



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

Болезни и возбудители

Синяев А.А., Гриненко А.О., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Спиридонова А.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Морозова Е.В., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

196 Новая коронавирусная инфекция у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

202 Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Заславская М.И., Добротина И.С., Туличев А.А. Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход?

213 Ткачев П.В., Гончаров А.Е., Дмитриев А.В. Умеренные бактериофаги энтерококков: генетические особенности и практическое применение

Антимикробные препараты

220 Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции

226 Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые проблемы, связанные с безопасностью антибактериальной терапии у больных COVID-19

Антибиотикорезистентность

236 Павлова А.С., Егорова А.Е., Крутова Н.Е., Саенко С.С., Михайлова Ю.В., Гусева А.Н., Чеботарь И.В., Подколзин А.Т., Кулешов К.В., Акимкин В.Г. Распространенность и характеристика БЛРС-продуцирующих штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих на территории России (2016–2020 гг.)

248 Позднякова-Филатова И.Ю., Загоскин А.А., Захарова М.В., Нагорных М.О. Анализ генов, кодирующих белки семейства МБЛ-подобных металлопротеиназ, штамма-деструктора компонентов нефти *Pseudomonas putida* BS3701

Микробиологическая диагностика

254 Азизов И.С., Мартинович А.А. Выявление *mcg-1*-опосредованной резистентности к полимиксинам у бактерий порядка *Enterobacteriales* методом нанесения хелаторов на диск с колистином

Опыт работы

261 Андреев С.С., Рязанцева Е.В., Мальцева Н.П., Мутовина З.Ю., Фомина Д.С., Лысенко М.А. Инфекционный эндокардит, вызванный *Corynebacterium amycolatum*, у пациента с COVID-19 тяжелого течения: описание клинического случая

268 Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода

274 Стрелкова Д.А., Рачина С.А., Кулешов В.Г., Бурмистрова Е.Н., Сычев И.Н., Ананичева Н.А., Васильева Ю.Ю., Чуркина Е.А. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование

283 Гордина Е.М., Божкова С.А., Смирнова Л.Н. Влияние бактериофагов на биопленки *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией

Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход?

Федотов В.Д.^{1,3}, Жестков А.В.², Лямин А.В.², Заславская М.И.¹, Добротина И.С.¹, Туличев А.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

³ ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Контактный адрес:

Василий Дмитриевич Федотов
Эл. почта: basil11@yandex.ru

Ключевые слова: микробиом, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмококки, вакцинация.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является серьезной проблемой как для отечественной, так и для мировой медицины. Это обусловлено неуклонным ростом числа больных. Как показали многочисленные исследования, основная роль в развитии обострений ХОБЛ принадлежит инфекционному фактору. Бактериальная колонизация нижних дыхательных путей распространена у пациентов с ХОБЛ, но роль микробиоты и иммунного ответа макроорганизма на потенциальные патогены изучена недостаточно. При ХОБЛ обнаруживается нарушение состава микробиоты дыхательных путей, что способствует дезадаптивным изменениям иммунной системы легочной ткани и ассоциируется с повышенным уровнем воспаления. В данном обзоре подробно исследуется роль микробиоты в патогенезе ХОБЛ и ее влияние на течение болезни. В связи с этим дополнительно обсуждаются роль вакцинации против пневмококковой инфекции и антибиотикорезистентность респираторных патогенов.

Review

Microbiota in the pathogenesis of COPD and its impact on the course of the disease

Fedotov V.D.^{1,3}, Zhestkov A.V.², Lyamin A.V.², Zaslavskaya M.I.¹, Dobrotina I.S.¹, Tulichev A.A.¹

¹ Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Samara State Medical University, Samara, Russia

³ Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology, Nizhny Novgorod, Russia

Contacts:

Vasilii D. Fedotov
E-mail: basil11@yandex.ru

Key words: microbiota, chronic obstructive pulmonary disease, pneumococci, vaccination.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a serious problem for global health. Infectious agents play a main role in the development of COPD exacerbations. Bacterial colonization of the lower respiratory tract is common in patients with stable COPD. The role of microbiota and host immune response to potential pathogens is not well studied. Microbiota composition disorders in respiratory tract are found in patients with COPD and associated with maladaptive changes in the immune system of the lungs and increased level of inflammation. This review investigates role of microbiota in the pathogenesis of COPD and its impact on the course of the disease. Some important issues such as pneumococcal vaccination and antimicrobial resistance of respiratory pathogens are also discussed.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является серьезной проблемой, как для отечественной, так и для мировой медицины. Это обусловлено неуклонным ростом числа больных, и в настоящее время ХОБЛ вышла на 3-е место среди причин смертности в мире [1].

Среди главных факторов риска развития заболевания выделяют табакокурение и воздействие промышленной пыли или токсичных газов, а также наследственную предрасположенность [2–4]. Основные патогенетические механизмы ХОБЛ можно описать следующим образом: длительное повреждающее воздействие фактора риска приводит к развитию особого вида воспаления в нижних дыхательных путях. Вследствие окислительного

стресса нарушаются репаративные процессы в тканях, происходит ремоделирование мелких бронхов и эмфизематозная перестройка легких [5].

В настоящее время не вызывает сомнения, что решающая роль в прогрессировании, госпитализации и смерти больных ХОБЛ принадлежит обострениям [6, 7]. При этом среди множества причин обострений на первом месте находится воздействие инфекционного фактора [8]. Наряду с этим имеют значение снижение легочной функции, влияние аэрополлютантов, слабая приверженность к поддерживающей фармакотерапии, декомпенсация сопутствующих заболеваний (прежде всего, сердечно-сосудистой патологии) [6, 9–11].

Понятие о микробиоме респираторного тракта

Как показали многочисленные исследования, основная роль в развитии обострений ХОБЛ принадлежит инфекционному фактору. В этой связи необходимо рассмотреть структуру и функцию микробиома респираторного тракта, который можно определить как совокупность резидентной микробиоты дыхательных путей [12].

В организме человека комменсальные бактерии постоянно присутствуют наряду с микромицетами и простейшими. При этом роль микробиома нижних отделов дыхательных путей до конца не изучена. Совсем недавно считалось, что ниже голосовых связок дыхательные пути стерильны, поскольку легочная ткань имеет врожденные защитные механизмы, такие как мукоцилиарный клиренс, резидентные макрофаги, секреторные иммуноглобулины и другие механизмы, блокирующие размножение бактерий [13]. В 1970-е гг. группой ученых под руководством Fletcher С. были проведены исследования, подтверждающие отсутствие значимой связи между хроническим кашлем, секрецией мокроты, персистирующей инфекцией и снижением легочной функции [14]. В дальнейшем эти утверждения были признаны ошибочными, поскольку было показано, что персистирующая бактериальная инфекция в дыхательных путях не только ответственна за хронический кашель и секрецию мокроты, но также играет решающую роль в патогенезе ХОБЛ и в снижении легочной функции [15].

