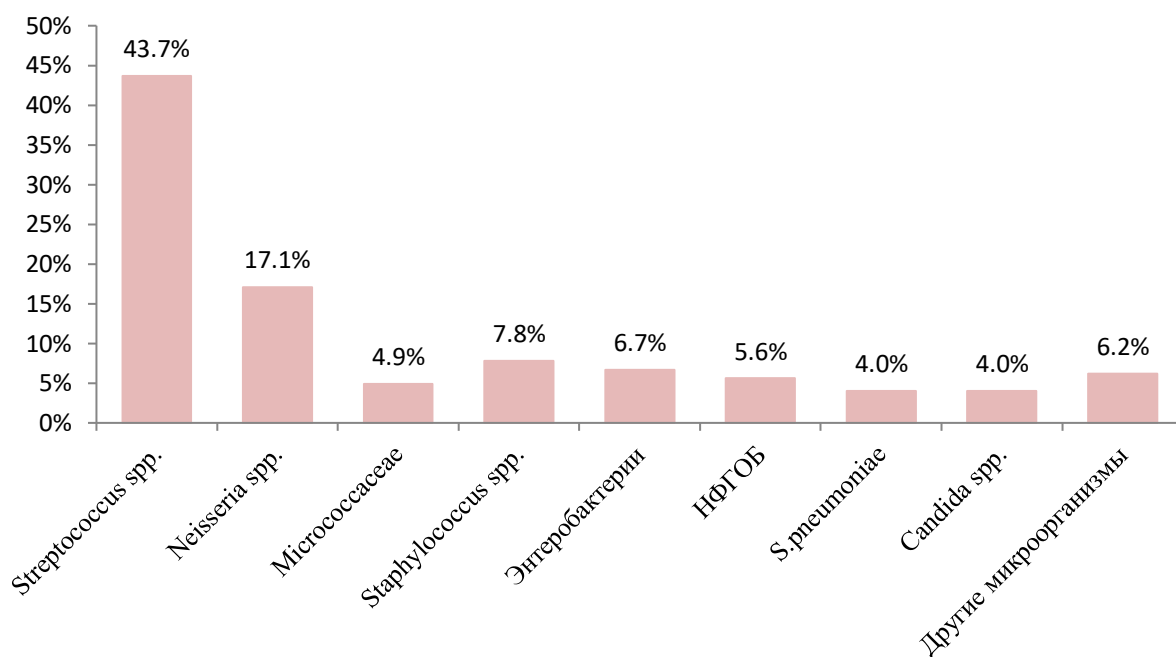


* – значение $p < 0,05$ по сравнению с визитом 1.

Таким образом, микробиологический пейзаж микрофлоры ВДП участников, не получивших дозу ПКВ13, не имел статистически значимых отличий на протяжении года ($p > 0,05$). У пациентов сохранялась высокая частота носительства пневмококка (рисунок 13). Также у обследованных из группы контроля не выявлено выраженных изменений частоты высева представителей порядка *Enterobacterales*, что наблюдалось у

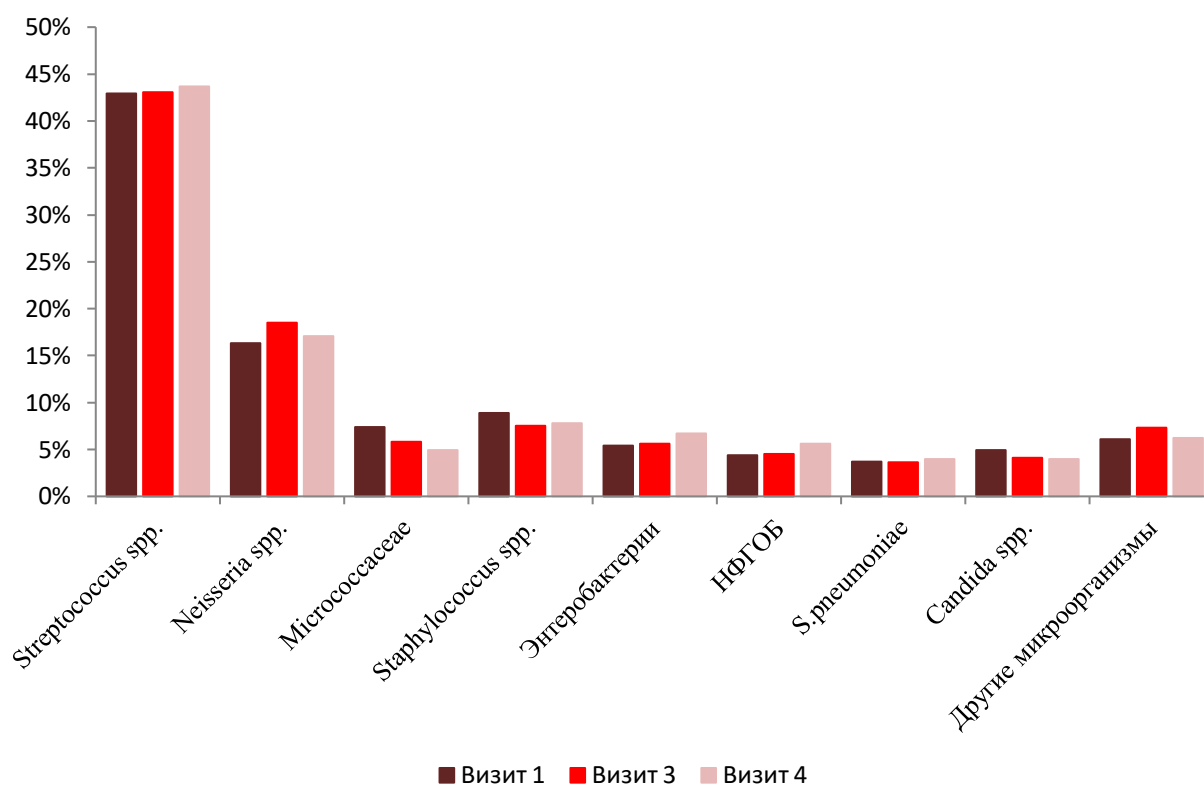
иммунизированных пациентов. Кроме того, у пациентов, не получивших вакцину, отмечалось умеренное снижение носительства микроорганизмов семейства *Micrococcaceae*.

Рисунок 12. Микробиологический пейзаж микрофлоры ВДП у пациентов контрольной группы на визите 4.



Обращает на себя внимание высокая частота колонизации ВДП энтеробактериями и пневмококком у ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, у 15,5% обследованных на визите 1 выявлено носительство *S.pneumoniae* на слизистых оболочках ВДП. Микроорганизмы порядка *Enterobacterales* были выделены у 21,0% участников на момент начала исследования. На наш взгляд, это может быть связано с дефектом мукозального иммунитета у ЛЖВ. В источниках литературы отмечается, что у ВИЧ-инфицированных наблюдается снижение уровня IgA и IgG в слюне (Сафиуллин А.И. и др., 2015).

Рисунок 13. Сравнение микробиологического пейзажа микрофлоры ВДП у пациентов контрольной группы на момент начала исследования, через 3 и 12 месяцев.



Некоторые энтеробактерии, в частности *K.pneumoniae*, и пневмококк образуют капсулу в организме человека. Одним из основных способов противодействия макроорганизма капсульным патогенам является продукция антител (Левинсон У., 2015). Иммуноглобулины связываются со структурами оболочки бактерии и способствуют их уничтожению макрофагами, нейтрофилами и/или системой комплемента. При нарушении мукозального иммунитета (например, при дефиците IgA и IgG на слизистых оболочках) снижается эффективность иммунного ответа против капсулообразующих микроорганизмов. В нашей работе не проводилось оценка состояния местного иммунитета слизистых оболочек у ЛЖВ, поэтому необходимо дальнейшее изучение данной проблемы.

Таким образом, микробиологическое исследование продемонстрировало высокий уровень колонизации энтеробактериями и

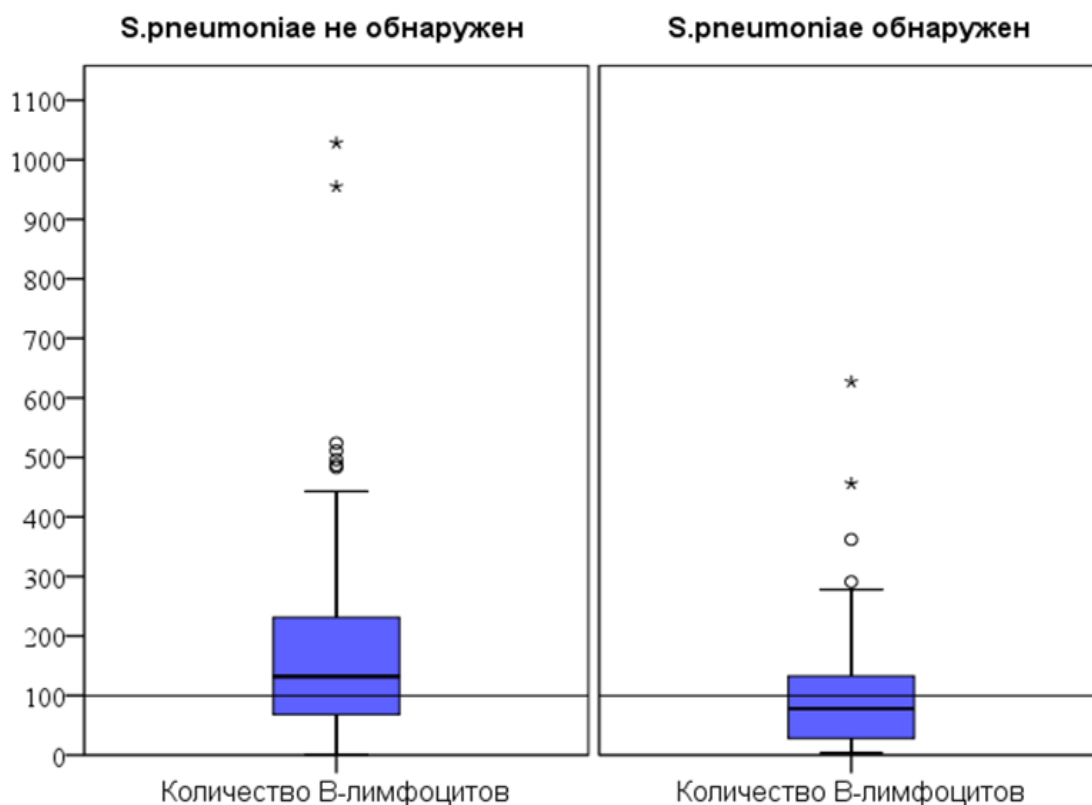
носительства пневмококка на слизистых оболочках ВДП у ВИЧ-положительных пациентов. При этом через 1 год после введения ПКВ13 снижается носительство *S.pneumoniae* ($p=0,012$), что уменьшает риск развития инвазивных и неинвазивных пневмококковых инфекций у ЛЖВ.

5.3. Взаимосвязь изменений в иммунограмме с носительством пневмококка у ВИЧ-инфицированных пациентов.

После получения результатов иммунологического и микробиологического обследований на визите 1, был проведен поиск взаимосвязи между уровнями различных популяций и субпопуляций лимфоцитов и носительством пневмококка у ВИЧ-инфицированных. Нами не было установлено корреляции между обнаружением *S.pneumoniae* в мазке с задней стенки глотки и количеством CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD45RO+ клеток в периферической крови.

Однако обнаружено, что из 31 пациента иммунизированной группы, имеющих сниженный уровень CD19+ лимфоцитов, пневмококк был высеян у 9. В тоже время из 69 участников с нормальным или повышенным количеством В-лимфоцитов патоген был выделен у 7 обследованных. Схожие данные были получены у пациентов контрольной группы. Дефицит CD19+ клеток выявлен у 35 участников, из которых 9 – носители пневмококка, а из 65 ЛЖВ, имеющих нормальный или повышенный уровень В-лимфоцитов, микроорганизм был идентифицирован у 6 (рисунок 14). При проведении статистической обработки обнаружено, что у ВИЧ-инфицированных больных со значением количества CD19+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл значительно увеличивается частота высева *S.pneumoniae* со слизистой оболочки задней стенки глотки ($p=0,003$).

Рисунок 14. Значение уровня В-лимфоцитов у ЛЖВ-носителей пневмококка.



Таким образом, ЛЖВ со значением CD19+ лимфоцитов ниже 100 кл/мкл статистически значимо чаще являются носителями пневмококка, по сравнению с ВИЧ-инфицированными, у которых выявлен нормальный или повышенный уровень В-клеток. При этом снижение количества данной популяции лимфоцитов само по себе может увеличивать риск развития бактериальных инфекций, приводить к развитию тяжелых форм заболеваний и ухудшать эффективность проводимой терапии.

5.4. Антибиотикорезистентность выделенных штаммов пневмококка и энтеробактерий.

Учитывая высокую роль представителей порядка *Enterobacterales* и *S.pneumoniae* в качестве возбудителей пневмонии, в исследовании

проводилось определение чувствительности к антибиотикам данных микроорганизмов.

На визите 1 у пациентов иммунизированной группы было выявлено 16 штаммов пневмококка, из которых 1 имел устойчивость к макролидам. На визите 3 было выявлено 8 штаммов возбудителя, а на визите 4 – 5 штаммов, которые были чувствительны ко всем антимикробным химиопрепаратам (рисунок 15).

