

Микрофлора легких: норма, патологии, влияние вакцинации

М.О. Золотов¹ ✉, А.В. Жестков¹, А.В. Лямин¹, В.Д. Федотов^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

³ Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603105, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

Резюме

Разработка новых методов диагностики инфекционных заболеваний, таких как полимеразная цепная реакция, секвенирование и масс-спектрометрия, позволила расширить представление о микрофлоре различных локусов организма человека в целом и респираторного тракта в частности. В легких наиболее распространены представители *Proteobacteria* (*Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp.), *Bacteroidetes* (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.) и *Firmicutes* (*Veillonella* spp., *Streptococcus* spp.). Формирование патологического процесса в нижних дыхательных путях приводит к изменению их микробиома. Так, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких обнаруживаются микроорганизмы родов *Moraxella*, *Haemophilus* и *Acinetobacter*. К основным возбудителям внебольничной пневмонии (ВП) относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и другие энтеробактерии. Атипичные возбудители пневмонии представлены *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila*. Широкая распространенность *S. pneumoniae* в популяции подтверждает необходимость применения вакцин для профилактики развития инвазивных и неинвазивных форм инфекции. **Целью** исследования явился анализ данных литературы о структуре нормальной микрофлоры легких и изучение ее роли в развитии патологических состояний. **Заключение.** Все больше исследований подтверждают важную роль нормальной микрофлоры дыхательных путей. Применение вакцинации для профилактики болезней бронхолегочной системы позволяет снизить заболеваемость и смертность от пневмонии. Однако проблема ВП не теряет своей актуальности, в частности, представляет большой интерес динамика изменений структуры возбудителей этого заболевания. Проведение вакцинопрофилактики против респираторных патогенов в совокупности с бесконтрольным приемом антибактериальных препаратов во время пандемии новой коронавирусной инфекции могли способствовать изменению как структуры микрофлоры нижних дыхательных путей в целом, так и возбудителей бактериальной ВП в частности. Выявление изменения доминирующего возбудителя влечет за собой необходимость пересмотра этиотропного лечения и организации плановой профилактики при наличии соответствующих вакцин.

Ключевые слова: микрофлора легких, вакцинация, *Streptococcus pneumoniae*, пневмония, энтеробактерии.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Золотов М.О. и соавт., 2023

Для цитирования: Золотов М.О., Жестков А.В., Лямин А.В., Федотов В.Д. Микрофлора легких: норма, патологии, влияние вакцинации. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 792–797. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4144

Microflora of the lungs in health and disease, the impact of vaccination

Maxim O. Zolotov¹ ✉, Alexander V. Zhestkov¹, Artem V. Lyamin¹, Vasily D. Fedotov^{2,3}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

³ Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Semashko 20, Nizhny Novgorod, 603105, Russia

Abstract

The development of new methods for diagnosing infectious diseases, such as polymerase chain reaction, sequencing, and mass spectrometry, has made it possible to expand our understanding of the microflora of the human body in general and of the respiratory tract in particular. The most common microorganisms in lungs include *Proteobacteria* (*Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp.), *Bacteroidetes* (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.) and *Firmicutes* (*Veillonella* spp., *Streptococcus* spp.). Pathological processes in the lower respiratory tract change the microbiome. Consequently, *Moraxella*, *Haemophilus*, and *Acinetobacter* microorganisms are found in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The main causative agents of community-acquired pneumonia include *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* and other enterobacteria. Atypical causative agents of pneumonia include *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila*. The wide prevalence of *S. pneumoniae* in the population confirms the need for vaccines to prevent the development of invasive and noninvasive forms of infection. **The aim** of the study was to analyze literature data on the structure of the normal microflora of the lung and to investigate

its role in the development of pathological conditions. **Conclusion.** A growing body of research confirms the important role of the normal microflora of the respiratory tract. Vaccination against diseases of the bronchopulmonary system may reduce the incidence and mortality of pneumonia. However, the problem of community-acquired pneumonia is still relevant. In particular, the changes in the structure of the pathogens of this disease is of great interest. Vaccination against respiratory pathogens in combination with uncontrolled use of antibiotics during the pandemic of the new coronavirus infection could contribute to a change in the structure of both the lower respiratory microflora in general and the pathogens of bacterial community-acquired pneumonia in particular. The detection of a change in the predominant pathogen calls for revising etiotropic treatment and organizing planned prophylaxis if the appropriate vaccines are available.