Источником легочной микробиоты являются верхние дыхательные пути [16]. Методом исключения загрязнения образцов было продемонстрировано клинически и экспериментально, что представители микрофлоры ротоглотки, обнаруженные в легких при ХОБЛ, попадают туда вследствие физиологического процесса, такого как микроаспирации во время сна [17, 18]. Dickson R. и соавт. выдвинули гипотезу взаимоотношений микробиома из верхних и нижних дыхательных путей в виде модели «остров». Согласно выдвинутой гипотезе, микроорганизмы посредством микроаспирации активно поступают в легкие из ротовой полости и верхних дыхательных путей и сохраняются там [19].

В 2011 г. Erb-Downward J. и соавт., оценивая микробиоту у людей с нормальной функцией легких, не смогли обнаружить существенной разницы в составе микробиоты у курящих и некурящих [20]. При этом было отмечено значительное разнообразие и неоднородность бактериальной микробиоты в разных отделах респираторного тракта.

Характеристика микробиома респираторного тракта при ХОБЛ

Изучение биоптатов легких показало различие между составом микробиоты у здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ [21]. Pragman A. и соавт., оценив бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) у небольших групп пациентов с ХОБЛ и здоровых добровольцев, пришли к выводу, что микробиота у здоровых лиц и больных различается, хотя существенных различий в микробиоте в

зависимости от степени тяжести ХОБЛ выявить не удалось [22].

Согласно данным Cabrera-Rubio R. и соавт., у пациентов с ХОБЛ наиболее часто в дыхательных путях встречаются такие типы микроорганизмов, как Proteobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria, Firmicutes (Таблица 1). А представители родов *Streptococcus*, *Prevotella*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Neisseria* и прочие могут составлять до 60% от всех бактерий респираторного тракта [23].

При традиционном культуральном методе исследования в образцах мокроты от пациентов с ХОБЛ наиболее часто выделяются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Pseudomonas aeruginosa* как наиболее известные бактерии, участвующие в патогенезе заболевания. Последующее использование количественной ПЦР и высокопроизводительного секвенирования генов 16S рРНК предоставило дополнительные доказательства наличия дисбиоза респираторного тракта при ХОБЛ [24]. Так, культурально-независимые методы подтвердили, что при ХОБЛ аэробные и анаэробные бактерии колонизируют дыхательные пути, при этом Proteobacteria (*Haemophilus* spp.) встречаются чаще, а число Bacteroidetes (*Prevotella* spp.) значительно сокращается [25]. Кроме того, при стабильной ХОБЛ отмечается более высокий уровень колонизации потенциально патогенными бактериями, такими как *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, что связывают с большей вероятностью обострения и более тяжелой обструкцией дыхательных путей [26]. Эти бактерии обнаруживаются более чем в 75% случаев и считаются основным ядром легочного микробиома при ХОБЛ [27]. В последние годы появились свидетельства экологического дрейфа из верхних дыхательных путей представителей некоторых клинически значимых таксонов, таких как *Porphyromonas* spp. и *Moraxella* spp. [24].

Микробиота бронхиальной и легочной тканей во многом сходна. При ХОБЛ легкой и средней степени тяжести наиболее распространенными (в порядке убывания) являются представители родов: *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Alloiococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Rothia*, *Neisseria* и *Staphylococcus*. А минорные (< 1%) группы относятся к представителям *Actinomyces*, *Pro-*

Таблица 1. Таксономические группы некоторых микроорганизмов, выявляемых в нижних отделах респираторного тракта при ХОБЛ

Тип бактерий	Таксоны
Firmicutes	роды: <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Gemella</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Alloiococcus</i> , <i>Lactobacillus</i>
Bacteroidetes	роды: <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i>
Proteobacteria	роды: <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Methilobacterium</i> , <i>Campylobacter</i> ; порядок Enterobacterales
Actinobacteria	роды: <i>Corynebacterium</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Rothia</i>
Fusobacteria	род <i>Fusobacterium</i>

pionibacterium, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*, *Methilobacterium*, *Fusobacterium* и др. [22].

Другая картина микробиоты наблюдается у пациентов с тяжелой ХОБЛ. Так, Huang Y. и соавт. исследовали эндотрахеальные аспираты у интубированных пациентов этой группы. По их мнению, прогрессирование ХОБЛ связано с повышением количества представителей Firmicutes (*Streptococcus* spp. и др.) в дыхательных путях [28]. Сходные результаты у больных с тяжелой ХОБЛ были получены при анализе биоптатов легочной ткани, где также было обнаружено повышенное представительство Firmicutes [21].

В ряде публикаций при отборе и секвенировании БАЛ пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени было обнаружено, что структура респираторной флоры в этих двух группах была изменена, причем в нижних дыхательных путях преобладали Firmicutes, Proteobacteria и Actinobacteria [22, 29, 30].

В нескольких работах при анализе состава респираторной микрофлоры пациентов с ХОБЛ нетяжелой и тяжелой степени были обнаружены статистически значимые различия в составе бактериального сообщества, в частности, по мнению Mika M. и соавт., различия между микробиотой наиболее характерны для пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ [31]. Воспаление, снижение легочной функции и прогрессирование ХОБЛ часто сочетаются с упрощением структуры микробиома [32]. Проведенные до настоящего времени исследования показали, что микробиом легких меняется у курильщиков в зависимости от степени тяжести ХОБЛ, применения стероидов, антибиотиков, а также во время обострения [33]. Однако механизмы участия микробиоты в патогенезе ХОБЛ остаются до конца не ясными.

Микробиота дыхательных путей и иммунный ответ в патогенезе ХОБЛ

Бактериальная колонизация нижних дыхательных путей распространена у пациентов со стабильной ХОБЛ, но роль микробиоты и иммунного ответа макроорганизма на потенциальные патогены изучена недостаточно. В норме большинство аспирированных бактерий элиминируются за счет мукоцилиарного клиренса, однако у пациентов с ХОБЛ имеет место повреждение данного механизма защиты [34]. Снижение эффективности клиренса может быть связано с нарушением работы локальных иммунных механизмов и способствует размножению бактерий [35]. Дисрегуляция иммунной системы слизистой оболочки приводит к гиперсекреции слизи, в которой персистируют аспирированные бактерии, способные формировать новую экосистему [36]. Бактерии, активно колонизирующие дыхательные пути пациентов с ХОБЛ, в свою очередь, провоцируют воспалительную реакцию макроорганизма [37, 38]. У пациентов с обострением обычно наблюдается усиление нейтрофильного или эозинофильного воспаления. Впоследствии повышенное содержание лейкоцитов и воспалительных маркеров в дыхательных путях может вызвать значительное повреждение альвеол [26, 39]. При экспери-

ментальном моделировании эмфиземы у животных была отмечена особенность изменения состава микробиоты: сокращалось разнообразие видов и их численность, увеличивалась доля представителей родов *Pseudomonas* и *Lactobacillus* и уменьшалась численность *Prevotella* spp. [40]. При ХОБЛ представители Proteobacteria, Actinobacteria и Firmicutes вносят основной вклад в биосинтез пальмитата, гомоцистеина, бутирата и уратов, которые обладают патогенетическим действием на слизистую оболочку дыхательных путей [41, 42].