У пациентов контрольной группы на визите 1 не было выявлено штаммов *S.pneumoniae*, резистентных к антибиотикам (рисунок 16). Однако на визитах 3 и 4 было обнаружено 1 и 2 штамма, соответственно, которые были устойчивы к антибактериальным лекарственным средствам из группы макролидов.

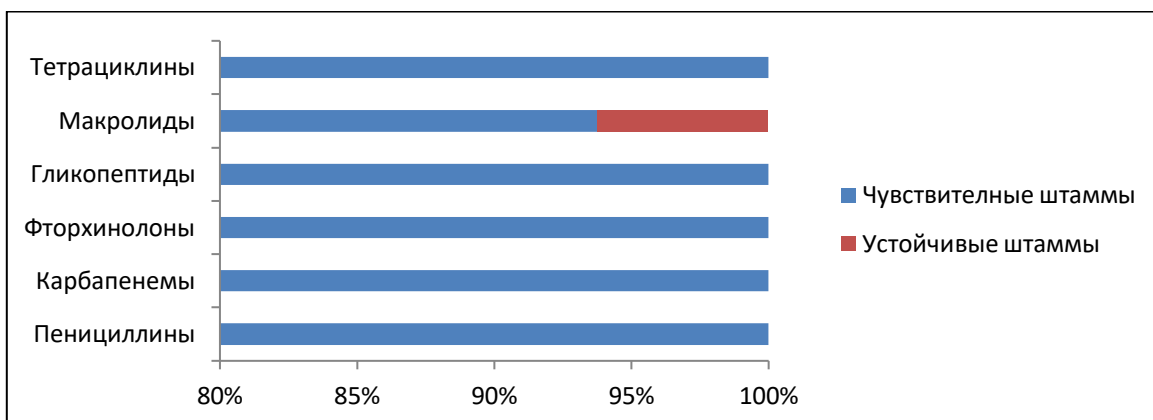
Отмечается тенденция роста антибиотикорезистентности штаммов *S.pneumoniae*, полученных от пациентов, не привитых ПКВ13. Однако учитывая малый размер выборки и небольшой период наблюдения, необходим дальнейший мониторинг за участниками исследования.

При изучении чувствительности штаммов энтеробактерий к антибиотикам у пациентов иммунизированной группы были получены следующие результаты (рисунок 17). Всего на визите 1 было выделено 25 штаммов энтеробактерий, из которых 3 имели чувствительность к пенициллинам; 18 – к защищенным пенициллинам, цефалоспорином и аминогликозидам; 24 – к карбапенемам; 13 к фторхинолонам; 4 – к тетрациклинам; 25 – к глицилциклинам.

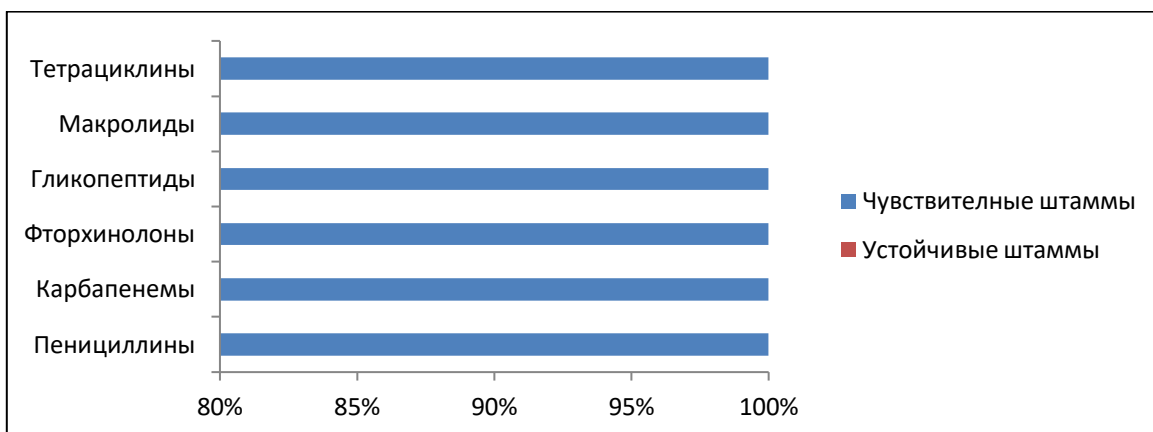
У пациентов, получивших дозу ПКВ13, на визите 3 отмечалось увеличение доли представителей порядка *Enterobacterales* до 35 штаммов. При этом не было выявлено выраженных изменений резистентности к антибактериальным препаратам. Так, 4 штамма имели чувствительность к пенициллинам; 27 – к защищенным пенициллинам и аминогликозидам; 26 – к цефалоспорином; 33 – к карбапенемам; 18 – к фторхинолонам; 6 – к тетрациклинам; 35 – к глицилциклинам.

Рисунок 15. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S.pneumoniae*, полученных от пациентов иммунизированной группы.

Визит 1.



Визит 3.



Визит 4.

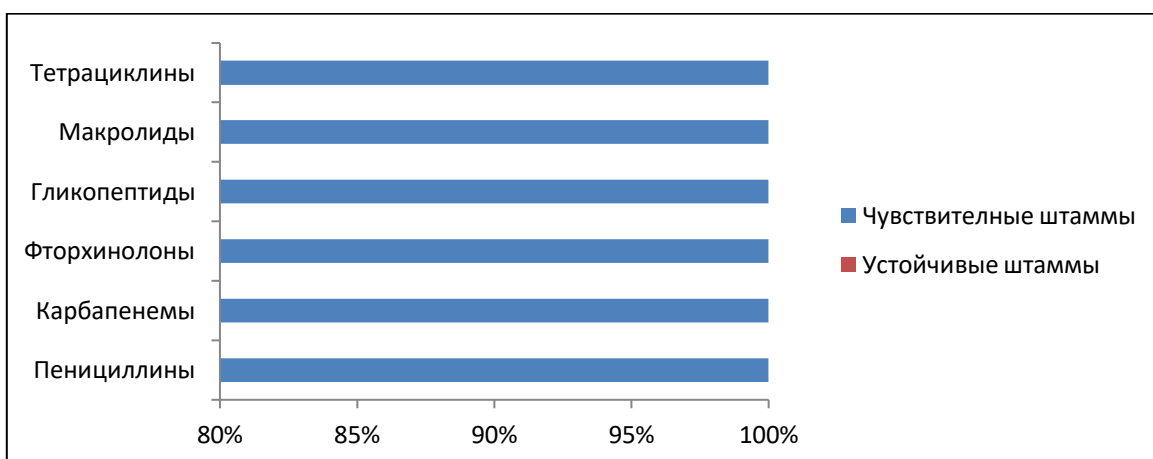
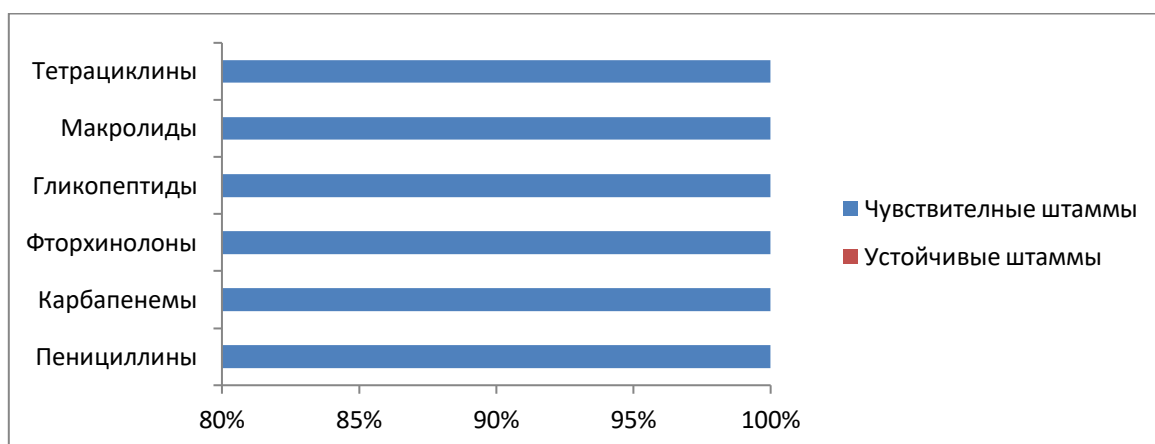
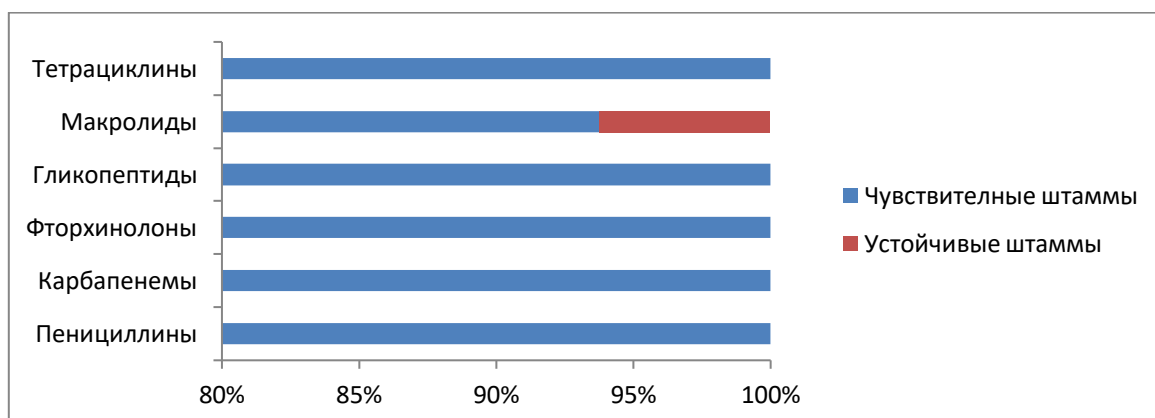


Рисунок 16. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S.pneumoniae*, полученных от пациентов контрольной группы.

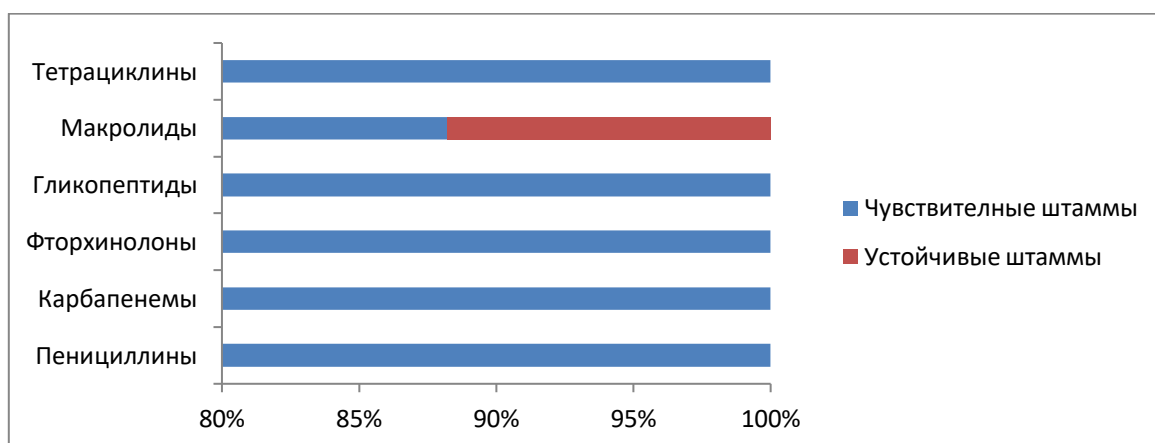
Визит 1.



Визит 3.



Визит 4.



Через год после проведения вакцинпрофилактики были получены следующие результаты. Всего было выделено 30 штаммов энтеробактерий.

Чувствительность к пенициллинам была выявлена у 3 штаммов, у 21 – к защищенным пенициллинам, а к аминогликозидам и цефалоспорином у 22. Ни один из выделенных микроорганизмов не имел резистентности к карбапенемам и глицилциклинам, к фторхинолонам были устойчивы 15 штаммов, к тетрациклинам – 25.

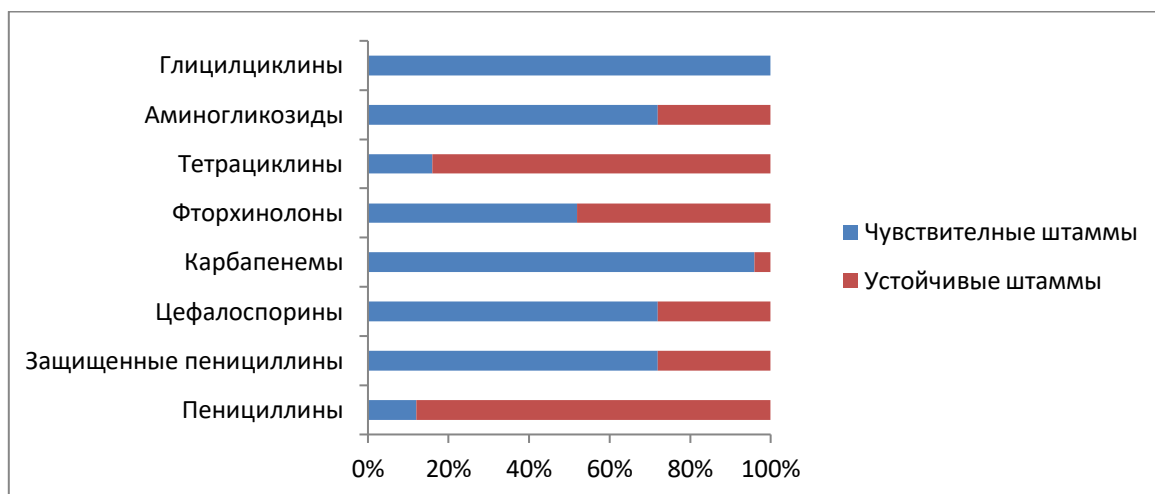
При изучении антибиотикорезистентности микроорганизмов, полученных от участников контрольной группы, было выявлено, что из 22 штаммов представителей порядка *Enterobacterales*, обнаруженных на визите 1, чувствительность к пенициллинам была зарегистрирована у 2 штаммов, к защищенным пенициллинам и цефалоспорином – у 16, а к аминогликозидам – у 17 штаммов (рисунок 18). Ни один из выделенных микроорганизмов не имел резистентности к карбапенемам и глицилциклинам, к фторхинолонам были устойчивы 9 штаммов, к тетрациклинам – 19.