Key words: microflora of the lungs, vaccination, *Streptococcus pneumoniae*, pneumonia, enterobacteria.

Conflict of interests. No conflict of interest declared by the authors.

Funding. The study was not sponsored.

© Zolotov M.O. et al., 2023

For citation: Zolotov M.O., Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Fedotov V.D. Microflora of the lungs in health and disease, the impact of vaccination. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 792–797. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4144

В медицинской науке сформировалось устойчивое мнение, что легкие — стерильный орган [1] и в случае колонизации легочной ткани микроорганизмами развивается воспалительная реакция, которая может привести к пневмонии. Однако разработка новых методов диагностики инфекционных заболеваний, таких как полимеразная цепная реакция, секвенирование и масс-спектрометрия, позволила расширить представление о микрофлоре различных локусов организма человека в целом и респираторного тракта в частности. При этом особый интерес представляет роль микроорганизмов в возникновении и развитии заболеваний.

Нормальная микрофлора верхних и нижних дыхательных путей

Нормальная микрофлора респираторного тракта имеет широкое разнообразие и различную структуру в зависимости от локуса [2]. В полости носа доминируют *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.* В носоглотке чаще выявляются представители родов *Moraxella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*. Микрофлора ротоглотки представлена ротиями, превотеллами, стрептококками, вейлонеллами и др. В легких, по данным литературы, наиболее распространены представители *Proteobacteria* (*Pseudomonas spp.*, *Haemophilus spp.*), *Bacteroidetes* (*Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*) и *Firmicutes* (*Veillonella spp.*, *Streptococcus spp.*) [3–5].

Отмечается определенная схожесть микробиологического пейзажа верхних и нижних дыхательных путей [1, 6]. Это связывают с относительной легкостью распространения микроорганизмов из носоглотки и ротоглотки в легкие, в то время как для контаминации, например, кишечника им необходимо преодолеть кислую среду желудка, протеолитические ферменты и щелочную среду тонкой кишки, колонизационную резистентность и факторы иммунной системы толстой кишки [7].

Воздействие физических факторов в различных отделах дыхательных путей оказывают влияние на жизнедеятельность микроорганизмов и их видовое разнообразие. При продвижении от полости носа к легким повышается температура, увеличиваются влажность и pH [8, 9]. Возрастает парциальное давление углекис-

лого газа, а кислорода, напротив, снижается. Кроме того, крупные частицы (размером ≥ 10 мкм) оседают в полости носа, в то время как в легкие в основном попадают частицы размером около 1 мкм [10].

В зарубежной литературе большое внимание уделено поиску взаимосвязи между нарушениями в работе кишечника и бронхолегочной системы (кишечно-легочный перекрест — *gut–lung crosstalk*) [11–13]. Так, заболевания нижних дыхательных путей (бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), грипп, муковисцидоз (МВ) и др.) могут сопровождаться развитием системного воспаления и приводить к поражению кишечника [14]. И наоборот, изменения микрофлоры желудочно-кишечного тракта, вызванные приемом антибактериальных препаратов (АБП), недостаточным употреблением клетчатки и др., нарушают метаболизм питательных веществ, что повышает риск формирования и / или обострения болезней респираторного тракта.

Кроме того, нормальная микрофлора легких предотвращает рост и размножение микроорганизмов, которые попадают со слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Данный феномен получил название «колонизационная резистентность».

Микрофлора легких и патологические процессы

Проведены исследования, посвященные изучению влияния микрофлоры легких на развитие патологических состояний. При микроаспирации смеси оральных комменсалов у мышей обнаружены стимуляция Т-хелперов 17-го типа и повышение устойчивости к пневмококковой инфекции [15]. Также в эксперименте на мышах показано, что вдыхание непатогенного штамма кишечной палочки может приводить к активации дендритных клеток и Т-лимфоцитов и предотвращать развитие аллергических реакций [16].