К одному из примеров такого воздействия можно отнести образование биопленок микроорганизмами, колонизирующими слизистые оболочки респираторного тракта. Так, например, нетипируемая *H. influenzae* (NTHi) представляет собой комменсальный патоген, который колонизирует слизистую оболочку дыхательных путей и часто присутствует в микробиоме при ХОБЛ. В последнее время появляются данные о том, что NTHi в фазе биопленки может играть значительную роль в развитии патологии. Это обусловлено тем, что NTHi экспрессирует ключевые гены, способствующие образованию биопленок и кодирующие следующие признаки: аутоиндуктор-опосредованную систему восприятия кворума, адгезины, связывающиеся с эпителием и слизью, а также продукцию защитной самопродуцируемой матрицы полимерного вещества [43].

Патологические процессы, происходящие при ХОБЛ (эмфизематозная деструкция, ремоделирование бронхиальной и бронхоальвеолярной ткани и инфильтрация стенок бронхиол CD4+ лимфоцитами) коррелируют с нейтрофильной, эозинофильной и В-клеточной инфильтрацией и ассоциируются со снижением микробного разнообразия. Эти данные поддерживают гипотезу о том, что взаимоотношение микробиома и иммунного ответа организма лежат в основе прогрессирования ХОБЛ [44].

Известно, что Toll-подобные рецепторы (TLR) участвуют в защите от бактериальных инфекций, которые часто отмечаются у пациентов с ХОБЛ [45]. TLR представляют собой гликопротеины, способные распознавать различные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), а также молекулы, высвобождаемые при повреждении собственных тканей. TLR присутствуют на различных клетках человека. Распознавание PAMP через TLR приводит к секреции эпителиоцитами различных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, MIP1 α , ФНО- α), что усиливает приток в очаг воспаления клеток врожденного (фагоцитов) и адаптивного (Т-лимфоцитов) иммунитета, а также стимулирует их активность [46]. Таким образом, TLR-опосредованный иммунный ответ является одним из основных механизмов сдерживания роста патогенных бактерий. При тяжелой ХОБЛ было обнаружено снижение продукции цитокинов в ответ на бактериальные PAMP, которые связываются с TLR-1/2, TLR-2/6 и TLR-4, что указывает на подавление врожденного иммунного ответа. Это явление было названо «микробной толерантностью», и, как полагают, оно может иметь неблагоприятный исход в виде недостаточного воспалительного ответа во время бактериальной инфекции на фоне ХОБЛ [47].

Было показано, что при дисбиозе легочной микробиоты повышается секреция провоспалительного цитокина ИЛ-8 [48]. Обнаружение данного интерлейкина в мокроте ассоциировано с численностью и качеством состава микробиоты и играет важную роль в развитии воспалительного ответа при ХОБЛ, поскольку стимулирует хемотаксис нейтрофилов и секрецию слизи [49]. Эти данные находят отклик в последних исследованиях. Например, известный комменсал микрофлоры полости рта, который встречается у здоровых людей, *R. mucilaginosa* – способен подавлять индуцированную *P. aeruginosa* секрецию рекрутирующего нейтрофилов хемокина CXCL8/ИЛ-8, и исчезновение данного микроорганизма из микробиома способствует усилению воспаления [50].

Итак, можно с уверенностью говорить о наличии «дисбиоза» микробиоты дыхательных путей у больных ХОБЛ. При этом многие исследователи сходятся во мнении, что «дисбиотический» микробиом ассоциирован с повышенным уровнем воспаления.

Изучение механизмов воспаления с учетом цитокинового профиля дендритных клеток в ответ на воздействие различных патогенов, ассоциированных с ХОБЛ, показало, что все представители микробиоты дыхательных путей индуцируют секрецию дендроцитами ИЛ-23, ИЛ-12p70 и ИЛ-10. При этом микроорганизмы, которых можно отнести к более патогенным Proteobacteria (*Haemophilus* spp., *Moraxella* spp.), стимулировали, как правило, более сильный цитокиновый ответ, тогда как бактерии из групп Bacteroidetes (*Prevotella* spp. и др.), Firmicutes и Actinobacteria – более слабый. Показательно, что присутствие *Prevotella* spp. в биотопе бактерий с разным патогенным потенциалом снижало синтез дендроцитами ИЛ-12p70, который, в свою очередь, индуцировался *H. influenzae*. Было отмечено, что интенсивность активации дендритных клеток и различие в профиле их цитокинов также зависели от штамма. Это, по-видимому, объясняется штаммоспецифическим составом микроб-ассоциированных молекулярных паттернов (MAMP), которые стимулируют несколько врожденных рецепторов, включая TLR, NOD-подобные рецепторы (NLR) и лектиновые рецепторы типа C (CLR) [51]. Исследователи делают вывод, что некоторые комменсалы могут участвовать в подавлении воспалительного процесса, вызванного более патогенными микробами, и таким образом защищать легкие от действия окислительного и воспалительного стресса.

Еще одной особенностью воспалительной реакции при ХОБЛ является снижение секреции IgA в мелких дыхательных путях [52]. Вероятно, дефицит IgA является одним из возможных механизмов прогрессирования болезни. На модели мышей с дефицитом полимерного рецептора иммуноглобулина рIgR(-/-), необходимого для транцитоза и секреции IgA, было показано развитие ХОБЛ-подобной воспалительной реакции, приводившей к эмфизематозной деструкции легких и ремоделированию мелких бронхов [53]. При ХОБЛ регистрировались бактериальная интраэпителиальная инвазия, лейкоцитарная инфильтрация стенки бронхиаол, актива-

ция в клетках NF-κB, увеличение синтеза матричной металлопротеиназы-12 и нейтрофильной эластазы. В популяции пациентов с ХОБЛ было показано, что структура микробиома коррелирует с бактериальной биомассой, иммунным ответом посредством лимфоцитов Th17 и частотой обострений [54]. Авторы исследования обнаружили, что пациенты с функционально активными штаммами *Streptococcus* spp. или *Rothia* spp. имели меньшую частоту обострений, чем пациенты с функционально активными штаммами *Pseudomonas* spp.

Моделирование на животных показало, что снижение бактериальной нагрузки было ассоциировано со снижением продукции ИЛ-17. В том случае, когда мышам через носовые ходы вводили жидкость, обогащенную микроорганизмами, продукция ИЛ-17 увеличивалась, и, напротив, нейтрализация действия ИЛ-17 приводила к снижению выраженности воспаления и поддержанию иммунного гомеостаза [40, 55]. В целом дисбиоз ведет к изменению иммунной реактивности организма. Saeedi P. и соавт. описали взаимодействие микробиома как модель «Инь и Янь» [56]. Существует динамическое равновесие между микробиомом нижних дыхательных путей и иммунным ответом. Изменения в бактериальном составе микробиома может нарушить работу иммунных субсистем, включая как баланс Th1/Th2, так и Th17-зависимую регуляцию T-клеток и NK-клеток, что в совокупности приводит к риску заболеваний [55]. Эти данные поддерживают гипотезу «порочного круга» [57]. Гипотеза предполагает, что факторы риска ХОБЛ приводят к повреждению иммунной системы легких, за этим следует изменение количественных и качественных характеристик микрофлоры. Это, в свою очередь, способствует дезадаптивным изменениям иммунной системы легочной ткани, будущим повреждениям и усугублению выраженности дисбиоза, усилению воспаления и прогрессированию ХОБЛ.