На визите 3 было выделено и идентифицировано 25 штаммов энтеробактерий у представителей контрольной группы. Устойчивость к пенициллинам обнаружена у 23 штаммов, к защищенным пенициллинам у 7, а к амингликозидам и цефалоспорином у 8 штаммов. К карбапенемам были чувствительны 23, к тетрациклинам – 4, к фторхинолонам – 13 выделенных штаммов микроорганизмов. Штаммов, резистентных к глицилциклинам, выявлено не было.

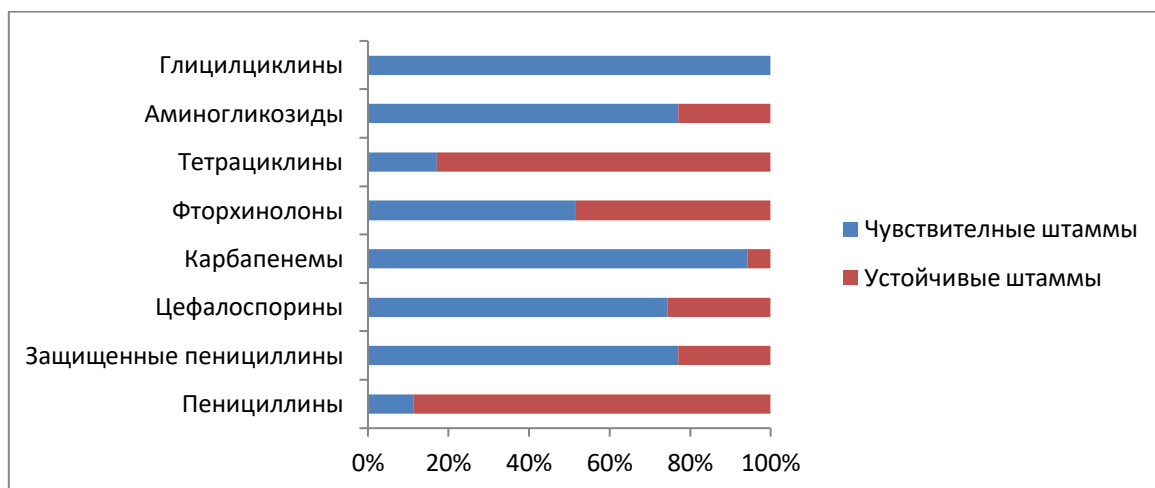
Через год после начала исследования у участников контрольной были получены следующие результаты. Всего было выделено 27 штаммов представителей порядка *Enterobacterales*. Чувствительность к антибиотикам из группы пенициллинов выявлена у 2 штаммов, к защищенным пенициллинам, аминогликозидам и цефалоспорином у 20 штаммов. К карбапенемам был устойчив 1 штамм микроорганизма, к тетрациклинам – 22, а к фторхинолонам – 14 штаммов. Штаммов энтеробактерий, резистентных к глицилциклинам, не было обнаружено.

Рисунок 17. Антибиотикорезистентность штаммов порядка *Enterobacterales*, полученных от участников иммунизированной группы.

Визит 1.



Визит 3.



Визит 4.

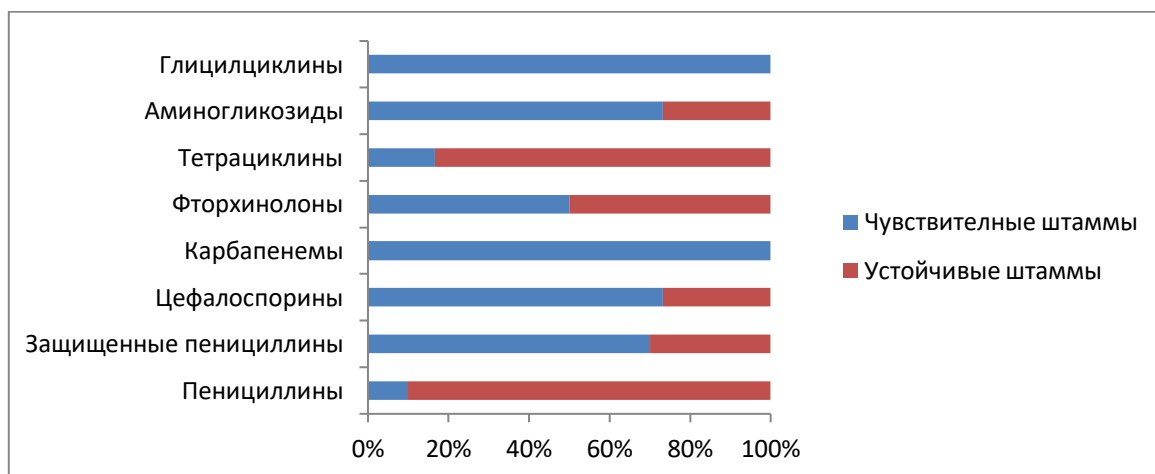
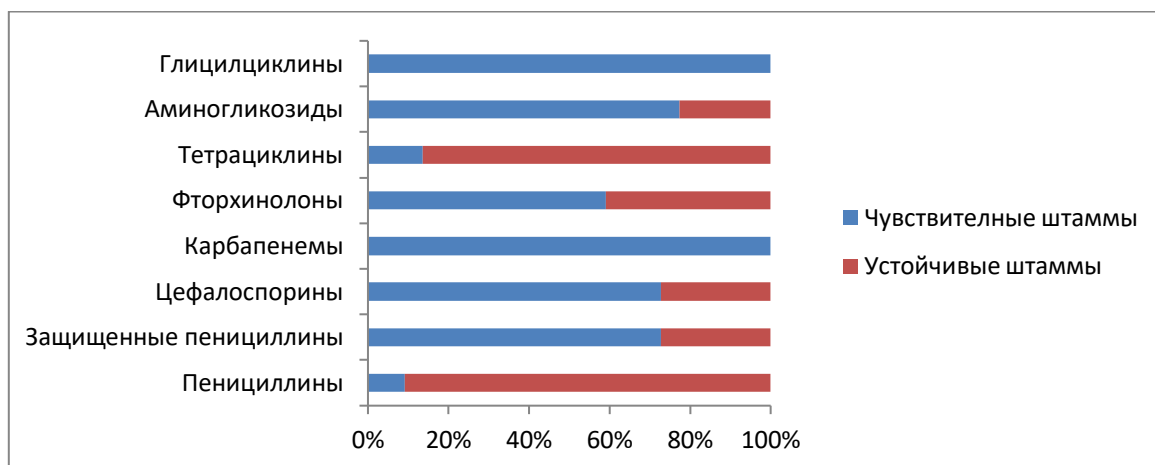
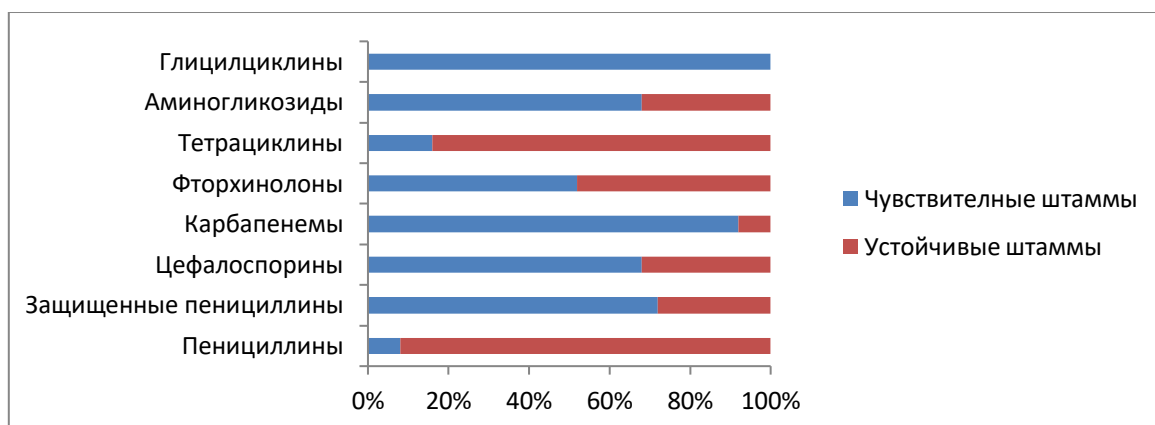


Рисунок 18. Антибиотикорезистентность штаммов порядка *Enterobacterales*, полученных от участников контрольной группы

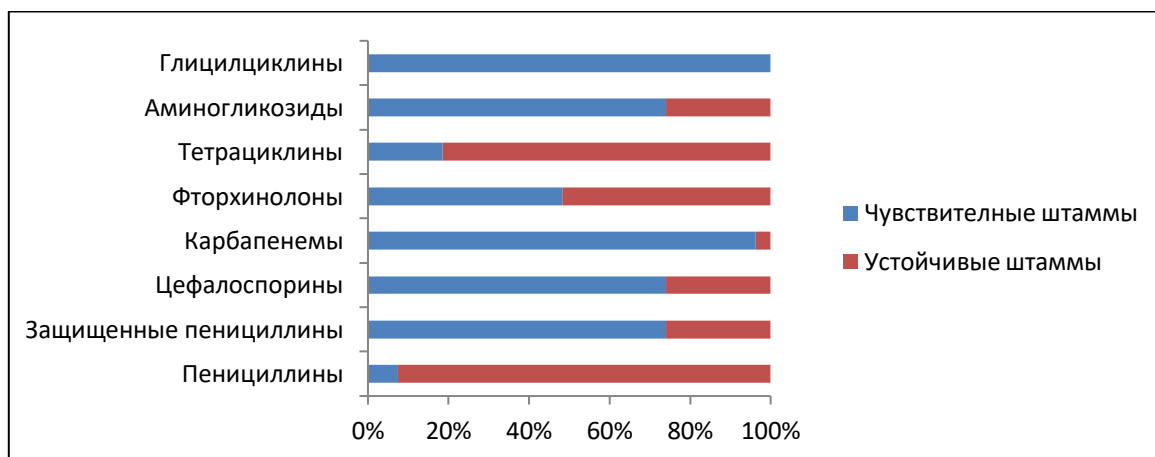
Визит 1.



Визит 3.



Визит 4.



Таким образом, большинство штаммов пневмококков, выявленных в исследовании, были чувствительны к основным антибактериальным лекарственным средствам.

Обращает на себя внимание высокий уровень резистентности энтеробактерий к антибиотикам из группы пенициллинов, тетрациклинов, фторхинолонов. При этом наибольшая чувствительность у представителей порядка *Enterobacterales* обнаружена к глицилциклинам и карбапенемам.

Наиболее часто применяемыми в клинической практике препаратами для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых энтеробактериями, являются аминогликозиды, защищенные пенициллины и цефалоспорины. Уровень резистентности к данным препаратам был в диапазоне 22,8-28,3%. При этом необходимо учитывать, что некоторые представители порядка *Enterobacterales*, имеют природную устойчивость к антимикробным лекарственным средствам. Например, штаммы *Klebsiella* spp. не имеют чувствительности к ампициллину, *Enterobacter cloacae* и *Enterobacter aerogenes* резистентны к цефалоспорином (EUCAST, 2016).

Глава 6. Способ подбора схема вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией.

В настоящее время для иммунокомпетентных больных применяется следующая схема иммунизации против пневмококка: 1 инъекция ПКВ13, через год введение ППВ23. Однако, иммунокомпрометированным больным (имеющим первичные или вторичные иммунодефицитные состояния) рекомендовано проведение вакцинации против пневмококка по ускоренной схеме: 1 доза ПКВ13, не ранее чем через 8 недель введение ППВ23. При этом для ЛЖВ иммунизация показана независимо от количества CD3+CD4+ лимфоцитов в периферической крови (Чучалин А.Г. и др., 2019).

Известно, что основным способом борьбы с внеклеточными патогенами, такими как пневмококк, является антителообразование (Левинсон У., 2015). В нашем исследовании выявлено снижение уровня В-лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулины, у одной трети ВИЧ-инфицированных. Так, из 200 участников у 66 выявлено значение уровня CD19+ клеток ниже нормальных.

В литературе отмечается, что возникновение дефицита гуморальных факторов приводит к ухудшению иммунного ответа на бактериальных возбудителей (Хаитов Р.М., 2016). Нами было обнаружено, что у больных со сниженным количеством В-клеток статистически значимо ($p=0,003$) увеличивается частота высева пневмококка с задней стенки глотки. Из 66 таких больных у 18 обнаружен микроорганизм, в то время как из 134 ЛЖВ с нормальным или повышенным значением CD19+ лимфоцитов *S.pneumoniae* выделен у 13.