Опубликованы результаты исследований, подтверждающие, что у детей, которые выросли в сельской местности, риск развития аллергических заболеваний, в т. ч. БА, ниже, чем у городских жителей [17–19]. Этот феномен связывают с меньшим использованием антисептиков и АБП и контактом с большим количеством микроорганизмов из окружающей среды.

Также имеются данные о снижении заболеваемости БА при употреблении в пищу клетчатки. Микро-

организмы метаболизируют ее с образованием короткоцепочечных жирных кислот, которые препятствуют развитию аллергического воспаления [20].

Воспалительная реакция в нижних дыхательных путях создает благоприятные условия для жизнедеятельности микробов. Альтерация базальной мембраны эпителия облегчает адгезию, а экссудация сопровождается поступлением питательных веществ (железо, аминокислоты, углеводы и др.), необходимых для роста микроорганизмов. Кроме того, в ответ на бактериальные антигены поврежденные эпителиальные клетки привлекают врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, которые вырабатывают цитокины (IL-5, IL-13), за счет чего в очаг воспаления мигрируют эозинофилы и активируются бокаловидные клетки, в итоге стимулируя аллергическое воспаление [21].

Видовое разнообразие микрофлоры при различных заболеваниях

Формирование патологического процесса в легких приводит к изменению их микробиома. Так, у пациентов с ХОБЛ обнаруживаются микроорганизмы родов *Moraxella*, *Haemophilus* и *Actinobacter* [11].

Зарубежными исследователями проанализирована динамика структуры микрофлоры мокроты у больных ХОБЛ после перенесенной риновирусной инфекции. Зарегистрировано увеличение в исследуемом материале титра *Haemophilus influenzae*, что связано с активацией уже присутствующих в легочной ткани микроорганизмов, а не с попаданием их из других локусов [22].

Нарушения мукоцилиарного клиренса, возникающие у пациентов с МВ, способствуют микробной колонизации легочной ткани [23]. При этом состав микробиома легких у детей с МВ с первых месяцев жизни отличается от такового у здоровых: в нем выявляются представители нормальной микрофлоры родов *Streptococcus*, *Prevotella*, *Rothia*, *Veillonella*, *Gemella*, *Neisseria*, *Actinomyces* и *Haemophilus*. При этом до 50 % общего микробного сообщества составляют стафилококки и *Pseudomonas aeruginosa* [24]. Начиная со 2-го десятилетия жизни пациентов с МВ разнообразие микроорганизмов снижается, прогрессивно увеличивается доля *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia spp.*, что сопровождается снижением дыхательной функции легких [25].

Изменения микрофлоры отмечены не только у лиц с хроническими заболеваниями [26]. При остром воспалении (например, бактериальной пневмонии) отмечается снижение микробиологического разнообразия в легких [27]. Также острые инфекции легочной ткани являются наиболее частой причиной тяжелого сепсиса [28].

У пациентов с бронхоэктазами в мокроте часто обнаруживаются *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, энтеробактерии, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [29]. Американскими исследователями выявлен высокий уровень колонизации легких в таких случаях и нетуберкулезными микобактериями [30].

Микрофлора и пневмония

Расширение знаний о составе и функции микрофлоры привело к изменению представления о патогенезе пневмонии [27]. Возникновение этого заболевания связывают с нарушением микробиологического гомеостаза (под воздействием факторов окружающей среды, при приеме АБП и др.). Создаются микроэкологические условия для ресурсного доминирования 1 вида или группы микроорганизмов, что может приводить к реализации их патогенного потенциала. Например, дисбиоз слизистых оболочек в совокупности со снижением эффективности мукозального иммунитета и нарушением мукоцилиарного клиренса могут способствовать попаданию в нижние дыхательные пути микроорганизмов порядка *Enterobacterales*. Факторы патогенности энтеробактерий (пили 1-го и 3-го типа, капсула, липополисахарид клеточной стенки и др.) вызывают воспаление в легочной ткани и формирование пневмонии.

Нельзя отрицать высокую роль определенных микроорганизмов в развитии той или иной патологии. В зарубежных источниках литературы к основным возбудителям внебольничной пневмонии (ВП) относят *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и другие энтеробактерии. Атипичные возбудители пневмонии представлены *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila* [31, 32]. Данные российских исследователей также подтверждают высокую этиологическую роль пневмококка, энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий [33–36], а также *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila* [37].