Микробиом респираторного тракта и воспалительный статус пациента с ХОБЛ

Ранние работы Fodor A. и соавт. не выявили существенных изменений в микробиоте дыхательных путей у больных ХОБЛ при обострении по сравнению с периодом стабильного течения болезни [58]. Аналогичные результаты также показали исследования Tunney M. и соавт., изучившие образцы мокроты у 40 пациентов спустя 24–48 ч. после приема первой дозы антибиотика. Ученые, применив метод секвенирования генов 16S рРНК, не обнаружили существенных различий в микробиоме респираторного тракта между стабильной фазой болезни и периодом обострения. С другой стороны, технология секвенирования позволила выявить небольшие изменения в структуре бактериальных сообществ до и после антибиотикотерапии. Было показано, что после курса лечения в микробиоте легких у больных ХОБЛ чаще обнаруживаются анаэробные микроорганизмы [59].

Таким образом, был сделан вывод, что структура бактериального сообщества не претерпевает значимых изменений во время обострения ХОБЛ. Эта точка зрения

была подкреплена работой Mammen M. и соавт., которые используя классический культуральный метод, показали, что обострения ХОБЛ могут быть связаны с новыми штаммами *H. influenzae* [57]. В публикации Alikhan M. и соавт. было показано, что обострение ХОБЛ провоцируется формированием новых штаммов бактерий, а не родов и видов [60].

При изучении геномного состава микробиоты бронхов у пациентов с ХОБЛ в целом не было выявлено статистически значимых различий в стабильный период и при обострении. Однако при обострении были обнаружены функциональные изменения микробиоты в углеводном обмене, скорости роста клеток, их гибели, процессах катаболизма: резидентное сообщество изменяло свои метаболические функциональные паттерны [61].

Wilkinson T. и соавт., исследовавшие пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени с частыми обострениями (в среднем 3 эпизода в год), в качестве основных возбудителей обострений обнаружили *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Причем *M. catarrhalis* встречалась в любое время года, тогда как *H. influenzae* – в осенне-весенний период [62].

Wang Z. и соавт. выявили две группы изменений в составе микробиома в зависимости от типа обострения ХОБЛ: «нейтрофильное» и «эозинофильное». Нейтрофильное воспаление ассоциировалось со снижением микробного разнообразия и увеличением количества представителей Proteobacteria, эозинофильное – с ростом количества Firmicutes [48]. Кроме этого, при нейтрофильном воспалении были выделены два основных подтипа, различающихся по преобладанию *H. influenzae*. Оценка нейтрофильного и эозинофильного воспаления важна с клинической точки зрения, поскольку в связи с различными воспалительными профилями дифференцируются и терапевтические подходы. Следует указать, что в подгруппе с наиболее высоким уровнем *H. influenzae* обычно снижено разнообразие и повышен уровень провоспалительных медиаторов ИЛ-1 β и ФНО- α [63]. Эта группа имеет высокую видовую стабильность и персистенцию *H. influenzae* в дыхательных путях как важную патогенетическую характеристику [64]. Для этой подгруппы бактериальная колонизация наиболее очевидна и, вероятно, поддается целенаправленной антимикробной терапии.

В недавно опубликованной работе Wang Z. и соавт. выявлен особый экотип-сбалансированный профиль микробиома более чем в половине случаев «нейтрофильной» ХОБЛ. В этой подгруппе отмечается более низкий уровень ИЛ-1 β и ФНО- α в мокроте и более высокие значения ИЛ-17А в мокроте и сыворотке крови. Такой вариант воспаления динамичен во времени, при нем выявляются наибольшие сдвиги микробиома во время обострений, что, в свою очередь, предполагает необходимость мониторинга микробиологии дыхательных путей. Высказано предположение, что уровни ИЛ-17А и сывороточного белка амилоида А, повышенные в этой подгруппе, могут формировать «самоподдерживающуюся ось», ускоряющую нейтрофильное воспаление. Отмечается также, что ИЛ-17А обратно коррели-

рует с концентрациями Firmicutes: *Oribacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. Вопрос о том, какая стратегия при этом более удачна – лечение препаратами против ИЛ-17 или коррекция микробиома (например, пробиотиками), – требует дальнейшего изучения. Однако, ограниченная эффективность воздействия на интерлейкины (ИЛ-17 и ИЛ-2) предполагает, что в этой ситуации предпочтительнее бороться с дисбиозом [65]. «Нейтрофильная» и «эозинофильная» ХОБЛ могут быть взаимозаменяемы во времени у некоторых пациентов, а нейтрофильная сбалансированная подгруппа, возможно, является промежуточным состоянием между нейтрофильным гемофильным и эозинофильным воспалениями.

Роль микробиоты дыхательных путей в эозинофильном воспалении остается неопределенной. Возможно, что существует специфическая популяция человеческого микробиома, благоприятствующая формированию эозинофилии [66]. С эозинофилией, в частности, могут быть ассоциированы такие бактерии, как *Campylobacter* spp. (Proteobacteria), *Granulicatella* spp. (Firmicutes), *Aggregatibacter* spp. (Proteobacteria), а также продукция медиаторов Th2 воспаления [67, 68].

Результаты этих исследований подчеркивают важность изучения микробиома дыхательных путей при лечении пациентов с ХОБЛ на основе воспалительного эндотипа. В настоящее время мониторинг изменений микробиома дыхательных путей с использованием образцов мокроты (включая методы секвенирования генов 16S рРНК или ПЦР, определения микробных метаболитов) позволяет отслеживать воспалительный статус пациента, что может помочь в выборе терапевтической стратегии [41].

ХОБЛ, пневмококк и внебольничная пневмония

Известно, что ХОБЛ – независимый фактор риска внебольничной пневмонии (ВП). Так, риск ее развития при ХОБЛ в 1,91 раза выше, чем в популяции, с другой стороны, среди больных ВП ХОБЛ встречается в 15–42% случаев. Заболеваемость ВП среди пациентов с ХОБЛ составляет 22,4% или 21,7–23,2/1000 человеко-лет. При этом *S. pneumoniae* находится на первом месте по выделению у больных пневмоний и ХОБЛ. Так, у пациентов с ХОБЛ в возрасте менее 65 лет *S. pneumoniae* являлся причиной ВП в 21–28% случаев, а в возрасте старше 65 лет – в 20–85%; *H. influenzae* чаще выделялась у больных ХОБЛ старше 65 лет. *P. aeruginosa* часто обнаруживается у пациентов с ХОБЛ, принимающих системные кортикостероиды. Терапия ХОБЛ ингаляционными кортикостероидами чаще приводит к присоединению ВП, которая имеет более неблагоприятный прогноз [69].

Интересные данные были получены при исследовании серотипов пневмококка у лиц старше 65 лет с ВП и ХОБЛ. *S. pneumoniae* – наиболее частая причина пневмонии и часто выделяется у больных с обострением ХОБЛ. Кроме того, серотипы 1, 3 и 7F чаще встречались при пневмонии. Эти же серотипы были обнаружены в 25,7% случаев при обострении ХОБЛ [70].

Еще одно исследование, продолжавшееся 12 мес., показало, что колонизация *S. pneumoniae* достигает пика весной и минимума в зимний период. Сезонная вариабельность колонизации *S. pneumoniae* у больных ХОБЛ может коррелировать с обострениями и отражать применение антибиотиков в осенний и зимний период [71].