Таким образом, учитывая полученные данные, нами был предложен новый способ подбора схемы вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от уровня В-лимфоцитов. При обнаружении снижения количества данной субпопуляции ниже 100 кл/мкл ВИЧ-инфицированным рекомендуется проведение

иммунизации против *S.pneumoniae* по ускоренной схеме: 1 доза ПКВ13, не ранее чем через 8 недель – введение ППВ23. У ЛЖВ с нормальным или повышенным содержанием В-клеток вакцина вводится по обычной схеме: 1 инъекция ПКВ13, через 12 месяцев больной получает 1 дозу ППВ23. На данный способ был получен патент на изобретение РФ № 2732214.

Такое разделение препятствует излишней антигенной нагрузке ВИЧ-инфицированных больных с нормальным содержанием В-лимфоцитов. Кроме того, при сокращении периода между введением вакцин возможно увеличение частоты нежелательных явлений на применяемый препарат.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы было сформировано 2 группы пациентов (1 – значение CD19+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл, 2 – более 100 кл/мкл), наблюдение за которыми осуществлялось в течение 14 месяцев.

При сравнении частоты возникновения пневмонии за период исследования не было обнаружено статистически значимых различий в группах, иммунизированных по ускоренной и обычной схеме ($p=0,690$). Среди 69 обследованных с нормальным или повышенным количеством В-лимфоцитов зарегистрирован 1 эпизод внебольничной пневмонии. У больных, вакцинопрофилактика которым проводилась по ускоренной схеме (31 участник), случаев заболевания выявлено не было.

В нашем исследовании частота возникновения нежелательных реакций у пациентов, иммунизированных по ускоренной схеме, по сравнению с пациентами, у которых вакцинация проводилась с интервалом в 1 год, была сопоставима. При этом побочные реакции носили как местный (покраснение и отек в месте инъекции, болезненность при введении препарата), так и системный характер (повышение температуры тела). Однако системных аллергических реакций (крапивница, анафилаксия, ангионевротический отек) зарегистрировано не было (таблица 31).

Таблица 31. Возникновение нежелательных явлений на использованные вакцины, среди участников, иммунизированных по ускоренной и обычной схеме.

Нежелательное явление	Группа, иммунизированная по ускоренной схеме (количество пациентов)		Группа, иммунизированная по обычной схеме (количество пациентов)	
	ПКВ13	ППВ23	ПКВ13	ППВ23
Покраснение в месте введения	2	3	4	6
Отек в месте инъекции	1	1	2	3
Болезненность при введении препарата	2	3	3	4
Зуд кожи в месте инъекции	1	0	2	1
Лихорадка	0	1	1	2

При оценке результатов иммунограммы на момент начала исследования были получены следующие результаты (таблица 31). В группе участников, иммунизированных по обычной схеме, снижение популяции Т-лимфоцитов обнаружены у 15,9% обследованных, Т-хелперов – у 49,3% участников, цитотоксических Т-лимфоцитов – у 1,5% больных. Повышенные значения для CD3+ клеток зарегистрированы у 13,0%, CD3+CD8+ у 29,0%, CD19+ у 4,4% пациентов. При этом не было выявлено ни одного участника со значениями выше референсных для популяции CD3+CD4+ клеток.

В группе обследованных, которым вакцинопрофилактика была проведена по ускоренной схеме, обнаружено снижение CD3+ лимфоцитов у 25,8%, CD3+CD4+ у 71,0%, CD3+CD8+ у 6,5% ВИЧ-инфицированных.

Повышенные значения были выявлены для Т-лимфоцитов (3,2%), цитотоксических лимфоцитов (12,9%).

Таблица 31. Значения количества клеток иммунной системы на момент начала исследования.

Клетки иммунной системы	Больные, иммунизированные по ускоренной схеме (абс.)			Больные, иммунизированные по обычной схеме (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+, абс.	877,00	1191,00	1551,00	1068,50	1353,00	1951,00
CD3+CD4+, абс.	183,00	340,00	520,00	302,50	511,00	673,50
CD3+CD8+, абс.	540,00	737,00	981,00	610,50	758,00	1328,00
CD19+, абс.	7,00	32,00	60,00	136,00	182,00	273,50

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

Результаты иммунологического обследования, полученные в обеих группах на момент окончания исследования, представлены в таблице 32. Среди участников с исходным нормальным значением В-лимфоцитов было обнаружено снижение CD3+ клеток у 2,9%, CD3+CD4+ у 39,1% ЛЖВ. При этом значение CD3+CD8+ и CD19+ клеток находились в пределах нормальных или повышенных значений. Было зарегистрировано повышение Т-лимфоцитов у 13,0%, субпопуляции цитотоксических Т-клеток у 31,9%, Т-хелперов и В-лимфоцитов у 1,5% обследованных.

Через год после введения ППВ23 у ВИЧ-инфицированных, вакцинированных по ускоренной схеме, отмечено уменьшение количества больных с дефицитом различных клеток иммунной системы. Так, снижение уровней популяции CD3+ клеток выявлено у 6,5%, CD3+CD4+ у 67,7%, CD19+ у 67,7% участников исследования; дефицит субпопуляции CD3+CD8+

лимфоцитов зарегистрирован не был. Повышенные значения выявлены только по содержанию цитотоксических Т-клеток у 12,9% больных.

Таблица 32. Значения количества клеток иммунной системы на момент окончания исследования.

Клетки иммунной системы	Больные, иммунизированные по ускоренной схеме (абс.)			Больные, иммунизированные по обычной схеме (абс.)		
	P25*	Me**	P75***	P25*	Me**	P75***
CD3+, абс.	1024,00	1458,00	1718,00	1214,00	1448,00	1951,50
CD3+CD4+, абс.	269,00	455,00	659,00	366,00	543,00	706,00
CD3+CD8+, абс.	776,00	905,00	1125,00	730,50	905,00	1325,00
CD19+, абс.	41,00	65,00	105,00	132,00	191,00	249,00

* P25 – 25-ый процентиль; ** Me – медиана; *** P75 – 75-ый процентиль

При этом увеличение популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови у обследованных групп было статистически значимо. Величина р-критерия в группе, иммунизированной с интервалом в 1 год, для CD3+ клеток составила 0,046, для CD3+CD4+ была 0,003, для CD3+CD8+ и CD19+ клеток – 0,010. В группе больных, вакцинированных по ускоренной схеме, также наблюдалось статистически значимое увеличение Т-лимфоцитов (p=0,0003), Т-хелперов (p<0,0001), цитотоксических Т-лимфоцитов (p=0,002), В-лимфоцитов ((p<0,0001).

В обеих группах отмечалось снижение носительства пневмококка. Из 69 больных, иммунизированных по стандартной схеме, микроорганизм был выделен у 7 ЛЖВ на визите 1. На момент окончания исследования выявлено только 2 штамма *S.pneumoniae*. Несмотря на снижение частоты обнаружения

патогена более чем в 3 раза, данная тенденция не имеет статистической значимости ($p=0,099$).

У пациентов, которым введение вакцин проводилось с интервалом в 8 недель, в начале исследования пневмококк был высеян у 8 обследованных. Через год после введения ППВ23 возбудитель был идентифицирован у 2 участников. Уменьшение частоты носителей в данной группе имеет статистическую значимость ($p=0,047$).

Таким образом, введение ПКВ13 и ППВ23 способствует снижению носительства пневмококка и вызывает хороший иммунный ответ у ВИЧ-инфицированных пациентов, о чем свидетельствует выраженное увеличение количества популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови. При этом как стандартная, так и ускоренная схема вакцинопрофилактики хорошо переносятся больными.

Заключение.

Проблема ВИЧ-инфекции в Российской Федерации не теряет своей актуальности. По данным федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом по состоянию на 31.12.2019 общее количество ВИЧ-инфицированных в России составляло 1 068 839 человек, из которых 94668 выявлены в 2019 г. Заболеваемость в России составляет 64,5 на 100 тыс. населения. Самарская область входит в список регионов, наиболее пораженных ВИЧ – 1486,8 заболевших на 100 тыс. населения (Роспотребнадзор, 2020).

Инфицирование вирусом приводит к поражению клеток иммунной системы (Т-хелперы, макрофаги, дендритные клетки), дефицит которых способствует развитию сопутствующих заболеваний. Например, отмечается высокий уровень возникновения болезней органов дыхания у ВИЧ-инфицированных больных. До 60% ЛЖВ страдают от болезней бронхо-легочной системы (Ватутин Н.Т. и др., 2016). При этом встречаются как заболевания неинфекционной природы (бронхиальная астма, ХОБЛ, ЛАГ, рак легкого и др.), так и инфекционного генеза (туберкулез, внебольничная пневмония, грибковые поражения легких и др.) (Мишин В.Ю. и др., 2017).

К основным факторам риска развития поражения органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией относят воздействие самого вируса на легочную ткань, а также вызванные им нарушения в иммунной системе, высокую частоту табакокурения, низкий ИМТ, ко-инфекция с возбудителем гепатита С (Fitzpatrick M.E. et al., 2018).

При изучении клинических данных участников исследования был выявлен высокий уровень сопутствующей патологии. Среди ВИЧ-инфицированных широко распространены болезни желудочно-кишечного тракта (токсическое поражение печени, хронический панкреатит, хронический холецистит) и органов дыхания (бронхиальная астма, ХОБЛ, хронический бронхит).

Кроме того, наиболее часто выявляются вторичные инфекционные заболевания, вызванные вирусами герпеса (рецидивирующий лабиальный и/или генитальный герпес, опоясывающий герпес, цитомегаловирусный ретинит, волосатая лейкоплакия языка), ко-инфекция с вирусом гепатита С.

Эффективная диагностика и раннее начало использования противовирусной терапии привели к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни ЛЖВ (Яковлев А.А. и др., 2015). У 30% участников продолжительность ВИЧ-инфекции была более 10 лет. При этом одним из проявлений заболевания является снижением массы тела. В нашем исследовании дефицит массы тела был обнаружен в зависимости от визита у 3,0-4,5% больных.

Обращает на себя внимания наличие факторов риска возникновения болезней респираторного тракта у ВИЧ-инфицированных пациентов. Выявлена высокая частота возникновения ОРВИ в популяции ЛЖВ – у 63,5% участников было зарегистрировано заболевание за год до начала исследования, из них 11,0% перенесли более 2 эпизодов в течение года. Также у 19,5% обследованных был выявлен туберкулез легких в анамнезе, а перенесенная внебольничная пневмония обнаружена 14,0% пациентов. Вместе с тем 2,0% обследованных трудились на вредных производствах, которые способствуют развитию профессиональных заболеваний бронхо-легочной системы.

Известно, что курение увеличивает риск развития болезней органов дыхания (Багишева Н.В. и др., 2017). В нашем исследовании было выявлено, что 50,0% ВИЧ-инфицированных является потребителями табака, при этом при подсчете ИКЧ и индекса «пачка-лет» обнаружено, что из них от 68,1% до 79,2% находятся в группе высокого риска по возникновению ХОБЛ и других болезней органов дыхания.

При изучении влияния иммунизации ПКВ13 на клинико-лабораторные показатели у ВИЧ-инфицированных больных были обнаружены следующие особенности. Введение вакцины приводит к статистически значимому

снижению частоты эпизодов ОРВИ у ЛЖВ ($p=0,0002$). При этом у больных группы контроля такой тенденции выявлено не было. Отмечается меньшая заболеваемость пневмонией в течение года у больных, получивших дозу вакцины ($p=0,035$). Так, 1 участник иммунизированной группы и 8 участников контрольной проходили лечение с диагнозом внебольничная пневмония.

У обследованных не было обнаружено статистически значимых изменений показателей общего анализа крови, уровня РНК ВИЧ в периферической крови после использования 13-валентной конъюгированной вакцины. Зарегистрировано снижение количества пациентов с определяемым количеством РНК ВИЧ в течение года, что подтверждает эффективность подобранной схемы терапии.

Результаты иммунологического обследования на момент начала исследования выявили следующие особенности. У ВИЧ-инфицированных больных с выраженным дефицитом Т-хелперов (менее 350 кл/мкл) наблюдается также снижение общего количества Т-лимфоцитов. На наш взгляд, это связано не только с количественным недостатком CD3+CD4+ клеток, но их функциональной нехваткой, что приводит к дисрегуляции иммунной системы и нарушениям во всех ее звеньях.

У участников исследования также отмечено повышение абсолютного количества цитотоксических Т-лимфоцитов. Однако среди пациентов, у которых уровень Т-хелперов менее 200 клеток в 1 мкл периферической крови, повышенные значения CD3+CD8+ клеток встречаются реже (10,3%), чем у ВИЧ-инфицированных с количеством CD3+CD4+ лимфоцитов в диапазоне 200-349 кл/мкл (21,4%), 350-499 кл/мкл (20,0%) и нормальным уровнем данной субпопуляции (27,4%). Выявленная тенденция может быть связана с тем, что выраженная недостаточность Т-хелперов приводит к более слабому иммунному ответу на антигены вируса.

На визите 1 было зарегистрировано снижение количества В-лимфоцитов у 33,0% ВИЧ-инфицированных. При этом нами не обнаружено

взаимосвязи между значениями уровня CD19+ клеток ниже нормы и изменениями количества других исследованных популяций и субпопуляций лимфоцитов. Учитывая, что основной функцией В-клеток является борьба с внеклеточными патогенами, дефицит данной популяции может приводить к снижению эффективности иммунного ответа на бактериальные патогены.