В ряде источников анализируется динамика изменения доминирующих возбудителей пневмонии в течение нескольких лет. В Российской Федерации проведено ретроспективное исследование пациентов, госпитализированных с диагнозом ВП в 2010–2014 гг. [38]. Наиболее часто (20–50 %) в их мокроте выявлялся пневмококк. Среди представителей энтеробактерий выделены кишечная палочка (1,1–2,8 %) и *Citrobacter spp.* (1,7–9,3 %); среди представителей неферментирующих грамотрицательных бактерий — синегнойная палочка (2–5 %). Не обнаружены *H. influenzae*, *K. pneumoniae*. К сожалению, оценка статистической значимости полученных результатов в разные годы не проводилась.

Вакцинопрофилактика пневмонии

И российскими, и зарубежными исследованиями подтверждена значительная роль пневмококка в возникновении пневмонии. Существуют > 90 различных его серотипов, 20 — вызывают тяжелые инфекционные поражения. Широкая распространенность *S. pneumoniae* в популяции подтверждает необходимость применения вакцин для профилактики развития инвазивных и неинвазивных форм инфекции.

Разработаны 2 вида пневмококковых вакцин. Полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ) применяется в клинической практике > 30 лет и доказала

свою безопасность и эффективность. В ее состав входят полисахаридные антигены 23 наиболее распространенных серотипов пневмококка. Особенностью иммунного ответа на ППВ-23 является стимуляция В-лимфоцитов, что приводит к синтезу специфических IgM. Однако иммунный ответ на полисахаридные антигены не формируется у детей раннего возраста [39]. Кроме того, сформированный иммунитет нестойкий, что требует проведения ревакцинации каждые 5 лет [40].

Разработка методики связывания полисахаридных антигенов с белком-носителем (например, дифтерийным анатоксином) способствовала повышению эффективности иммунизации за счет вовлечения в иммунные реакции Т-лимфоцитов и образования клеток иммунологической памяти [41]. Созданные таким образом пневмококковые вакцины получили название конъюгированных (ПКВ). Последняя разработанная ПКВ содержит полисахариды 13 серотипов пневмококка.

Проведено множество клинических исследований по изучению эффективности ПКВ-13 [42–44]. Продemonстрировано, что препарат формирует напряженный иммунитет у детей первых лет жизни и способствует снижению уровня носительства *S. pneumoniae* на слизистой оболочке верхних дыхательных путей [45]. Однако стоит учитывать, что элиминация пневмококка высвобождает экологическую нишу, которую могут занять другие микроорганизмы, в т. ч. потенциальные возбудители пневмонии. Применение ПКВ-13 рекомендовано лицам с хроническими болезнями легких, иммунодефицитами, сахарным диабетом и другими патологическими состояниями, сопровождающимися повышенным риском возникновения пневмонии [46].

ППВ и ПКВ дополняют друг друга [47], для достижения наибольшей эффективности необходимо применять оба препарата. Если пациент ранее не был привит против пневмококка, то однократно вводится ПКВ-13, через год — ППВ-23, далее, через 5 лет, проводится ревакцинация ею же. Если же первой была введена ППВ-23, то через 1 год используется ПКВ-13, а через 5 лет проводится ревакцинация ППВ-23. Для лиц с иммунодефицитными состояниями интервал между введениями ПКВ-13 и ППВ-23 необходимо сокращать, но он должен составлять ≥ 8 нед.

Заключение

Проводится все больше исследований, подтверждающих высокую роль нормальной микрофлоры дыхательных путей. Формирование колонизационной резистентности, контакт с большим количеством микроорганизмов препятствуют развитию аллергических и инфекционных болезней респираторного тракта. При формировании хронических патологических процессов в легких изменяется структура микробиологического пейзажа, что может приводить к ухудшению клинической симптоматики и снижению эффективности проводимой терапии.