Наблюдательное трехлетнее исследование в Испании с участием 286 больных ХОБЛ позволило в динамике изучить серотипы *S. pneumoniae* в данной популяции. За время наблюдения в этой группе выявлена наибольшая резистентность пневмококка к пенициллину. В течение трех лет резистентность к фторхинолонам выросла на 9,5%. На основании анализа серотипов было сделано следующее заключение: эпидемиология пневмококковых заболеваний изменилась в испанской популяции после внедрения вакцинации детей, причем вакцина с большим покрытием штаммов обеспечивает лучшие результаты [72].

ХОБЛ, антибиотикорезистентность и вакцинация против пневмококка

Безусловно, применение антибиотиков при обострении ХОБЛ является одним из необходимых компонентов терапии, поскольку приводит к уменьшению симптоматики и снижению риска госпитальной летальности. Между тем, очевидно, что частое применение антибиотиков приводит к росту резистентности микроорганизмов при ХОБЛ. В настоящее время рост антибиотикорезистентности микроорганизмов является глобальной проблемой: к 2050 г. в мире от этой причины ожидается 50 млн смертей [73, 74].

В мире намечается кризис антибиотикотерапии в связи с быстрым распространением штаммов, продуцирующих металло-бета-лактамазы [75].

ВОЗ относит *S. pneumoniae* к 12 наиболее устойчивым бактериям во всем мире [76]. В 2017 г. ВОЗ опубликовала список приоритетных патогенов, в отношении которых необходимы срочные меры. В этом списке микроорганизмы разделены на группы критического, высокого и среднего приоритета в соответствии с уровнем угрозы, который каждый представляет для здоровья человека [77].

Кроме того, пандемия COVID-19 внесла свои коррективы в существовавшие прогнозы по росту антибиотикорезистентности в мире. Так, по данным публикаций, от 70% до 95% пациентов в период пандемии получали доксициклин или амоксициллин [78]. Потребление амоксициллина, доксициклина, особенно цефтриаксона и азитромицина, удвоилось [79]. Двое из ста человек являются носителями метициллинорезистентного *S. aureus* [80]. У пациентов с COVID-19 и бактериальной коинфекцией обнаружено существенное количество микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью [81].

В конечном итоге груз прогнозируемого бремени антибиотикорезистентности по окончании пандемии COVID-19 будет точно в 2 раза выше, чем предсказывалось ранее [82].

В связи с этим, помимо разработки новых антибиотиков, необходимо обратиться к плану ВОЗ по вакцинации. Иммунизация против разных респираторных патогенов является дополнительным подходом, который, как доказано, существенно снижает бремя инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам бактериями. Согласно плану ВОЗ: «Иммунизация может снизить устойчивость к противомикробным препаратам тремя способами. Во-первых, существующие вакцины могут предотвратить инфекционное заболевание, для лечения которого потребуются противомикробные препараты. Во-вторых, существующие вакцины могут снизить распространенность первичных вирусных инфекций, которые часто неправильно лечат антибиотиками, а также могут вызывать вторичные инфекции, требующие лечения антибиотиками. Наконец, разработка и использование новых или усовершенствованных вакцин может предотвратить заболевания, которые становятся трудно лечить или которые не поддаются терапии из-за устойчивости к противомикробным препаратам» [83].

В настоящее время в клинической практике применяются две пневмококковые вакцины: 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ23) и 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13) у взрослых.

По эффективности борьбы с резистентными штаммами пневмококка важно отметить, что после третьего года реализованной в США программы массовой вакцинации ПКВ13 (Превенар®13) ежегодная заболеваемость инвазивными пневмококковыми инфекциями, вызванными резистентными к макролидам, цефалоспорином, пенициллинам и тетрациклинам пневмококками, у детей младше 5 лет снизилась на 63%, 81%, 83% и 81% соответственно, а у лиц в возрасте 65 лет и старше – на 24%, 49%, 57% и 53%, что отражено в инструкции по медицинскому применению данного препарата [84].

При этом существует ряд подходов к вакцинации против пневмококка взрослых пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей, несколько отличающихся в разных странах [85].

Относительно ХОБЛ и вакцинации против пневмококка в контексте профилактики обострений и развития ВП существует меньше публикаций. Тем не менее недавний Кокрейновский обзор показал, что данная вакцинация при ХОБЛ снижает риск развития ВП. При этом необходимо вакцинировать 19 больных ХОБЛ, чтобы предотвратить 1 случай ВП. Очень важно подчеркнуть, что у вакцинированных пациентов с ХОБЛ реже возникают обострения. Следует вакцинировать 8 больных ХОБЛ чтобы предотвратить 1 случай обострения [86].

На страницах «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» всем больным с ХОБЛ в возрасте ≥ 65 лет рекомендована иммунизация против пневмококковой инфекции ПКВ13 и ППВ23, поскольку при этом снижается риск обострений ХОБЛ и развития ВП. При этом отмечается, что в настоящее время недостаточно данных для прямого сравнения этих двух вакцин. Применение ППВ23 показало снижение частоты развития ВП у пациентов с

ХОБЛ < 65 лет при ОФВ₁ < 40% и при наличии сопутствующих заболеваний, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы. ПКВ13 продемонстрировала более высокую иммуногенность в сравнении с ППВ23 в течение 2-х лет после вакцинации больных ХОБЛ. Вакцинация ПКВ13 у лиц в возрасте ≥ 65 лет способствовала снижению риска развития ВП на 45,6% и инвазивных пневмококковых инфекций на 75% на протяжении 4-х лет [87].

В российских национальных рекомендациях по ХОБЛ, принятых в 2021 г., пневмококковая вакцинация является приоритетной в терапии этого заболевания. Также нужно принять во внимание, что этот документ вобрал в себя принципы, сформулированные в публикации 2019 г. [88, 89]. Наряду с ними, в России в 2021 г. были утверждены клинические рекомендации по ВП, где также прописана схема вакцинации против пневмококка при ХОБЛ [90]. Согласно российским рекомендациям, иммунизацию пациентов с ХОБЛ нужно начинать с пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины (ПКВ13), далее через год вводить пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ-23) с последующим введением ППВ23 каждые 5 лет. [89, 90]. Важно подчеркнуть, что данная схема вакцинации обусловлена более эффективным развитием иммунного ответа [91].

В контексте пандемии COVID-19 ВОЗ в 2020 г. озвучила основополагающие принципы для программ иммунизации, в которых отмечена приоритетная роль иммунизации восприимчивых групп населения вакцинами против пневмококковой инфекции и сезонного гриппа [92].