Анализ результатов иммунограммы у ЛЖВ после проведенной иммунизации выявил следующие особенности. Отмечено, что введение ПКВ13 приводит к стимуляции Т-клеточного звена иммунитета у обследованных. На момент начала исследования было выявлено 19 участников иммунизированной группы со сниженным количеством CD3+ клеток. Однако через 3 месяца после введения препарата недостаток данной популяции лимфоцитов был зарегистрирован у 10 обследованных, а через год после введения не обнаружено лиц с дефицитом CD3+ клеток. У пациентов контрольной группы на визите 1 обнаружено 22 участника со сниженным значением CD3+ лимфоцитов, на визите 3 снижение выявлено у 18 обследованных, на визите 4 – у 17 пациентов.

Также отмечена тенденция уменьшения количества больных с выраженным дефицитом Т-хелперов. До введения препарата количество CD3+CD4+ клеток менее 200 в 1 мкл крови в иммунизированной группе отмечалось у 19 обследованных, через 3 месяца после использования ПКВ13 было выявлено 14 таких пациентов, а через год их количество сократилось до 9. В контрольной группе на визитах 1 и 3 было обнаружено по 25 таких участников, а на визите 4 их число увеличилось до 26.

ВИЧ-инфицированных с уровнем CD3+CD4+ лимфоцитов в диапазоне 200-349 кл/мкл на визите 1 в иммунизированной группе было 20, через 3 месяца после введения вакцины их количество сократилось до 17, а через год возросло до 18 пациентов. Отсутствие явных изменений количества ЛЖВ обусловлено не слабым ответом на препарат, а переходом в эту когорту больных с исходно более низким количеством Т-хелперов.

В контрольной группе было зарегистрировано снижение количества пациентов с количеством CD3+CD4+ клеток 200-349 кл/мкл с 14 на визите 1 до 9 и 8 на визитах 3 и 4, соответственно. Эти изменения связаны, как с эффективностью применения антиретровирусной терапии, так и с уменьшением числа CD3+CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл у двух обследованных через год от начала исследования.

На момент начала исследования обнаружено 17 участников иммунизированной группы с уровнем CD3+CD4+ клеток от 350 до 499 кл/мкл. Через 3 месяца после введения препарата отмечалось увеличение количества больных до 21, через год – до 22. На визите 1 в контрольной группе был 21 такой участник, на визите 3 их число увеличилось до 22, а на визите 4 – до 25 лиц.

При этом наибольший прирост выявлен в иммунизированной группе среди участников с нормальным уровнем Т-хелперов. Если перед введением препарата было обнаружено 44 пациента, то через 3 месяца их число возросло до 47, а через год – до 51. В то время как в контрольной группе изначально таких больных было 40, к визиту 3 их число увеличилось до 44, а на 4 визите зарегистрирован 41 участник с нормальным уровнем CD3+CD4+ клеток.

Таким образом, введение ПКВ13 приводит к снижению количества ВИЧ-инфицированных пациентов с дефицитом субпопуляции Т-хелперов. Через 1 год после использования препарата число участников с выраженным дефицитом CD3+CD4+ клеток (менее 350 кл/мкл) сократилось с 39 на момент начала исследования до 31. В контрольной группе на визите 1 было также выявлено 39 таких больных, а на визите 4 их количество составило 34.

На момент начала исследования снижение количества цитотоксических Т-лимфоцитов было обнаружено у 2 ЛЖВ, получивших дозу ПКВ13, и у 1 обследованного из контрольной группы. При этом через 3 месяца их количество в обеих группах сократилось до 0 и не повышалось до конца периода наблюдения.

Проведенное исследование выявило, что введение ПКВ13 не вызывает выраженной стимуляции CD19+ клеток. На визите 1 дефицит популяции В-лимфоцитов выявлен у 31 обследованного из иммунизированной группы. Через 3 месяца количество таких пациентов возросло до 35, а через год их число уменьшилось до 30. Среди участников контрольной группы вначале исследование дефицит CD19+ клеток был зарегистрирован у 35 больных, на визите 3 – у 34, а на визите 4 – у 33 ЛЖВ.

При этом вакцинация 13-валентной конъюгированной вакциной вызывает статистически значимое увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов у пациентов с исходным дефицитом субпопуляции CD3+CD4+ клеток (менее 500 кл/мкл). Повышенные значения показателей сохраняется в течение года.

Однако, несмотря на выраженную стимуляцию Т-клеточного звена антигенами, входящими в состав ПКВ13, воспалительный процесс, вызванный введением препарата, не носит гиперергического характера. До начала исследования повышение популяции CD3+ клеток наблюдалось у 9 обследованных, через 3 месяца также у 9 пациентов, а через год – у 8 больных. Значение выше нормы для Т-хелперов было обнаружено только у одного ВИЧ-инфицированного на визите 3. Участников с количеством субпопуляции CD3+CD8+ лимфоцитов, превышающим референсные, до вакцинации и на визите 3 было выявлено по 24, а на визите 4 – 26 обследованных. Уровень CD19+ клеток более 500 кл/мкл на момент начала исследования был зарегистрирован у 3 больных, через 3 месяца их число сократилось до 2 и больше не изменялось.

Выявлено, что иммунизация ПКВ13 вызывает прирост клеток иммунологической памяти у ЛЖВ. Через 3 месяца после введения препарата определено статистически значимое увеличение количества CD45RO+ лимфоцитов по сравнению с исходными значениями у пациентов независимо от количества Т-хелперов. Выявленное повышение сохранялось на протяжении года. Таким образом, исследование количества клеток

иммунологической памяти в периферической крови у больных с ВИЧ-инфекцией может служить критерием оценки эффективности иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной.

У лиц старше 65 лет снижается эффективность иммунного ответа, что связано с недостаточной реактивностью организма. В наше исследование были включены 4 пациента данной возрастной группы, которым была введена вакцина. У обследованных не было выявлено статистически значимого увеличения количества исследованных популяций и субпопуляций лимфоцитов. Однако, учитывая небольшое количество участников, сложно сделать вывод о репрезентативности полученных результатов.

Основным этапом возникновения пневмонии является попадание условно-патогенных микроорганизмов из верхних дыхательных путей в легкие путем аспирации секрета ротоглотки во время сна (Синопальников А.И., Фесенко О.В., 2017). При этом в российских, так и в зарубежных исследованиях показана высокая роль *S.pneumoniae*, *K.pneumoniae*, *S.aures* как возбудителей пневмонии у ЛЖВ (Галкина-Лазарева Е.В., 2012; Сабитова Р.Я., 2012; Madeddu G. et al., 2010)

Результаты микробиологического исследования мазка с задней стенки глотки у ВИЧ-инфицированных больных демонстрируют высокий уровень носительства *S.pneumoniae*. Так, у 15,5% участников исследования был выделен и идентифицирован пневмококк. Кроме того, обращает на себя внимание высокая частота колонизации слизистой оболочки ВДП энтеробактериями (21,0%). Появление данных микроорганизмов, на наш взгляд, связано с нарушением мукозального иммунитета.

Представители порядка *Enterobacterales* и *S.pneumoniae* могут образовывать капсулу в организме человека, основной функцией которой является защита микроорганизма от фагоцитоза. Продукция антител к антигенам капсулы способствует облегчению захвата возбудителя микро- и макрофагами и его фагоцитозу (Левинсон У., 2015). Нарушения

мукозального иммунитета может приводить к уменьшению количества иммуноглобулинов, а, следовательно, и нарушению иммунного ответа против таких патогенов.

Полученные результаты микробиологического исследования подтверждают данные литературы о высоком уровне колонизации слизистых оболочек ВИЧ-инфицированных больных грибами рода *Candida*. На визите 1 из 200 обследованных микроорганизм был обнаружен на задней стенке глотки у 35 (17,5%) пациентов. При этом представители *Candida* spp. выявлялись как у пациентов с дефицитом Т-хелперов, так и с их нормальным значением.

Определение чувствительности *S.pneumoniae* к антибиотикам выявило следующие особенности. Выделенные штаммы пневмококка не были резистентны к лекарственным средствам из групп: пенициллины, гликопептиды, тетрациклины, фторхинолоны и карбапенемы. Определялась устойчивость к макролидам, однако, учитывая относительно небольшое количество исследованных штаммов, сложно сделать вывод об ее распространенности. В нашем исследовании за весь период наблюдения у 3 пациентов контрольной группы и 1 участника, получившего дозу ПКВ13, были выделены штаммы *S.pneumoniae*, резистентные к эритромицину.

Все выделенные штаммы представителей порядка *Enterobacteriales* были чувствительны только к одной группе антибактериальных лекарственных средств – глицилциклинам. Наибольший уровень устойчивости был выявлен для препаратов из группы пенициллинов (89,4-91,2%) и тетрациклинов (82,1-85,1%). При этом в течение года 44,7-50,9% выделенных микроорганизмов были резистентны к фторхинолонам. Наилучшие показатели были выявлены для препаратов из группы карбапенемов – уровень устойчивости выделенных штаммов варьировал от 1,8% до 6,7%. Для 3 групп препаратов количество резистентных штаммов имело близкие значения: 22,8-25,7% – для аминогликозидов, 22,8-28,3% – для цефалоспоринов и 25,0-28,1% - для защищенных пенициллинов.

Таким образом, зарегистрирован высокий уровень распространения пневмококка в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов. Обращает на себя внимание небольшой уровень штаммов, устойчивых к действию антибактериальных лекарственных средств, среди носителей *S.pneumoniae*. Кроме того, выявлена высокая роль грамотрицательной флоры как потенциальных возбудителей пневмонии у ЛЖВ. При этом представители порядка *Enterobacterales* устойчивы к большому количеству применяемых антибиотиков, что может затруднять подбор антибактериальных препаратов у ЛЖВ. Для эмпирической терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей лучше использовать защищенные пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины. До назначения препаратов необходимо проведение микробиологического обследования с определением антибиотикограммы.

В исследовании также было выявлено снижение носительства пневмококка после использования ПКВ13 у пациентов с ВИЧ-инфекцией. На визите 1 в иммунизированной группе *S.pneumoniae* был выделен у 16 обследованных. Уже через 3 месяца после введения препарата отмечено двукратное снижение числа пациентов, у которых микроорганизм был идентифицирован (8 участников), однако выявленная тенденция не имеет статистической значимости ($p=0,153$). Через год после вакцинации у 5 ЛЖВ патоген был высеян со слизистой оболочки задней стенки глотки, что статистически значимо ниже ($p=0,012$) по сравнению с результатами, полученными до введения ПКВ13.

У участников контрольной группы носительство возбудителя практически не изменялось в течение года. На визите 1 пневмококк был выделен у 15 обследованных, на визите 2 – у 16 больных, а на визите 3 – у 17.

Через 3 месяца после начала исследования у ВИЧ-инфицированных из иммунизированной группы отмечалось увеличение частоты высева энтеробактерий с задней стенки глотки. На наш взгляд это связано с освобождением экологической ниши, которую занимал *S.pneumoniae*.

Введение вакцины способствует образованию антител против 13 серотипов пневмококка, которые взаимодействуют с антигенами капсулы возбудителя, что приводит к его элиминации. Освободившееся место в биоценозе верхних дыхательных путей могут занимать другие капсульные микроорганизмы, в том числе представители порядка *Enterobacteriales*. По нашему мнению, именно снижение мукозального иммунитета и связанное с этим нарушение иммунного ответа на капсульные микроорганизмы в совокупности с освобождением экологической ниши, вызванное введением ПКВ13, приводят к увеличению частоты высева энтеробактерий через 3 месяца после проведения вакцинопрофилактики.

Возможно, применение препаратов, которые нормализуют иммунитет слизистых оболочек, например, бактериальных лизатов, будет приводить не только к нормализации мукозального иммунитета, но и снижать колонизацию капсульными микроорганизмами верхних дыхательных ЛЖВ. Однако в рамки нашего исследования не входило изучение влияния данной группы препаратов на факторы иммунной системы у ВИЧ-инфицированных взрослых.

При поиске взаимосвязи между иммунологическими показателями и колонизацией верхних дыхательных путей условно-патогенными микроорганизмами было обнаружено, что носительство пневмококка выявляется статистически значимо чаще у лиц со сниженным количеством В-лимфоцитов ($p=0,003$).

В настоящее время во всех источниках литературы подчеркивается необходимость вакцинации против пневмококка ВИЧ-инфицированных больных в наиболее короткие сроки (Брико Н.И. и др., 2019; Чучалин А.Г. и др., 2019). При этом интервал между введением ПКВ13 и ППВ23 должен составлять не менее 8 недель. Однако для пациентов, не входящих в группу иммунокомпрометированных, рекомендовано введение препаратов с интервалом в 1 год. Сокращение временного промежутка между введением вакцин повышает антигенную нагрузку на больных, а также может

увеличивать частоту возникновения нежелательных явлений при использовании иммунобиологических препаратов.

Учитывая полученные данные, был разработан новый способ подбора схемы вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от уровня CD19+ клеток. Так, для пациентов с количеством данной субпопуляции ниже нормальных значений (менее 100 кл/мкл) рекомендуется ускоренная схема иммунизация: введение 1 дозы ПКВ13 и не ранее, чем через 8 недель больной получает ППВ23. У ЛЖВ с нормальным или повышенным значением В-лимфоцитов используется ПКВ13, а через 1 год – ППВ23.