Применение вакцинации для профилактики болезней бронхолегочной системы позволяет снизить заболеваемость и смертность от пневмонии. Однако проблема ВП не теряет своей актуальности. Представляет большой интерес динамика изменений структуры возбудителей этого заболевания. Вакцинопрофилактика против респираторных патогенов в совокупности с бесконтрольным приемом АБП во время пандемии новой коронавирусной инфекции могли способствовать изменению структуры как микрофлоры нижних дыхательных путей в целом, так и возбудителей бактериальной ВП в частности.

Поэтому необходим постоянный мониторинг структуры возбудителей, т. к. превалирование того или иного вида микроорганизмов (а в некоторых случаях может идти речь даже об отдельных штаммах) в этиологической структуре заболевания зависит от множества факторов окружающей среды и эпидемиологических особенностей циркуляции микроорганизмов в популяции. Выявление изменения доминирующего возбудителя влечет за собой необходимость пересмотра этиотропного лечения и организации плановой профилактики при наличии соответствующих вакцин.

Литература / References

1. Segal L.N., Alekseyenko A.V., Clemente J.C. et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome*. 2013; 1 (1): 19. DOI: 10.1186/2049-2618-1-19.
2. Man W.H., de Steenhuijsen Pitsers W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15 (5): 259–270. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14.
3. Moffatt M.F., Cookson W.O. The lung microbiome in health and disease. *Clin. Med. (Lond.)*. 2017; 17 (6): 525–529. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-6-525.
4. Charlson E.S., Bittinger K., Chen J. et al. Assessing bacterial populations in the lung by replicate analysis of samples from the upper and lower respiratory tracts. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e42786. DOI: 10.1371/journal.pone.0042786.
5. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R. et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (8): 957–963. DOI: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
6. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 2015; 6 (2): e00037. DOI: 10.1128/mBio.00037-15.
7. Huffnagle G.B., Dickson R.P., Lukacs N.W. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol.* 2017; 10 (2): 299–306. DOI: 10.1038/mi.2016.108.
8. Brunworth J.D., Garg R., Mahboubi H. et al. Detecting nasopharyngeal reflux: a novel pH probe technique. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2012; 121 (7): 427–430. DOI: 10.1177/000348941212100701.
9. Keck T., Lindemann J. Numerical simulation and nasal air-conditioning. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 9: Doc08. DOI: 10.3205/cto000072.
10. Hatch T.F. Distribution and deposition of inhaled particles in respiratory tract. *Bacteriol. Rev.* 1961; 25 (3): 237–240. DOI: 10.1128/br.25.3.237-240.1961.
11. Ubags N.D.J., Marsland B.J. Mechanistic insight into the function of the microbiome in lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1602467. DOI: 10.1183/13993003.02467-2016.
12. Segal L.N., Rom W.N., Weiden M.D. Lung microbiome for clinicians. New discoveries about bugs in healthy and diseased lungs. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (1): 108–116. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201310-339FR.

13. Fujimura K.E., Demoor T., Rauch M. et al. House dust exposure mediates gut microbiome Lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111 (2): 805–810. DOI: 10.1073/pnas.1310750111.
14. Wang J., Li F., Wei H. et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J. Exp. Med.* 2014; 211 (12): 2397–2410. DOI: 10.1084/jem.20140625.
15. Wu B.G., Sulaiman I., Tsay J.J. et al. Episodic aspiration with oral commensals Induces a MyD88-dependent, pulmonary T-helper cell type 17 response that mitigates susceptibility to Streptococcus pneumoniae. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (9): 1099–1111. DOI: 10.1164/rccm.202005-1596OC.
16. Nembrini C., Sichelstiel A., Kisielow J. et al. Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multicomponent immunoregulatory mechanism. *Thorax*. 2011; 66 (9): 755–763. DOI: 10.1136/thx.2010.152512.
17. Ege M.J., Mayer M., Normand A.C. et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (8): 701–709. DOI: 10.1056/NEJMoa1007302.
18. Ege M.J., Bieli C., Frei R. et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (4): 817–823. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1307.
19. Roduit C., Wohlgensinger J., Frei R. et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (1): 179–185. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.010.
20. Marsland B.J., Trompette A., Gollwitzer E.S. The gut–lung axis in respiratory disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (Suppl. 2): S150–S156. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201503-133AW.
21. McKenzie A.N. Type-2 innate lymphoid cells in asthma and allergy. *Ann. Thorac. Soc.* 2014; 11 (Suppl. 5): S263–270. DOI: 10.1513/annalsats.201403-097aw.
22. Molyneux P.L., Mallia P., Cox M.J. et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (10): 1224–1231. DOI: 10.1164/rccm.201302-0341OC.
23. Lynch S.V., Bruce K.D. The cystic fibrosis airway microbiome. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3 (3): a009738. DOI: 10.1101/csh-perspect.a009738.
24. Prevaes S.M., de Steenhuijsen Piters W.A., de Winter-de Groot K.M. et al. Concordance between upper and lower airway microbiota in infants with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1602235. DOI: 10.1183/13993003.02235-2016.
25. Coburn B., Wang P.W., Diaz Caballero J. et al. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 10241. DOI: 10.1038/srep10241.
26. Huffnagle G.B., Dickson R.P. The bacterial microbiota in inflammatory lung diseases. *Clin. Immunol.* 2015; 159 (2): 177–182. DOI: 10.1016/j.clim.2015.05.022.
27. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 238–246. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70028-1.
28. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623.
29. Flume P.A., Chalmers J.D., Olivier K.N. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018; 392 (10150): 880–890. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7.
30. Aksamit T.R., O'Donnell A.E., Barker A. et al. Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US bronchiectasis research registry. *Chest*. 2017; 151 (5): 982–992. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.055.
31. Ferreira-Coimbra J., Sarda C., Rello J. Burden of community-acquired pneumonia and unmet clinical needs. *Adv. Ther.* 2020; 37 (4): 1302–1318. DOI: 10.1007/s12325-020-01248-7.
32. Kolditz M., Ewig S. Community-acquired pneumonia in adults. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2017; 114 (49): 838–848. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0838.
33. Невзорова В.А., Туркутюков В.Б., Мартыненко И.М. и др. Микробиологические аспекты диагностики внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2004; (18): 15–17. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiologicheskie-aspekty-diagnostiki-vnebolnichnoy-pnevmonii/viewer> / Nevzorova V.A., Turkutyukov V.B., Martynenko I.M. et al. [Microbiological aspects of outpatient pneumonia diagnostics]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2004; (18): 15–17. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiologicheskie-aspekty-diagnostiki-vnebolnichnoy-pnevmonii/viewer> (in Russian).
34. Бруснигина Н.Ф., Мазепа В.Н., Самохина Л.П. и др. Этиологическая структура внебольничной пневмонии. *Медицинский альманах*. 2009; 7 (2): 118–121. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiologicheskaya-struktura-vnebolnichnoy-pnevmonii?ysclid=I9zd8Ijvx139158914> / Brusnigina N.F., Mazepa V.N., Samokhina L.P. et al. [Etiological structure of community-acquired pneumonia]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2009; 7 (2): 118–121. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/etiologicheskaya-struktura-vnebolnichnoy-pnevmonii?ysclid=I9zd8Ijvx139158914> (in Russian).
35. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Russian Respiratory Society (RRS), Interregional association for clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy (IACMAC). Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults]. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48 (in Russian).
36. Куликов П.В., Жоголев С.Д., Аминев Р.М. и др. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву в современный период. Сравнительная оценка эффективности пневмококковых вакцин. *Журнал инфектологии*. 2019; 11 (2): 116–123. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-116-123. / Kulikov P.V., Zhogolev S.D., Aminev R.M. et al. [Epidemiological and etiological characteristics of community-acquired pneumonia in military conscripts in the modern period. Comparative evaluation of the effectiveness of pneumococcal vaccines]. *Zhurnal infektologii*. 2019; 11 (2): 116–123. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-116-123 (in Russian).
37. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 295–355. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355. / Avdeev S.N., Dekh-nich A.V., Zaytsev A.A. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 295–355. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355 (in Russian).
38. Герасимова А.С., Челбаева Е.А., Тарасеева Г.Н., Олейников В.Э. Структура бактериальных возбудителей и рациональная фармакотерапия внебольничной пневмонии. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2016; 40 (4): 40–50. DOI: 10.21685/2072-3032-2016-4-5. / Gerasimova A.S., Chelbayeva Ye.A., Taraseyeva G.N., Oleynikov V.E. [The structure of bacterial pathogens and rational pharmacotherapy of community-acquired pneumonia]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki*. 2016; 40 (4): 40–50. DOI: 10.21685/2072-3032-2016-4-5 (in Russian).
39. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 200–211. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1899. / Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I. et al. [Vaccine prevention of pneumococcal infection in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018; 15 (3): 200–211. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1899 (in Russian).
40. French N., Gordon S.B., Mwalukomo T. et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (9): 812–822. DOI: 10.1056/NEJMoa0903029.
41. Pollard A.J., Perrett K.P., Beverley P.C. Maintaining protection against invasive bacteria with protein polysaccharide conjugate vaccines. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9 (3): 213–220. DOI: 10.1038/nri2494.
42. Theilacker C., Fletcher M.A., Jodar L., Gessner B.D. PCV₁₃ vaccination of adults against pneumococcal disease: what we have learned from the community-acquired pneumonia immunization trial in