Заключение

Микробиом легких играет важную роль в регуляции иммунного ответа. В настоящее время можно с уверенностью говорить о наличии «дисбиоза» микробиоты дыхательных путей у больных ХОБЛ. При этом многие исследователи сходятся во мнении, что «дисбиотический» микробиом ассоциирован с повышенным уровнем воспаления. Проблема микробиома респираторного тракта при ХОБЛ, его особенности, связь с обострениями и прогрессированием заболевания пока не имеет однозначного решения и требует дальнейшего изучения. Между тем в настоящее время вакцинация против пневмококка является эффективной технологией по предотвращению распространения резистентных микроорганизмов, снижению частоты развития ВП, а также риска обострений и смертности у пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. GOLD. Global strategy for prevention, diagnostic and management of COPD: 2022 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf. Accessed April, 2022.
2. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P. Sialic acid-binding lectins as potential pathophysiological targets in treatment of chronic bronchopulmonary diseases (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2019;11(4):151-160. Russian. (Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П. Сиалоспецифичные лектины как возможные патофизиологические мишени терапии хронических бронхолегочных заболеваний (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2019;11(4):151-160.) DOI: 10.17691/stm2019.11.4.18
3. Shpagina L.A., Poteryaeva E.L., Kotova O.S., Shpagin I.S., Smirnova E.L. Actual problems of pulmonology in modern occupational pathology. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2015;9:11-14. Russian. (Шпагина Л.А., Потеряева Е.Л., Котова О.С., Шпагин И.С., Смирнова Е.Л. Актуальные проблемы пульмонологии в современной профпатологической клинике. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015;9:11-14.)
4. Solovieva O.G. Alpha1-antitrypsin deficiency in the practice of a pulmonologist. *Pul'monologija*. 2015;4:505-508. Russian. (Соловьева О.Г. Дефицит альфа1-анти-трипсина в практике пульмонолога. *Пульмонология*. 2015;4:505-508.) DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-505-508
5. Bewley M.A., Preston J.A., Mohasin M., Marriott H.M., Budd R.C., Swales J., et al. Impaired mitochondrial microbicidal responses in chronic obstructive pulmonary disease macrophages. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(7):845-855. DOI: 10.1164/rccm.201608-1714oc
6. Wei X., Ma Z., Yu N., Ren J., Jin C., Mi J., et al. Risk factors predict frequent hospitalization in patients with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;13:121-129. DOI: 10.2147/copd.s152826
7. Vizel A.A., Salakhova I.N., Vafina A.R., Vizel I.Yu., Ilyinsky V.I., Kudryavtseva E.Z., et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease, who were in the pulmonology departments of Kazan. *Consilium Medicum. Bolezni organov dyhanija*. 2017;1:21-24. Russian. (Визель А.А., Салахова И.Н., Вафина А.Р., Визель И.Ю., Ильинский В.И., Кудрявцева Э.З. и соавт. Клиническая характеристика больных хронической обструктивной болезнью легких, находившихся в пульмонологических отделениях города Казани. *Consilium Medicum. Бoleзни органов дыхания*. 2017;1:21-24.)
8. Jinno A., Park P.W. Role of glycosaminoglycans in infectious disease. *Methods Mol Biol*. 2015;1229:567-585. DOI: 10.1007/978-1-4939-1714-3_45
9. Kobayashi S., Hanagama M., Ishida M., Sato H., Ono M., Yamanda S., et al. Clinical characteristics and outcomes in Japanese patients with COPD according to the 2017 GOLD classification: the Ishinomaki COPD Network Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3947-3955. DOI: 10.2147/copd.s182905

10. Patel N.R., Cunoosamy D.M., Fagerås M., Taib Z., Asimus S., Hegelund-Myrbäck T., et al. The development of AZD7624 for prevention of exacerbations in COPD: a randomized controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1009-1019. DOI: 10.2147/copd.s150576
11. Liu S.K., Ward M., Montgomery J., Mecchella J.N., Masutani R., Bartels S.J., et al. Association of hospital admission risk profile score with mortality in hospitalized older adults. *Innov Aging.* 2017;1(1):1-7. DOI: 10.1093/geroni/igx007
12. Li K., Bihan M., Yooshef S., Methè B.A. Analyses of the microbial diversity across the human microbiome. *PLoS One.* 2012;7(6):318-321. DOI: 10.1371/journal.pone.0032118
13. Segal L.N., Alekseyenko A.V., Clemente J.C., Kulkarni R., Wu B., Gao Z., et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome.* 2013;1(1):19-25. DOI: 10.1186/2049-2618-1-19
14. Fletcher C., Peto R., Tinker C., Speizer F. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. *Oxford University Press.* 1976;141(1):119-128. DOI: 10.2307/2344795
15. Allinson J.P., Hardy R., Donaldson G.C., Shaheen S.O., Kuh D., Wedzicha J.A. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *Am J Respir Crit Care.* 2016;193(6):662-672. DOI: 10.1164/rccm.201511-2210oc
16. Ramakrishnan V.R., Ferril G.R., Suh J.D., Woodson T., Green T.J., Kingdom T.T. Upper and lower airways associations in patients with chronic rhinosinusitis and bronchiectasis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(11):921-927. DOI: 10.1002/alr.21204
17. Zhang R., Chen L., Cao L., Li K., Huang Y., Luan X.Q., et al. Effects of smoking on the lower respiratory tract microbiome in mice. *Respir Res.* 2018;19(1):253-268. DOI: 10.1186/s12931-018-0959-9
18. Pragman A.A., Lyu T., Baller J.A., Gould T.J., Kelly R.F., Reilly C.S., et al. The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiome.* 2018;6(1):7-19. DOI: 10.1186/s40168-017-0381-4
19. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., McCloskey L., Beck J.M. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:821-830. DOI: 10.1513/annalsats.201501-029oc
20. Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K., Freeman C.M., McCloskey L., Schmidt L.A., et al. Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD. *PLoS One.* 2011;6(2):163-184. DOI: 10.1371/journal.pone.0016384
21. Sze M.A., Dimitriu P.A., Hayashi S., Elliott W.M., McDonough J.E., Gosselink J.V. et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(10):1073-1080. DOI: 10.1164/rccm.201111-2075oc
22. Pragman A.A., Kim H.B., Reilly C.S., Wendt C., Isaacson R.E. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2012;7(10):1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0047305
23. Cabrera-Rubio R., Garcia-Núñez M., Setó L., Antó J.M., Moya A., Monsó E., et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3562-3578. DOI: 10.1128/jcm.00767-12
24. Magryś A., Microbiota: a missing link in the pathogenesis of chronic lung inflammatory diseases. *Pol J Microbiol.* 2021;70(1):25-32. DOI: 10.33073/pjm-2021-013
25. Haldar K., George L., Wang Z., Mistry V., Ramsheh M.Y., Free R.C., et al. The sputum microbiome is distinct between COPD and health, independent of smoking history. *Respir Res.* 2020;21(1):183-190. DOI: 10.1186/s12931-020-01448-3
26. Ditz B., Christenson S., Rossen J., Brightling C., Kerstjens H.A., van den Berge M., et al. Sputum microbiome profiling in COPD: beyond singular pathogen detection. *Thorax.* 2020;75(4):338-344. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214168
27. Einarsson G.G., Comer D.M., McIlreavey L., Parkhill J., Ennis M., Tunney M.M., et al. Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. *Thorax.* 2016;71(9):795-803. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207235
28. Huang Y.J., Sethi S., Murphy T., Nariya S., Boushey H.A., Lynch S.V. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):2813-2823. DOI: 10.1128/jcm.00035-14
29. Guo M.Y., Chen H.K., Ying H.Z., Qiu F.S., Wu J.Q. The role of respiratory flora in the pathogenesis of chronic respiratory diseases. *Biomed Res Int.* 2021;6(4):318-362. DOI: 10.1155/2021/6431862
30. Knudsen K.S., Lehmann S., Nielsen R. The lower airways microbiome and antimicrobial peptides in idiopathic pulmonary fibrosis differ from chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2022;17(1):262-282. DOI: 10.1371/journal.pone.0262082
31. Mika M., Nita I., Morf L., Qi W., Beyeler S., Bernasconi E., et al. Microbial and host immune factors as drivers of COPD. *ERJ Open Res.* 2018;4(3):2015-2018. DOI: 10.1183/23120541.00015-2018
32. Paganin P., Fiscarelli E.V., Tuccio V., Chianciani M., Bacci G., Morelli P., et al. Changes in cystic fibrosis airway microbial community associated with a severe decline in lung function. *PLoS One.* 2015;10(4):124-348. DOI: 10.1371/journal.pone.0124348
33. Dy R., Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(3):196-202. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000268
34. Amatngalim G.D., Vieira R.P., Meiners S., Bartel S. Novel insights in to the effects of cigarette smoke on the airway epithelial surface – lessons learned at the European Respiratory Society International Congress 2018 in Paris.

- J Thorac Dis. 2018;10(Suppl. 25):2977-2982. DOI: 10.21037/jtd.2018.08.17
35. McGrath J.C., Stampfli M.R. The immune system as a victim and aggressor in chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl. 17):2011-2017. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.63
 36. Garcia G., Perez T., Verbanck S. Functional measurements of the peripheral airways in COPD. Rev Mal Respir. 2012;29(2):319-327. DOI: 10.1016/j.rmr.2011.09.042
 37. Dima E., Kyriakoudi A., Kaponi M., Vasileiadis I., Stamou P., Koutsoukou A., et al. The lung microbiome dynamics between stability and exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Current perspectives. Respir Med. 2019;157:1-6. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.08.012
 38. Haldar K., George L., Wang Z., Mistry V., Ramsheh M.Y., Free R.C., et al. The sputum microbiome is distinct between COPD and health, independent of smoking history. Respir Res. 2020;21(1):183-190. DOI: 10.1186/s12931-020-01448-3
 39. Burgel P.R., Contoli M., López-Campos J.L. Acute exacerbations of the pulmonary diseases. Sheffield (UK): European Respiratory Society. 2017. 1055 p. DOI: 10.1183/2312508x.erm7717
 40. Yadava K., Pattaroni C., Sichelstiel A.K., Trompette A., Gollwitzer E.S., Salami O., et al. Microbiota promotes chronic pulmonary inflammation by enhancing IL-17A and autoantibodies. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(9):975-987. DOI: 10.1164/rccm.201504-0779oc
 41. Wang Z., Yang Y., Yan Z., Liu H., Chen B., Liang Z., et al. Multi-omic meta-analysis identifies functional signatures of airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. ISME. 2020;14(11):2748-2765. DOI: 10.1038/s41396-020-0727-y
 42. Zhou B.R., Zhang J.A., Zhang Q., Permatasari F., Xu Y., Wu D., et al. Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokines interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha via a NF-kappaB-dependent mechanism in HaCaT keratinocytes. Mediators Inflamm. 2013;5:304-329. DOI: 10.1155/2014/513027
 43. Weeks J.R., Staples K.J., Spalluto C.M., Watson A., Wilkinson T.M. The role of non-typeable *Haemophilus influenzae* biofilms in chronic obstructive pulmonary disease. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:720-742. DOI: 10.3389/fcimb.2021.720742
 44. Sze M.A., Dimitriu P.A., Suzuki M., McDonough J.E., Campbell J.D., Brothers J.F., et al. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(4):438-445. DOI: 10.1164/rccm.201502-0223oc
 45. Cen X., Liu S., Cheng K. The role of Toll-like receptor in inflammation and tumor immunity. Front Pharmacol. 2018;9:878-900. DOI: 10.3389/fphar.2018.00878
 46. Andryukov B.G., Somova L.A., Timchenko N.F. The study of temperature-dependent molecular mechanisms of infection development as a key to the development of modern prophylactic drugs (review). Sovremennye tehnologii v medicine. 2016;8(3):137-150. Russian. (Андрюков Б.Г., Сомова Л.А., Тимченко Н.Ф. Исследование температурозависимых молекулярных механизмов развития инфекции – ключ к созданию современных профилактических средств (обзор). Современные технологии в медицине. 2016;8(3):137-150.) DOI: 10.17691/stm2016.8.3.16
 47. Fan V.S., Gharib S.A., Martin T.R., Wurfel M.M. COPD disease severity and innate immune response to pathogen-associated molecular patterns. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:467-77. DOI: 10.2147/COPD.S94410
 48. Wang Z., Bafadhel M., Haldar K., Spivak A., Mayhew D., Miller B.E., et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. Eur Respir J. 2016;47(4):1082-1092. DOI: 10.1183/13993003.01406-2015
 49. Garth J., Barnes J.W., Krick S. Targeting cytokines as evolving treatment strategies in chronic inflammatory airway diseases. Int J Mol Sci. 2018;19(11):34-32. DOI: 10.3390/ijms19113402
 50. Morton R., Singanayagam A. The respiratory tract microbiome: moving from correlation to causation. Eur Respir J. 2022;59:2079-2103. DOI: 10.1183/13993003.03079-2021
 51. Larsen J.M., Steen-Jensen D.B., Laursen J.M., Søndergaard J.N., Musavian H.S., Butt T.M., et al. Divergent pro-inflammatory profile of human dendritic cells in response to commensal and pathogenic bacteria associated with the airway microbiota. PLoS One. 2012;7(2):319-376. DOI: 10.1371/journal.pone.0031976.
 52. Richmond B.W., Brucker R.M., Han W., Du R.H., Zhang Y., Cheng D.S., et al. Airway bacteria drive a progressive COPD-like phenotype in mice with polymeric immunoglobulin receptor deficiency. Nat Commun. 2016;7:112-140. DOI: 10.1038/ncomms11240
 53. Klimovich V.B., Samoilovich M.P. Immunoglobulin A (IgA) and its receptors. Medicinskaja immunologija. 2006;8(4):483-500. Russian. (Климович В.Б., Самойлович М.П. Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы. Медицинская иммунология. 2006;8(4):483-500.)
 54. Olszak T., An D., Zeissig S., Vera M.P., Richter J., Franke A., et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. Science. 2012;336(6080):489-493. DOI: 10.1126/science.1219328
 55. Zhang N., He Q.S. Commensal microbiome promotes resistance to local and systemic infections. Chin Med J. 2015;128:2250-2255. DOI: 10.4103/0366-6999.162502
 56. Saeedi P., Salimian J., Ahmadi A., Imani Fooladi A.A. The transient but not resident (TBNR) microbiome: a Yin Yang model for lung immune system. Inhal Toxicol. 2015;27:451-461. DOI: 10.3109/08958378.2015.1070220
 57. Mammen M.J., Sethi S. COPD and the microbiome. Respirology. 2016;21:590-599. DOI: 10.1111/resp.12732
 58. Fodor M.N., Klem E.R., Gilpin D.F., Elborn J.S., Boucher R.C., Tunney M.M., et al. The adult cystic fibrosis air way microbiota is stable over time and infection type,

- and highly resilient to antibiotic treatment of exacerbations. *PLoS One*. 2012;7(9):450-451. DOI: 10.1371/journal.pone.0045001
59. Tunney M.M., Einarsson G.G., Wei L., Drain M., Klem E.R., Cardwell C., et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1118-1126. DOI: 10.1164/rccm.201210-1937oc
 60. Alikhan M.M., Lee F.E. Understanding non-typeable *Haemophilus influenzae* and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(2):159-164. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000023
 61. Millares L., Pérez-Brocá V., Ferrari R., Gallego M., Pomares X., García-Núñez M., et al. Functional metagenomics of the bronchial microbiome in COPD. *PLoS One*. 2015;10(12):144-148. DOI: 10.1371/journal.pone.0144448
 62. Wilkinson T.M. Drivers of year-to-year variation in exacerbation frequency of COPD: analysis of the AERIS cohort. *ERJ Open Res*. 2019;5:248-2018. DOI: 10.1183/23120541.50248-2018
 63. Diver S., Richardson M., Haldar K., Ghebre M.A., Ramshah M.Y., Bafadhel M., et al. Sputum microbiomic clustering in asthma and chronic obstructive pulmonary disease reveals a *Haemophilus*-predominant subgroup. *Allergy*. 2020;75:808-817. DOI: 10.1111/all.14058
 64. Tufvesson E., Bjermer L., Ekberg M. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronically colonized with *Haemophilus influenzae* during stable disease phase have increased airway inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:881-889. DOI: 10.2147/copd.s78748
 65. Wang Z., Zhang Y. Inflammatory endotype-associated airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease clinical stability and exacerbations: a multicohort longitudinal analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(12):1488-1502. DOI: 10.1164/rccm.202009-3448OC
 66. Barcik W., Boutin R.C., Sokolowska M., Finlay B.B. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma. *Immunity*. 2020;52:241-255. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.01.007
 67. Benitez A.J., Hoffmann C., Muir A.B., Dods K.K., Spergel J.M., Bushman F.D., et al. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome*. 2015;3:23. DOI: 10.1186/s40168-015-0085-6
 68. Ruan R., Deng X., Dong X., Wang Q., Lv X., Si C. Microbiota emergencies in the diagnosis of lung diseases: a meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:634-709. DOI: 10.3389/fcimb.2021.709634
 69. Liu D.S., Han X.D., Liu X.D. Current status of community acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J*. 2018;131:1086-1091. DOI: 10.4103/0366-6999.230727
 70. Pérez-Trallero E., Marimón J.M., Larruskain J., Alonso M., Ercibengoa M. Antimicrobial susceptibilities and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from elderly patients with pneumonia and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Antimicrob Agent Chemother*. 2011;55(6):2729-2734. DOI: 10.1128/AAC.01546-10
 71. McCarthy H., Jackson M., Corcoran M. Colonisation of Irish patients with chronic obstructive pulmonary disease by *Streptococcus pneumoniae* and analysis of the pneumococcal vaccine coverage: a non-interventional, observational, prospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7:139-144. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013944
 72. Hisashi S., Vázquez-Sánchez D.A., Gonzalez-Diaz A., Meritxell C., Tubau F. Overview of pneumococcal serotypes and genotypes causing diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Spanish hospital between 2013 and 2016. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1387-1400. DOI: 10.2147/idr.s165093
 73. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Available at: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. Accessed June 2022.
 74. Vaccines and alternative approaches: reducing our dependence on antimicrobials. Available at: https://amr-review.org/sites/default/files/Vaccines%20and%20alternatives_v4_LR.pdf. Accessed June 2022.
 75. Mojica M.F., Rossi M.A., Vila A.J., Bonomo R.A. The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat. *Lancet Infect Dis*. 2021;18:1473-1499. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30868-9
 76. World Health Organization. PPL Short Summary. Available at: www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. Accessed June, 2022.
 77. Tacconelli E. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:318-327. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
 78. James I., Psych M. Antibiotics used for treating COVID-19 patients may result in increased resistance to drugs' benefits. Available at: www.news-medical.net/news/20200825/Antibiotics-used-for-treating-COVID-19-patients-may-result-in-increased-resistance-to-drugs-benefits.aspx. Accessed May, 2022.
 79. Giacomelli A., Ridolfo A.L., Oreni L., Vimercati S., Albrecht M., Cattaneo D., et al. Consumption of antibiotics at an Italian university hospital during the early months of the COVID-19 pandemic: were all antibiotic prescriptions appropriate? *Pharmacol Res*. 2021;164:40-51. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105403
 80. CDC. Healthcare Settings. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Available at: www.cdc.gov/mrsa/healthcare/index.html. Accessed April, 2022.
 81. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control*. 2020;15:35. DOI: 10.3205/dgkh000370
 82. Rizvi S.G., Ahammad S.Z. COVID-19 and antimicrobial resistance: a cross-study. *Sci Total Environ*. 2022;807(Pt 2):150873. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.150873

83. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Available at: www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf. Accessed May, 2022.
84. Prescribing information for Prevenar13. Amendment No. 3 dated 09/26/2018. Amendment No. 5 of 08/04/2020. Russian. (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар13. Изменения №3 от 26.09.2018. Изменения №5 от 04.08.2020.)
85. Kozlov R.S., Andreeva I.V., Stetsyuk O.U., Muravyov A.A. Vaccination against pneumococcal infection in adult patients with comorbidities: a view through the prism of clinical guidelines. *Klinicheskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapija*. 2020;4(22):254-265. Russian. (Козлов Р.С., Андреева И.В., Стецюк О.У., Муравьев А.А. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых пациентов с сопутствующими заболеваниями: взгляд через призму клинических рекомендаций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020;4(22):254-265.) DOI: 10.36488/cmasc.2020.4.254-265
86. Walters J.A., Tang J.N., Poole P., Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;1:13-90. DOI: 10.1002/14651858.CD001390.pub4
87. Tomczyk S., Bennett N.M., Stoecker C., Gierke R., Moore M.R., Whitney C.G., Hadler S., Pilishvili T.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(37):822-825. DOI: 10.15585/mmwr.mm6846a5
88. Russian Respiratory Society. Clinical guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2. Accessed April, 2022. Russian. (Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Доступна по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2. Ссылка активна на апрель 2022.)
89. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N. Federal clinical guidelines for pneumococcal vaccination in adults. *Pul'monologija*. 2019;29(1):19-34. Russian. (Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. Федеральные клинические рекомендации по противопневмококковой вакцинопрофилактике у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19-34.) DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
90. Russian Respiratory Society. Clinical guidelines. Pneumonia. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1. Accessed April, 2022. Russian. (Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Доступна по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1. Ссылка активна на апрель 2022.)
91. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. Vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Guide to Clinical Immunology in Respiratory Medicine. 2nd edition, enlarged. Moscow, "MDV", 2018, 90 p. Russian. (Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. Вакцинация пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 2-е издание, дополненное. М: "МДВ", 2018. 90 с.)
92. WHO. COVID-19 outbreak technical guidance on routine immunization during pandemic in Europe. Available at: www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/coronavirus-disease-covid-19-outbreak-technical-guidance-europe/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region-2020. Accessed March, 2022.