За время наблюдения за группами, получившими две пневмококковые вакцины, эпизод пневмонии был зарегистрирован у одного участника группы, иммунизированной по стандартной схеме. При этом среди участников исследования отмечалось выраженная клиническая эффективность применения препарата.

Таким образом, введение 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных взрослых способствует улучшению клинической симптоматики (снижение частоты эпизодов ОРВИ и пневмонии), приводит к образованию клеток иммунологической памяти независимо от исходного уровня Т-хелперов. Кроме того, введение ПКВ13 снижает носительство *S.pneumoniae* среди ЛЖВ.

Выводы.

1. У пациентов с ВИЧ-инфекцией выявлена высокая частота возникновения ОРВИ (63,5%), внебольничной пневмонии (14,0%) и туберкулеза (19,5%). При этом иммунизация 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной приводит к статистически значимому снижению количества эпизодов ОРВИ ($p=0,0002$) и внебольничной пневмонии ($p=0,035$) у обследованных пациентов в течение года.

2. Введение 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины стимулирует Т-клеточное звено иммунной системы ($CD3+$, $CD3+CD4+$, $CD3+CD8+$ лимфоциты периферической крови) у ЛЖВ с исходным значением Т-хелперов менее 500 клеток в 1 мкл крови. Кроме того, продемонстрировано увеличение количества клеток иммунологической памяти после введения ПКВ13 у ВИЧ-инфицированных взрослых.

3. Отмечается высокий уровень носительства пневмококка (15,5%), а также колонизация представителями порядка *Enterobacterales* (21,0%) слизистой оболочки задней стенки глотки у ВИЧ-инфицированных больных.

4. Через 1 год после вакцинации ПКВ13 происходит статистически значимое снижение носительства *S.pneumoniae* у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При этом происходит увеличение колонизации слизистых оболочек энтеробактериями.

5. Выявлена взаимосвязь между снижением количества В-лимфоцитов в периферической крови ниже нормальных значений и обнаружением пневмококка на слизистых оболочках верхних дыхательных путей.

6. На основании полученных результатов предложено изменение схемы вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у ЛЖВ. По ускоренной схеме (1 доза ПКВ13, не ранее, чем через 8 недель ППВ23) иммунизация проводится ВИЧ-инфицированным больным с дефицитом $CD19+$ клеток. Пациентам с нормальным количеством данной популяции лимфоцитов ППВ23 вводится через 1 год после использования ПКВ13.

Практические рекомендации.

1. Необходимо увеличивать применение вакцинации ПКВ13 среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Введение данного препарата снижает частоту распространения пневмококка, а также способствует снижению количества эпизодов пневмонии и ОРВИ у ЛЖВ.

2. Для оценки эффективности вакцинации против пневмококка и формирования групп риска возникновения инфекций, вызванных бактериальными возбудителями среди ЛЖВ, целесообразно определение уровня CD19+ клеток в периферической крови.

3. У ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо регулярное микробиологическое исследование мазка с задней стенки глотки с определением чувствительности к антиинфекционным препаратам.

4. Рекомендуется использовать в практической работе врачей пульмонологов и инфекционистов предложенный способ подбора схемы иммунизации против *S.pneumoniae* это повышает эффективность проведения профилактики пневмококковой инфекции у взрослых ВИЧ-инфицированных за счет уменьшения антигенной нагрузки на больных, а также снижает возможность развития нежелательных явлений, вызванных сокращением периода между введениями ПКВ13 и ППВ23.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Дальнейшее изучение клинических, гематологических, иммунологических и микробиологических показателей у пациентов с ВИЧ-инфекцией будет способствовать выявлению пациентов с факторами рисками возникновения пневмонии.

Разработка способов нормализации микробиологического состава ВДП, после проведенной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов, позволит повысить эффективность иммунизации.

Необходимо провести анализ эффективности вакцинации пневмококковыми вакцинами у взрослых ВИЧ-инфицированных больных, которые не получают антиретровирусную терапию.

Список сокращений

- АКДС – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
- АЛАТ – аланинаминотрансфераза
- АРТ – антиретровирусная терапия
- АСАТ – аспаратаминотрансфераза
- БЦЖ – бацилла Кальмета-Герена
- ВДП – верхние дыхательные пути
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИК – индекс курящего человека
- ИЛ – интерлейкин
- ИМТ – индекс массы тела
- ИРК – индивидуальная регистрационная карта
- ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
- ЛЖВ – лица, живущие с ВИЧ
- МХА – Мюллера-Хинтон агар
- МХА-П – агар Мюллера-Хинтон для микроорганизмов со сложными питательными потребностями
- НТМБ – нетуберкулезные микобактерии
- НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина
- ППВ – пневмококковая полисахаридная вакцина
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХИБ – *Haemophilus influenzae* тип b

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦМВ – цитомегаловирус

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

CCR – C-C chemokine receptor (англ. дословно – C-C-рецептор хемокина)

CD – cluster of differentiation (англ. дословно – кластер дифференцировки)

CXCR - C-X-C chemokine receptor (англ. дословно – C-X-C-рецептор хемокина)

Ig – Immunoglobulin (англ. дословно – иммуноглобулин)

MALDI-ToF – Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Fight (англ. дословно – матричноактивированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетным разделением)

MCH – mean concentration hemoglobin (англ. дословно – среднее содержание гемоглобина)

MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration (англ. дословно – средняя концентрация гемоглобина)

MCV – mean corpuscular volume (англ. дословно – средний объём эритроцита)

UNAIDS – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (англ. дословно – Объединённая программа Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД)

Библиографический список.

1. Амлаев, К. Р. Современные эпидемиологические, социально-экономические проблемы, ассоциированные с эпидемией ВИЧ-инфекции (освещение проблемы в СМИ) / К. Р. Амлаев, М. А. Ашихмина // Вестник Ставропольского государственного университета. – 2012. – № 78(1). – С. 171–177.
2. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе / Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова, В. В. Проворова [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 1. – С. 84–95.
3. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017» / Н. В. Иванчик, А. Н. Чагарян, М. В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – № 21(3). – С. 230–237.
4. Антонов, Н. С. Табакокурение – фактор риска бронхолегочных заболеваний / Н. С. Антонов, Г. М. Сахарова // Респираторная медицина: руководство / под ред А. Г. Чучалина. – Москва, 2017. – Т. 1 – С. 543–549.
5. Бабаджанова, Г. Ю. Генетика заболеваний легких / Г. Ю. Бабаджанова, Н. А. Дидковский // Респираторная медицина: руководство / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва, 2017. – Т. 1. – С. 38–48.
6. Беляков, Н.А. ВИЧ-инфекция: алгоритм постановки подробного клинического диагноза / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Ю.В. Степанова, О.Н. Леонова, Ю.В. Боева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т.10(1). – С.7-24.
7. Биологические свойства нового пептидного ингибитора слияния ВИЧ / В. А. Гасанов, А. Ф. Шевалье М. Н. Жмак [и др.] // Знание. – 2019. – № 5-1(69). – С. 56–64.

8. Бозоян, А. А. Особенности бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных / А. А. Бозоян, Л. В. Пузырева // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – № 2. – С. 28–32.
9. Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в Российской Федерации: социальные и фармакоэкономические аспекты / А. В. Рудакова, Н. И. Брико, Ю. В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – № 10(3). – С. 11–22.
10. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции / Н. И. Брико, И. В. Фельдблюм, А. В. Бикмиева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 1-2. – С. 37–43.
11. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. И. Брико [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 200–211.
12. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. В. Зверева, Р. М. Хаитова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 640 с.
13. Вирусные инфекции дыхательных путей / Л. В. Колобухина // Респираторная медицина: руководство / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва, 2017. – Т. 2. – С. 13–28.
14. ВИЧ 2014/15 / под ред. К. Хоффмана, Ю. К. Рокштро. – Германия: Medizin Fokus Verlag, 2014. – 924 с.
15. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: особенности течения и эффективность лечения (Обзор литературы) / О. Г. Комиссарова, Р. Ю. Абдуллаев, Л. Н. Герасимов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 8(163). – С. 41–46.
16. ВИЧ-инфекция / В. В. Покровский, Н. Н. Ладная, Е. В. Соколова [и др.] // Информационный бюллетень. – Москва, 2019. – № 44. – URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/01/Byulleten-44-VICH-infektsiya-2019-g.pdf> (дата обращения: 23.04.2020).

17. Вишневский, Б. И. Вирулентность *Mycobacterium bovis*-BCG (обзор литературы) / Б. И. Вишневский // Медицинский альянс. – 2018. – № 2. – С. 18–22.
18. Галкина-Лазарева, Е. В. Эффективность профилактики пневмококковых инфекций у иммунокомпрометированных больных / Е. В. Галкина-Лазарева // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 12–17.
19. Геращенко, С. М. Обзор моделей состояния иммунной системы при ВИЧ-инфекции / С. М. Геращенко, В. В. Карнаухов // Вестник Пензенского государственного университета. – 2018. – № 4(24). – С. 52–56.
20. Гирина, А. А. Пневмококковая инфекция: эпидемиология и современные возможности иммунопрофилактики у детей / А. А. Гирина, А. Л. Заплатников // Научный медицинский вестник Югры. – 2016. – № 2(10). – С. 13–18.
21. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – Москва: Практика, 1999. – 459 с.
22. Голубовская, О. А. Вакцинопрофилактика групп риска. Выбор обоснован / О. А. Голубовская, О. А. Подолук // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. – № 3(10). – С. 118–124.
23. Горячева, О. Г. ВИЧ-ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы / О. Г. Горячева, Н. А. Козиолова, Н. А. Терехина // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 24(11). – С. 148–154.
24. ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа // Техэксперт. Электронный фонд: правовой и нормативно-технической документации [сайт]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200072566> (дата обращения: 23.09.2020).

25. Диагностика и клиника диссеминированных поражений легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией (обзор) / А. В. Мишина, В. Ю. Мишин, А. Э. Эргешов [и др.] // Поликлиника. – 2019. – № 2-S14. – С. 13–21.
26. Заболеваемость внелегочным туберкулезом и ВИЧ-инфекция / Е. В. Кульчавеня, И. И. Жукова, Т. В. Алексеева [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2016. – № 4. – С. 29–37.
27. Зверев, С. Я. Вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и профилактики ВИЧ-инфекции в Прикамье: методические рекомендации / С. Я. Зверев, Э. С. Иванова, П. М. Лузин. – Пермь: ГКУЗ КПЦ СПИД и ИЗ, 2014. – 59 с.
28. Зверева, Н. Н. Иммунопрофилактика инфекционных болезней: показания, вакцины, схемы введения / Н. Н. Зверева // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 247–254.
29. Зими́на, В. Н. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика / В. Н. Зими́на, А. В. Астафьев // Пульмонология. – 2016. – № 26(4). – С. 488–497.
30. Зими́на, В. Н. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых. Руководство / В. Н. Зими́на, В. А. Кошечкин, А. В. Кравченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 224 с.
31. Игнатова, Г. Л. Профилактика инфекций дыхательных путей / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов // Поликлиника. – 2016. – № 4-2. – С. 17–21.
32. Индивидуальная защита и популяционный эффект – две стороны одной медали / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов, М. П. Костинов [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 15. – С. 102–109.

33. Информационный бюллетень – Глобальная статистика по ВИЧ. – Текст: электронный // ЮНЭЙДС [сайт]. – URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (дата обращения: 23.09.2020).
34. Кетлинский, С. А. Гуморальный иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию и нарушение функции В-лимфоцитов / С. А. Кетлинский // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 183–188.
35. Клинические особенности течения внебольничных пневмоний, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, у ВИЧ-инфицированных пациентов / В. В. Николенко, Н. Н. Воробьева, А. В. Николенко [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 5. – С. 9–14.
36. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2015-02. Утверждены на расширенном совещании межрегиональной организации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии 23.05.2014. 161 с.
37. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2017. – 65 с. – URL: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh/> (дата обращения: 23.09.2020). – Текст: электронный.
38. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Т. Н. Трофимова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – № 8(3). – С. 9–25.
39. 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 [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – № 2. – С. 130–132.

40. Копылов, Е. Д. Сравнительная фармакологическая характеристика антиретровирусных препаратов / Е. Д. Копылов, Д. А. Качанов, Г. Я. Лапкина // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. Материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2019. – С. 604–610.
41. Корнишева, В. Г. Микозы при ВИЧ-инфекции / В. Г. Корнишева, Е. Ю. Могилева // Проблемы медицинской микологии. – 2013. – № 4. – С. 10–19.
42. Костинов, А. М. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста / А. М. Костинов, М. П. Костинов // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 284–294.
43. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. – 2-е издание доп. и перераб. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 244 с.
44. Котлова, К. Д. Генерализованный криптококкоз у пациента с ВИЧ-инфекцией. Описание случая и обзор литературы / К. Д. Котлова, О. И. Фролова, А. Р. Проценко // Аллея науки. – 2019. – Т. 1, № 3(30). – С. 150–159.
45. Красильникова, И. В. История возникновения проблемы ВИЧ / СПИДа / И. В. Красильникова, М. В. Пешикова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 2, № 2(21). – С. 39–41.
46. Кульчавеня, Е. В. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью / Е. В. Кульчавеня, М. М. Мерганов, Ф. Р. Шарипов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 37–43.