- adults (CAPiTA). *Microorganisms*. 2022; 10 (1): 127. DOI: 10.3390/microorganisms10010127.
43. Feldman C., Anderson R. Recent advances in the epidemiology and prevention of Streptococcus pneumonia infections. *F1000Res*. 2020; 9 (F1000 Faculty Rev.): 338. DOI: 10.12688/f1000research.22341.1.
 44. Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В. и др. Влияние разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких: фокус на изменении микробиоценоза мокроты. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99 (7): 7–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17. / Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V. et al. [The effect of different regimens of vaccination against pneumococcal infection on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: focus on changes in sputum microorganism population]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2021; 99 (7): 7–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17 (in Russian).
 45. Харит С. М., Фридман И. В., Павлюкова А. Н. и др. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (5): 443–447. DOI: 10.15690/pf.v13i5.1639. / Kharit S. M., Fridman I. V., Pavlyukova A. N. et al. [Clinical efficacy of pneumococcal conjugate 13-valent vaccine in young children]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016; 13 (5): 443–447. DOI: 10.15690/pf.v13i5.1639 (in Russian).
 46. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34. / Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N. et al. [Federal clinical guidelines for vaccination prevention of pneumococcal infection in adults]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34 (in Russian).
 47. Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Бикмиева А.В. и др. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019; 64 (1-2): 37–43. DOI: 10.24411/0235W2990W2019W10007. / Briko N.I., Fel'dblyum I.V., Bikmiyeva A.V. et al. [Vaccine prophylaxis of the adult population against pneumococcal infection]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2019; 64 (1-2): 37–43. DOI: 10.24411/0235W2990W2019W10007 (in Russian).

Поступила: 24.08.22

Принята к печати: 04.10.22

Received: August 24, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Золотов Максим Олегович — к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04, доб. 457; e-mail: m.o.zolotov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4806-050X>)

Maxim O. Zolotov, Candidate of Medicine, Assistant, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04, ext. 457; e-mail: m.o.zolotov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4806-050X>)

Жестков Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04, доб. 457; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>)

Alexander V. Zhestkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology, and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04, ext. 457; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>)

Лямин Артем Викторович — д. м. н., профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04, доб. 457; e-mail: avlyamin@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>)

Artem V. Lyamin, Doctor of Medicine, Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology, and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04, ext. 457; e-mail: avlyamin@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>)

Федотов Василий Дмитриевич — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии имени В.Г.Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; главный внештатный пульмонолог министерства здравоохранения Нижегородской области; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: basil11@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

Vasily D. Fedotov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy named after V.G.Vogralik, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Senior Researcher, Clinical Department, Federal Budgetary Scientific Institution "Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: basil11@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

Участие авторов

Золотов М.О. — подготовка текста

Жестков А.В. — редактирование и доработка текста

Лямин А.В. — подготовка и редактирование текста

Федотов В.Д. — подготовка и редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Zolotov M.O. — text preparation

Zhestkov A.V. — editing and finalizing the text

Lyamin A.V. — text preparation and editing

Fedotov V.D. — text preparation and editing

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.