47. Лабораторная диагностика микобактериозов / А. В. Лямин, А. В. Жестков, Д. Д. Исмагуллин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, вып. 1. – С. 29–35.
48. Лебедева, Н. Н. Индикаторы раннего предупреждения лекарственной устойчивости ВИЧ и их оценка в некоторых регионах России / Н. Н. Лебедева, С. Я. Зверев, В. В. Кулагин, Н. В. Курина и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т.10, №4. – С.67-75.
49. Левинсон, У. Медицинская микробиология, иммунология / У. Левинсон; пер. с англ. ; под ред. доктора мед. наук, проф. В. Б. Белобородова. – Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2015. – 1184 с.
50. Лунченков, Н. Ю. Эпидемиологический анализ путей передачи ВИЧ-инфекции / Н. Ю. Лунченков // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 2(33). – С. 46–48.
51. Макаров, П. В. Ко-инфекция туберкулеза и ВИЧ: обзор литературы / П. В. Макаров // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. – Т. 17, вып 1. – С. 37–41.
52. Макеева, А. В. Патогенетические механизмы торможения жизненного цикла ВИЧ / А. В. Макеева, А. И. Хасанова // Colloquium-journal. – 2019. – № 1-1(25). – С. 40–42.
53. Матиевская, Н. В. Клинико-иммунологические и эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в зависимости от тропизма ВИЧ-1 / Н. В. Матиевская, Д. Е. Киреев, М. Ю. Дмитриюкова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 52–53.
54. Матиевская, Н. В. Методы определения тропизма ВИЧ-1: современное состояние вопроса / Н. В. Матиевская, Д. Е. Киреев, И. О. Токунова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 26–38.
55. Медико-социальные особенности «старения» эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / С. И. Дворак, Л. Н. Крыга, Т. Н. Виноградова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 82–89.

56. Микобактериозы легких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы) / А. И. Анисимова, М. В. Павлова, Л. И. Арчакова [и др.] // Медицинский альянс. – 2020. – № 8(1). – С. 25–31.
57. Мишин, В. Ю. Заболевания легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией / В. Ю. Мишин, А. Д. Протасов, А. В. Жестков // Респираторная медицина: руководство / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва, 2017. – Т. 3 – С. 251–263.
58. Москвичева, М. Г. Анализ иммунологической эффективности вакцинации АКДС и заболеваемости дифтерией, коклюшем и столбняком у детей на территории Российской Федерации / М. Г. Москвичева, Е. А. Попов, О. Н. Злакоманова // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2017. – № 1. – С. 57–63.
59. МУ 4.2.2039-05 Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. – Текст: электронный // Техэксперт. Электронный фонд: правовой и нормативно–технической документации [сайт]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200044664> (дата обращения: 23.09.2020).
60. Муравьев, А. А. Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae* на территории Российской Федерации / А. А. Муравьев, Р. С. Козлов, Н. Н. Лебедева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – № 19(3). – С. 200–206.
61. Наркомания, ВИЧ, туберкулез. Особенности мультиморбидности в современных условиях / Е. А. Бородулина, И. Л. Цыганков, Б. Е. Бородулин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – № 7(4). – С. 18–21.
62. Носительство *Streptococcus pneumoniae* среди организованных детей города Смоленска / Л. П. Жаркова, О. И. Кречикова, А. Н. Чагарян [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – № 22(2). – С. 149–153.

63. Оппортунистические инфекции небактериальной природы как причина летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Часть II. Микозы / И. Б. Акинфиев, Д. Н. Кубрак, И. П. Балмасова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 17–27.
64. Оптимизация стартовой эмпирической антибактериальной терапии у больных ВИЧ-инфекцией – пациентов специализированного стационара / С. И. Дворак, Д. А. Гусев, Т. Н. Суборова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – № 11(2). – С. 97–106.
65. Особенности течения пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н. Т. Ватутин, В. С. Колесников, А. А. Тараторина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 1(27). – С. 71–76.
66. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции в современных условиях (на примере Самарской области) / О. В. Борисова, О. В. Агафонова, Е. П. Еременко [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2017. – № 2(6). – С. 10–14.
67. Острый эпиглоттит у мальчика 3 лет (клиническое наблюдение) / О. И. Лекомцева, Т. А. Бриткова, Н. А. Кравцова [и др.] // Детские инфекции. – 2016. – № 3. – С. 69–71.
68. Оценка иммуногенности противогриппозной вакцины у серонегативных к гриппу больных ВИЧ-инфекцией / Р. Г. Яппаров, Д. А. Лиознов, Е. Ю. Карнаухова [и др.] // Терапия. – 2018. – № 2(20). – С. 83–88.
69. Патология легких при ВИЧ-инфекции (Обзор литературы) / Н. В. Климова, А. А. Гаус, И. Л. Шурыгина [и др.] // Вестник СурГУ. – 2013. – Т 1, № 15. – С. 10–15.
70. Пахомов, Д. В. Иммунопрофилактика в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с бронхолегочной патологией / Д. В. Пахомов, К. В. Машилов, А. М. Костинова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – № 3. – С. 80–87.

71. Персонализированный подход к лечению пациента с ВИЧ-инфекцией / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Е. В. Степанова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – № 3. – С. 7–34.
72. Пневмококковая инфекция. – Текст: электронный // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – URL: <https://www.who.int/immunization/diseases/pneumococcal/ru/> (дата обращения: 23.09.2020).
73. Пневмококковые инфекции: современное состояние заболеваемости и вакцинопрофилактики / Н. Ф. Никитюк, Т. И. Немировская, И. Ю. Обухов [и др.] // Биопрепараты. – 2014. – Т. 2, № 50. – С. 4–12.
74. Покровский, В. В. Клиническое течение ВИЧ-инфекции / В. В. Покровский, А. В. Покровская // Лекции по ВИЧ-инфекции / под ред. В. В. Покровского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 848 с.
75. Поражение дыхательной и нервной систем Streptococcus pneumoniae у ВИЧ-позитивных пациентов / В. В. Николенко, Н. Н. Воробьева, Л. М. Наумова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 4. – С. 23–27.
76. Поражение органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов / Е. А. Иоанниди, О. А. Чернявская, И. В. Макарова [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2010. – Т. 2, № 34. – С. 113–119.
77. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 17.03.2006 №166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения N 61 "Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». – Текст: электронный // Консультант плюс [сайт]. – URL: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=59648&dst=1000000001%2C0#05614397813899494> (дата обращения: 23.09.2020).

78. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 N 125н (ред. от 24.04.2019). Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. – Текст: электронный // Техэксперт. Электронный фонд: правовой и нормативно–технической документации [сайт]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/499086215> (дата обращения: 23.09.2020).
79. Прокофьева, М. М. Терапия ВИЧ-инфекции: методы и перспективы / М. М. Прокофьева, С. Н. Кочетков, В. С. Прасолов // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2016. – Т. 8, № 4(31). – С. 26–36.
80. Пузырёва, Л. В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор) / Л. В. Пузырёва, А. Д. Сафонов, А. В. Мордык // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 17–25.
81. Рассохин, В. В. Злокачественные опухоли при ВИЧ-инфекции. Локализация, профилактика, лечение. Часть 2 / В. В. Рассохин, А. В. Некрасова, Н. А. Беляков // ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – № 9(2). – С. 16–26.
82. Респираторные симптомы и факторы риска возникновения болезней органов дыхания среди взрослого населения Республики Саха (Якутия) в зависимости от медико-экономического районирования / Е. П. Борисова, Е. С. Кылбанова, А. Н. Аргунова [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/pdf/2019/5/29211.pdf> (дата обращения: 23.09.2020).
83. Роль фетоплацентарных белков в регуляции продукции интрелейкина-2 наивными Т-клетками и Т-клетками памяти / С. А. Заморина, Л. С. Литвинова, К. А. Юрова [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2017. – № 1. – С. 104–111.
84. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. – Москва: Группа МДВ, 2018. – 304 с.

85. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций / под ред. А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой. – Москва: Бином, 2012. – Кн. II. – 1152 с.
86. Сабитова, Р. Я. Изменения иммунограммы и особенности клинических проявлений при тяжелой внебольничной пневмонии у ВИЧ-инфицированных / Р. Я. Сабитова // Практическая медицина. – 2012. – Т. 6, № 61. – С. 43–46.
87. Симбирцев, А. С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ / А. С. Симбирцев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 22–35.
88. Синопальников, А. И. Внебольничная пневмония у взрослых / А. И. Синопальников, О. В. Фесенко // Респираторная медицина: руководство / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва, 2017. – Т. 2. – С. 29–66.
89. Системный анализ патогенеза ВИЧ-инфекции / В. А. Черешнев, С. И. Бажан, Б. А. Бахметьев [и др.] // Успехи современной биологии. – 2012. – Т. 132, № 2. – С. 115–140.
90. Случай церебрального криптококкоза на фоне сочетанной патологии без ВИЧ-инфекции / О. В. Козловская, Г. Н. Шестакова, Н. Н. Камка [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 6. – С. 779–784.
91. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г. / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 2019. – URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf> (дата обращения: 23.09.2020). – Текст: электронный.
92. Таточенко, В. К. Иммунопрофилактика-2018: справочник / В. К. Таточенко, Н. А. Озерецковский. – Москва: Богрес, 2018. – 272 с.

93. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире / Л. С. Намазова-Баранова, М. В. Федосеенко, Е. А. Вишнёва [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 58–74.
94. Тулегенова, Л. М. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции (Превенар 13) / Л. М. Тулегенова // Медицинский журнал западного Казахстана. – 2016. – Т. 2, № 50. – С. 79–85.
95. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А. Г. Чучалин, Н. И. Брико, С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2019. – № 29(1). – С. 19–34.
96. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
97. Хаитов, Р. М. Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.
98. Хаитов, Р. М. СПИД / Р. М. Хаитов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 496 с.
99. Характеристика поствакцинального пневмококкового иммунитета у ВИЧ-позитивных пациентов через 2 года после иммунизации / В. В. Николенко, И. В. Фельдблюм, Н. Н. Воробьева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 4. – С. 27–31.
100. Харит, С. М. Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции / С. М. Харит, Л. М. Перова // Медицинский совет. – 2015. – № 15. – С. 64–67.
101. Хасанова, Г. Р. Варианты течения и прогрессирования ВИЧ-инфекции / Г. Р. Хасанова, Л. Б. Акчурина, В. А. Анохин // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 72–77.

102. Хасанова, Г. Р. К вопросу о патогенезе ВИЧ -инфекции: роль активации иммунной системы в прогрессировании заболевания / Г. Р. Хасанова, И. Г. Мустафин, В. А. Анохин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 47–51.
103. Чернявская, О. А. Некоторые аспекты лекарственной терапии больных ВИЧ-инфекцией / О. А. Чернявская // Лекарственный вестник. – 2015. – Т. 9, № 3(59). – С. 8–16.
104. Шалдина, М. В. Антитретовирусная терапия как основной метод лечения ВИЧ-инфекции / М. В. Шалдина, И. А. Пирогова // Вестник молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2017. – Т. 2, № 4(19). – С. 71–74.
105. Шахгильдян, В. И. Иггибиторы интегразы ВИЧ – основа эффективной и безопасной антитретовирусной терапии / В. И. Шахгильдян // Медицинский совет. – 2017. – № 4. – С. 52–62.
106. Экспертные правила EUCAST Версия 3.1 Природная резистентность и редкие фенотипы. Таблицы. – 2016. – 11 с. – URL: <http://www.antibiotic.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucast-expert-rules-intrinsic-resistance-and-exceptional-phenotypes-3.1-rus.pdf> (дата обращения: 23.09.2020). – Текст : электронный.
107. Эпидемиологические параллели внебольничных пневмоний, гриппа и ОРВИ в г. Москве / Т. С. Салтыкова, Б. А. Жигарловский, Н. И. Брико [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 6–12.
108. Яковлев, А. А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антитретовирусную терапию / А. А. Яковлев, В. Б. Мусатов, М. А. Савченко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – № 7(1). – С. 84–89.
109. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host / L. G. Rubin, M. J. Levin, P. Ljungman [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 58(3). – P. 309–318.

110. A 5-year longitudinal follow-up study of serological responses to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination among patients with HIV infection who received highly active antiretroviral therapy / C. C. Hung, S. Y. Chang, C. T. Su [et al.] // *HIV Med.* – 2009. – Vol. 11. – P. 54–63.
111. A Cell Internalizing Antibody Targeting Capsid Protein (p24) Inhibits the Replication of HIV-1 in T Cells Lines and PBMCs: A Proof of Concept Study / S. A. Ali, S. Y. Teow, T. C. Omar [et al.]. – Text : electronic // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11(1). – e0145986. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26741963/> (date of access: 09.10.2020).
112. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario / C. E. Kendall, J. Wong, M. Taljaard [et al.] // *BMC Public Health.* – 2014. – Vol. 14(1). – P. 161.
113. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults / N. French, S. B. Gordon, T. Mwalukomo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362(9). – P. 812–822.
114. Abortive HIV infection mediates CD4 T cell depletion and inflammation in human lymphoid tissue / G. Doitsh, M. Cavrois, K. G. Lassen [et al.] // *Cell.* – 2010. – Vol. 143(5). – P. 789–801.
115. Anti-HIV-1 protease activity of the crude extracts and isolated compounds from *Auricularia polytricha* / C. Sillapachaiyaporn, S. Nilkhet, A. T. Ung [et al.] // *BMC Complement Altern Med.* – 2019. – Vol. 19(1). – P. 351.
116. Asthma diagnosis and airway bronchodilator response in HIV-infected patients / M. R. Gingo, S. E. Wenzel, C. Steele [et al.] // *Journal of allergy and clinical immunology.* – 2012. – Vol. 129(3). – P. 708–714.
117. BCG vaccination induces HIV target cell activation in HIV-exposed infants in a randomized trial / M. A. Gasper, A. C. Hesselning, I. Mohar [et al.]. – Text : electronic // *JCI Insight.* – 2017. – Vol. 2(7). – e91963. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28405623/> (date of access: 09.10.2020).
118. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018 // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 2018. – Vol. 93(8). – P. 73–96.

119. Block-And-Lock Strategies to Cure HIV Infection / Vansant G., Bruggemans A., Janssens J., Debyser Z. // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12(1). – P. 84. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019976/pdf/viruses-12-00084.pdf> (date of access: 09.10.2020).
120. Boritz, E. A. Perspectives on Human Immunodeficiency Virus (HIV) Cure: HIV Persistence in Tissue / E. A. Boritz, D. C. Douek // *J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 215(suppl 3). – P. S128–S133.
121. Calvo, M. Effects of tobacco smoking on HIV-infected individuals / M. Calvo M. Laguno, M. Martínez [et al.] // *AIDS Rev.* – 2015. – Vol. 17(1). – P. 47–55.
122. Carmona, E. M. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia* / E. M. Carmona, A. H. Limper // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2011. – Vol. 5, N 1. – P. 41–59.
123. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection / G. Doitsh, N. L. Galloway, X. Geng [et al.] // *Nature*. – 2014. – Vol. 505(7484). – P. 509–514.
124. Community-acquired bacterial pneumonia in adult HIV-infected patients. / C. Cillóniz, C. García-Vidal, A. Moreno [et al.] // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. – 2018. – Vol. 16, issues 7. – P. 579–588.
125. COPD in HIV-infected patients: CD4 cell count highly correlated / K. Risso, F. Guillouet-de-Salvador, L. Valerio [et al.]. – Text : electronic // *PLoS one*. – 2017. – Vol. 12(1). – e0169359. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056048/> (date of access: 09.10.2020).
126. Deeks, S. G. Immunosenescence and HIV / S. G. Deeks, E. Verdin, J. M. McCune // *Current Opinion in Immunology*. – 2012. – Vol. 24, N 4. – P. 501–506.
127. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection / B. S. Parekh, C. Y. Ou, P. N. Fonjungo [et al.]. – Text : electronic // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2019. – Vol. 32. – e00064-18. – URL: <https://cmr.asm.org/content/32/1/e00064-18> (date of access: 09.10.2020).

128. Early and long-lasting alteration of effector CD45RA(-)Foxp3(high) regulatory T-cell homeostasis during HIV infection / F. Simonetta, C. Lecuroux, I. Girault [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205. – P. 1510–1519.
129. Effect of HIV-1 exposure and antiretroviral treatment strategies in HIV-infected children on immunogenicity of vaccines during infancy / O. E. Simani, A. Izu, A. Violari [et al.] // *AIDS.* – 2014. – Vol. 28(4). – P. 531–541.
130. Engelman, A. N. Multifaceted HIV integrase functionalities and therapeutic strategies for their inhibition / A. N. Engelman // *J. Biol. Chem.* – 2019. – Vol. 294(41). – P. 15137–15157.
131. Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection / T. A. Winstone, S. F. Man, M. Hull [et al.] // *Chest.* – 2013. – Vol. 143. – P. 305–314.
132. Fatal pulmonary co-infection with pneumocystis and cytomegalovirus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome / E. Chuganji, T. Abe, H. Kobayashi [et al.] // *Intern. Med.* – 2014. – Vol. 53, N 14. – P. 1575–1578.
133. Feldman, C. Bacterial community-acquired pneumonia / C. Feldman, R. Anderson // *ERS Monogr.* – 2014. – Vol. (66). – P. 98–111.
134. Fitzpatrick, M. E. Pulmonary Disease in HIV-Infected Adults in the Era of Antiretroviral Therapy / M. E. Fitzpatrick, K. M. Kunisaki, A. Morris // *AIDS.* – 2018. – Vol. 32(3). – P. 277–292.
135. Frequency of circulating regulatory T cells increases during chronic HIV infection and is largely controlled by highly active antiretroviral therapy / P. Presicce, K. Orsborn, E. King [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6(12). – e28118. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162758/> (date of access: 09.10.2020).
136. Gingo, M. R. Pathogenesis of HIV and the lung / M. R. Gingo, A. Morris // *Current HIV/AIDS Reports.* – 2013. – Vol. 10(1). – P. 42–50.

137. Global tuberculosis report 2013. WHO/HTM/TB/2013.11 / World Health Organization. – Geneva, WHO. – 2013. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/91355> (date of access: 09.10.2020). – Text : electronic.
138. Gnoni, M. Pulmonary immunity / M. Gnoni, J. A. Ramirez // ERS Monogr. – 2014. – Vol. 66. – P. 26–35.
139. Hatano, H. Immune activation and HIV persistence: considerations for novel therapeutic interventions / H. Hatano // Current Opinion in HIV and AIDS. – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. 211–216.
140. HIV and COPD: a conspiracy of risk factors / U. G. Lalloo, S. Pillay, R. Mngqibisa [et al.] // Respirol. Carlton Vic. – 2016. – Oct., Vol. 21(7). – P. 1166–1172.
141. HIV and smoking: associated risks and prevention strategies / W. Kariuki, J. I. Manuel, N. Kariuki [et al.] // HIV AIDS (Auckl). – 2015. – Vol. 8. – P. 17–36.
142. HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence / T. Sokoya, H. C. Steel, M. Nieuwoudt [et al.]. – Text : electronic // Mediators Inflamm. – 2017. – Vol. 2017. – 6825493. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29209103/> (date of access: 09.10.2020).
143. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer / K. Sigel, J. Wisnivesky, K. Gordon [et al.] // AIDS. – 2012. – Vol. 26, N 8. – P. 1017–1025.
144. HIV-1 reprograms the migration of macrophages / C. Verollet, S. Souriant, E. Bonnaud [et al.] // Blood. – 2015. – Vol. 125. – P. 1611–1622.
145. Hunt, P. W. HIV and inflammation: mechanisms and consequences / P. W. Hunt // Current HIV/AIDS Reports. – 2012. – Vol. 9, N 2. – P. 139–147.

146. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults previously vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccine / M. J. Glesby, W. Watson, C. Brinson [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 212(1). – P. 18–27.
147. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination / A. E. Bhorat, S. A. Madhi, F. Laudat [et al.] // *AIDS.* – 2015. – Vol. 29(11). – P. 1345–1354.
148. Immunogenicity, safety, and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy / M. J. Abzug, S. I. Pelton, L. Y. Song [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2006. – Vol. 25(10). – P. 920–929.
149. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on the disease spectrum of *Streptococcus pneumoniae* in South African children / S. A. Madhi, K. Petersen, A. Madhi [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2000. – Vol. 19(12). – P. 1141–1147.
150. Increasing burden of noninfectious lung disease in persons living with HIV: a 7-year study using the French nationwide hospital administrative database / T. Maitre, J. Cottenet, G. Beltramo [et al.]. – Text : electronic // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52. – 1800359. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30139778/> (date of access: 09.10.2020).
151. Independent and Combined Effects of Chronic HIV-Infection and Tobacco Smoking on Brain Microstructure / H. Liang, L. Chang, R. Chen [et al.] // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2018. – Vol. 13(4). – P. 509–522.
152. Influence of HIV status on the management of acute asthma exacerbations / M. Adrish, G. R. Gomez, E. C. Rodriguez [et al.]. – Text: electronic // *BMJ Open Resp. Res.* – 2019. – Vol. 6. – e000472. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31908787/> (date of access: 09.10.2020).

153. Influenza surveillance in a cohort of HIV-infected children and adolescents immunized against seasonal influenza / A. Amendola, E. Pariani, A. Viganò [et al.] // *Vaccine*. – 2010. – Vol. 28(15). – P. 2700–2704.
154. Katchanov, J. Cryptococcosis in HIV-infected hospitalized patients in Germany: Evidence for routine antigen testing / J. Katchanov, L. Jefferys, D. Tominski // *J. Infect.* – 2015. – Vol. 71, № 1. – P. 110–116.
155. Kunisaki, K. M. Will expanded ART use reduce the burden of HIV-associated chronic lung disease? / K. M. Kunisaki // *Curr. Opin. HIV AIDS*. – 2014. – Vol. 9. – P. 27–33.
156. Lawani, M. B. The respiratory microbiome of HIV-infected individuals / M. B. Lawani, A. Morris // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2016. – Vol. 14(8). – P. 719–729.
157. Lower levels of interleukin-12 precede the development of tuberculosis among HIV-infected women / J. Bordon, M. W. Plankey, M. Young [et al.] // *Cytokine*. – 2011. – Vol. 56(2). – P. 325–331.
158. Madeddu, G. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients / G. Madeddu, M. L. Fiori, M. S. Mura // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2010. – Vol. 16. – P. 201–207.
159. Mechanisms Underlying HIV-associated Noninfectious Lung Disease / R. M. Presti, S. C. Flores, B. E. Palmer [et al.] // *Chest*. – 2017. – Vol. 152(5). – P. 1053–1060.
160. Mena, A. Lung Cancer in HIV-Infected Patients / A. Mena, H. Meijide, P. J. Marcos // *AIDS Rev.* – 2016. – Vol. 18(3). – P. 138–144.
161. Nunes, M.C. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals / M. C. Nunes, S. A. Madhi // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2012. – Vol. 8(2). – P. 161–173.
162. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections / K. K. Vidya Vijayan, K. P. Karthigeyan, S. P. Tripathi [et al.] // *Front Immunol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 580.

163. Pedro, K. D. Mechanisms of HIV-1 cell-to-cell transmission and the establishment of the latent reservoir / K. D. Pedro, A. J. Henderson, L. M. Agosto // *Virus Res.* – 2019. – Vol. 265. – P. 115–121.
164. Pneumococcal vaccination among HIV-infected adult patients in the era of combination antiretroviral therapy / K. Y. Lee, M. S. Tsai, K. C. Kuo [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2014. – Vol. 10(12). – P. 3700–3710.
165. *Pneumocystis jiroveci* infection in patients with and without HIV: a comparison / A. Rey, C. Losada, J. Santillan [et al.] // *Rev. Chilena Infectol.* – 2015. – Vol. 32, N 1. – P. 77–82.
166. 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.
167. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis / J. J. Bigna, A. M. Kenne, S. L. Asangbeh [et al.] // *Lancet Glob. Health.* – 2018. – Vol. 6(2). – P. 193–202.
168. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era / O. Sitbon, C. Lascoux-Combe, J. F. Delfraissy [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 177(1). – P. 108–113.
169. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) / E. C. Briere, L. Rubin, P. L. Moro [et al.] // *MMWR Recomm. Rep.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1–14.
170. Puri, A. Asthma in HIV-infected population: a review of respiratory symptoms, pulmonary function abnormalities and pathophysiology / A. Puri, M. Gingo, A. Morris // *Epidemiol.* – 2014. – Vol. 4(4). – P. 164.
171. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions / K. M. Shea, J. Edelsberg, D. Weycker [et al.]. – Text : electronic // *Open Forum Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 1(1). – ofu024. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734097/> (date of access: 09.10.2020).

172. Remschmidt, C. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety / C. Remschmidt, O. Wichmann, T. Harder // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32(43). – P. 5585–5592.
173. Risk factors for AIDS-defining illnesses among a population of poorly adherent people living with HIV/AIDS in Atlanta, Georgia / J. Y. Chow, M. Alsan, W. Armstrong [et al.] // *AIDS Care*. – 2015. – Vol. 27, N 7. – P. 844–848.
174. Role of autophagy in HIV infection and pathogenesis / R. Nardacci, F. Ciccocanti, C. Marsella [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 281(5). – P. 422–432.
175. Scagnolari, C. Type I interferon and HIV: Subtle balance between antiviral activity, immunopathogenesis and the microbiome / C. Scagnolari, G. Antonelli // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2018. – Vol. 40. – P. 19–31.
176. Singhvi, D. Obstructive Lung Disease in HIV–Phenotypes and Pathogenesis / D. Singhvi, J. Bon, A. Morris // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2019. – Vol. (16). – P. 359–369.
177. Small alveolar macrophages are infected preferentially by HIV and exhibit impaired phagocytic function / K. C. Jambo, D. H. Banda, A. M. Kankwatira [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 116–126.
178. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review / R. H. Pedersen, N. Lohse, L. Ostergaard [et al.] // *HIV Med.* – 2011. – Vol. 12. – P. 323–333.
179. Tobacco smoking increases immune activation and impairs T-cell function in HIV infected patients on antiretrovirals: A cross-sectional pilot study / R. Valiathan, M. J. Miguez, B. Patel [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(5). – e97698. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842313/> (date of access: 09.10.2020).

180. Trivalent inactivated influenza vaccine in African adults infected with human immunodeficient virus: double blind, randomized clinical trial of efficacy, immunogenicity, and safety / S. A. Madhi, M. Maskew, A. Koen [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52(1). – P. 128–137.
181. Urdahl, K. B. Initiation and regulation of T-cell responses in tuberculosis / K. B. Urdahl, S. Shafiani, J. D. Ernst // *Mucosal Immunol.* – 2011. – Vol. 4. – P. 288–293.
182. Vaccines / C. Manzardo, A. Leon, P. Castro [et al.] // *ERS Monogr.* – 2014. – Vol. 66. – P. 36–59.
183. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva.