

Результаты иммунопрофилактики ВИЧ-инфицированных 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной

А.В. Жестков¹, М.О. Золотов^{✉1}, А.В. Лямин¹, О.В. Борисова¹, О.Э. Чернова², Е.А. Железнова¹, Д.Д. Исмагуллин¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», Самара, Россия

Аннотация

Цель. Оценить изменения состава микрофлоры верхних дыхательных путей и показателей клеточного иммунитета через 1 год после введения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13) у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Вакцинированы 100 участников обоих полов (50% мужчин и 50% женщин). Всем пациентам проводилось микробиологическое и иммунологическое обследования (определение уровня CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD45RO+ лимфоцитов периферической крови) до введения вакцины и через 12 мес.

Результаты. Иммунизация ПКВ13 приводит к статистически значимому снижению носительства *Streptococcus pneumoniae* через 1 год после вакцинации ($p=0,012$). Через 1 год после введения ПКВ13 у пациентов отмечалось статистически значимое повышение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с довакцинальными уровнями. Также обнаружено статистически значимое увеличение уровня CD45RO+ лимфоцитов ($p<0,0001$). *S. pneumoniae* найден на слизистой оболочке задней стенки глотки у 16% участников, что показывает его высокую распространенность у ВИЧ-инфицированных больных. В мазках обнаруживались представители энтеробактерий и *Candida* spp. (у 22 и 15% участников соответственно). Через 1 год после введения вакцины пневмококк выделили у 5 пациентов, что статистически значимо ниже, чем до иммунизации ($p=0,012$). После введения ПКВ13 отмечается статистически значимое увеличение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов через 1 год после иммунизации. Однако отсутствует статистически значимое увеличение популяции В-лимфоцитов. Кроме того, ПКВ13 приводит к образованию клеток иммунологической памяти у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Заключение. Проведение иммунопрофилактики ПКВ13 взрослых ВИЧ-инфицированных больных приводит к снижению носительства *S. pneumoniae*, а также способствует стимуляции Т-клеточного звена иммунной системы и стимулирует образование клеток иммунологической памяти.

Ключевые слова: пневмококк, энтеробактерии, ВИЧ-инфекция, вакцинопрофилактика, 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина

Для цитирования: Жестков А.В., Золотов М.О., Лямин А.В., Борисова О.В., Чернова О.Э., Железнова Е.А., Исмагуллин Д.Д. Результаты иммунопрофилактики ВИЧ-инфицированных 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной. Терапевтический архив. 2021;93(11):1300–1305. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201188

Введение

Эпидемия ВИЧ-инфекции в России продолжает прогрессировать. По состоянию на 30.09.2020 в нашей стране зарегистрированы 1 097 182 ВИЧ-инфицированных больных. При этом Самарская область входит в число регионов с одним из самых высоких показателей заболеваемости – 51,6 нового случая на 100 тыс. населения [1].

Внебольничная бактериальная пневмония у ВИЧ-положительных пациентов возникает в 5 раз чаще по сравнению с лицами без ВИЧ-инфекции [2]. При этом заболевания легких бактериальной этиологии могут происходить на

любой стадии заболевания и встречаются у больных с нормальным количеством Т-хелперов в периферической крови [3, 4].

К потенциальным возбудителям пневмонии у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), относятся представители грамположительной (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и др.) и грамотрицательной (*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и др.) микрофлоры [5, 6]. Пневмония у ВИЧ-инфицированных нередко имеет затяжное, рецидивирующее течение и тяжело поддается терапии [2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Золотов Максим Олегович** – очный аспирант каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. Тел.: +7(927)718-73-93; e-mail: m.o.zolotov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4806-050X

Жестков Александр Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-3960-830X

Лямин Артем Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-5905-1895

Борисова Ольга Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-1430-6708

Чернова Оксана Эдуардовна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». ORCID: 0000-0003-4600-0738

Железнова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-0931-2038

Исмагуллин Данир Дамирович – ассистент каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-4283-907X

✉**Maxim O. Zolotov.** E-mail: m.o.zolotov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4806-050X

Alexander V. Zhestkov. ORCID: 0000-0002-3960-830X

Artem V. Lyamin. ORCID: 0000-0002-5905-1895

Olga V. Borisova. ORCID: 0000-0003-1430-6708

Oksana E. Chernova. ORCID: 0000-0003-4600-0738

Elena A. Zheleznova. ORCID: 0000-0003-0931-2038

Danir D. Ismatullin. ORCID: 0000-0002-4283-907X

Results of immunoprophylaxis of HIV-infected patients with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine

Alexander V. Zhestkov¹, Maxim O. Zolotov^{✉1}, Artem V. Lyamin¹, Olga V. Borisova¹, Oksana E. Chernova², Elena A. Zheleznova¹, Danir D. Ismatullin¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Samara Regional Clinical Center for AIDS Prevention and Control, Samara, Russia

Abstract

Aim. To assess changes in the composition of the microflora of the upper respiratory tract and indicators of cellular immunity 1 year after the administration of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine (PCV13) in adult HIV-infected patients.

Materials and methods. Were recruited 100 participants of both sexes (50% male and 50% female). All patients underwent microbiological and immunological (determination of the level of CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD45RO+ peripheral blood lymphocytes) examinations before vaccine administration and after 12 months.

Results. Immunization with PCV13 leads to a statistically significant decrease in the carriage of *Streptococcus pneumoniae* 1 year after vaccination ($p=0.012$). After 1 year after the administration of PCV13, the patients showed a statistically significant increase in the total number of T-lymphocytes, T-helpers, and cytotoxic T-lymphocytes in comparison with pre-vaccination levels. A statistically significant increase in the level of CD45RO+ lymphocytes was found 1 year after the administration of PCV13 ($p<0.0001$). *S. pneumoniae* was found on the mucous membrane of the posterior pharyngeal wall in 16% of the participants, indicating its high prevalence in HIV-infected patients. Also, representatives of enterobacteria and *Candida* spp. were found in smears. (22 and 15% of participants, respectively). One year after the vaccine administration, pneumococcus was isolated from 5 participants, which is statistically significantly lower than before immunization ($p=0.012$). After the introduction of PCV13, there is a statistically significant increase in the total number of T-lymphocytes, T-helpers and cytotoxic T-lymphocytes 1 year after immunization. However, there is no statistically significant increase in the B-lymphocyte population. In addition, PCV13 leads to the formation of immunological memory cells in HIV-infected patients.

Conclusion. Thus, immunoprophylaxis with PCV13 in adult HIV-infected patients leads to a decrease in the carriage of *S. pneumoniae*, and also promotes the stimulation of the T-cell link of the immune system and stimulates the formation of immunological memory cells.

Keywords: pneumococcus, enterobacteriaceae, HIV-infection, vaccine prophylaxis, 13-valent conjugated pneumococcal vaccine

For citation: Zhestkov AV, Zolotov MO, Lyamin AV, Borisova OV, Chernova OE, Zheleznova EA, Ismatullin DD. Results of immunoprophylaxis of HIV-infected patients with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1300–1305.

DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201188

Наилучшим способом, предотвращающим развитие заболеваний бронхолегочной системы не только у пациентов с иммунодефицитами, но и у лиц без дефектов в работе иммунной системы, является вакцинация.

Для взрослых пациентов наиболее актуально проведение иммунизации против *Streptococcus pneumoniae*. Выделяют 2 вида пневмококковых вакцин: полисахаридные (ППВ) и конъюгированные (ПКВ). Полисахаридные антигены активируют В-лимфоциты, которые начинают продуцировать иммуноглобулины (Ig), защищающие организм от воздействия патогена. Однако такой механизм формирования иммунного ответа не приводит к появлению стойкого иммунитета, со временем происходит снижение уровня специфических антител [7], возникает необходимость повторного введения препарата через 5 лет [8]. Кроме того, полисахаридная вакцина неэффективна у детей до 2 лет. При этом в состав ППВ входят антигены 23 наиболее распространенных серотипов пневмококка, что является несомненным плюсом данного иммунобиологического препарата [9].

Связывание полисахаридных антигенов со специфическим белком-носителем (например, дифтерийным анатоксином) приводит к активации Т-клеточного звена иммунной системы. Эта разработка положила начало созданию и применению конъюгированных вакцин. Вовлечение в иммунный ответ Т-лимфоцитов приводит к созданию напряженного иммунитета, благодаря чему теряется необходимость повторного введения препарата. В состав последней разработанной ПКВ входят антигены 13 серотипов возбудителя. Проведенные исследования показывают безопасность и эффективность применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13) у детей и взрослых [10–12]. Иммунизация конъюгированной вакциной приводит к снижению носительства *S. pneumoniae* на слизистых оболочках верхних дыхательных путей (ВДП) и снижению передачи возбудителя в популяции [13].

За рубежом провели несколько исследований по оценке иммуногенности ПКВ13 у ВИЧ-инфицированных больных. А. Bhorat и соавт. продемонстрировали эффективность введения 3 доз вакцины с интервалом в 1 мес обследованным с ВИЧ-инфекцией, которые ранее не получали ни ППВ, ни ПКВ [14]. Наибольшее увеличение количества противопневмококковых Ig наблюдалось через 1 мес после введения 1-й дозы ПКВ13. Последующие 2 инъекции приводили к умеренному нарастанию титров антител. Авторы исследования подтверждают безопасность и иммуногенность ПКВ13 у ЛЖВ и подчеркивают необходимость вакцинопрофилактики данной группы пациентов.

В США провели вакцинацию ВИЧ-инфицированных взрослых, которым ранее вводилась ППВ23 [15]. Участники получили 3 дозы ПКВ13 с интервалом в 6 мес. Исследователи отмечают увеличение уровней IgG против серотипов пневмококка, входящих в состав вакцины, после каждой инъекции препарата. Несмотря на снижение количества антител в интервалах между введениями, их уровень сохранялся выше довакцинальных. Авторы подтверждают необходимость применения ПКВ13 у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

При анализе данных литературы мы не нашли российских исследований, в которых оценивалось влияние ПКВ13 на взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов. Ранее мы опубликовали работу, в ней показан положительный эффект от введения препарата на клеточные факторы иммунной системы и микрофлору ВДП через 3 мес после проведения вакцинопрофилактики [16]. В этой статье представлены результаты наблюдения за обследованными в течение 12 мес.

Цель исследования – оценить изменения состава микрофлоры ВДП и показателей клеточного иммунитета через 1 год после введения ПКВ13 у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы

В исследование рекрутированы участники в возрасте от 18 до 71 года, которые имели различную стадию ВИЧ-инфекции (определялась в соответствии с приказом Минздрава России от 17.03.2006 №166). Всего набрали 100 участников обоих полов (50% мужчин и 50% женщин), 4 из которых поставили III стадию заболевания, 80 обследованным – IVA, 15 – IVB и 1 пациенту – IVB стадию ВИЧ-инфекции.

Одним из критериев включения в исследование являлась антиретровирусная терапия не менее 6 мес до начала исследования. Подбор схемы противовирусного лечения осуществлялся в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2019 г.).

Для оценки микробиологического пейзажа ВДП проводилось взятие биологического материала с задней стенки глотки стерильным ватным тампоном, который погружали в среду Кери-Блейра и транспортировали в микробиологическую лабораторию (в соответствии с методическими указаниями 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории», 2005). Затем биоматериал засеивали на универсальные хромогенные среды, кровяной агар, шоколадный агар, среду Сабуро, и осуществлялось культивирование микроорганизмов в термостате при температуре 37°C в течение 48 ч. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили методом MALDI-ToFF масс-спектрометрии на приборе Microflex LT (Bruker). Для обнаружения пневмококка применялись дополнительные тесты с оптохином и желчью. Определение серотипа идентифицированных штаммов *S. pneumoniae* не проводилось.

За 1 год наблюдения выделили и идентифицировали 1165 штаммов микроорганизмов. В связи с их широким видовым разнообразием их распределили в следующие группы: *Streptococcus* spp. (в данную группу не включили пневмококк), *S. pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Neisseria* spp.; представители порядка *Enterobacteriales*; неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ); *Candida* spp. Микроорганизмы, которые не имеют клинической значимости или их выделили, в единичных случаях отнесли в группу «другие» (*Micrococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Moraxella* spp., *Rothia* spp. и др.).

До вакцинации всем участникам выполнялось иммунологическое исследование методом проточной цитометрии на приборе Navios фирмы Beckman Coulter. Для этого выполнили взятие периферической венозной крови в стерильные вакуумные пробирки. Далее после проведения пробоподготовки осуществлялся подсчет следующих популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+. Также оценивался эффект от введения ПКВ13 на клетки иммунологической памяти путем подсчета субпопуляции CD45RO+ лимфоцитов. Иммунологическое обследование повторяли через 1 год.

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS Statistics 22.0. Для изучения нормальности распределения использовали критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Полученные данные распределены неравномерно, поэтому для их оценки использовались методы непараметрической статистики. Сравнение номинальных связанных совокупностей проводилось с помощью теста Мак-Немара, а для парных вы-

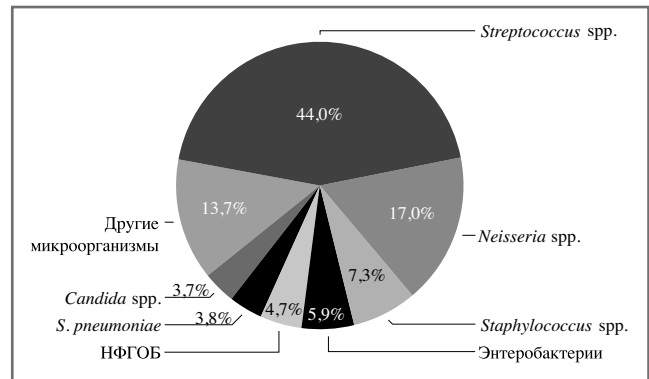


Рис. 1. Микробиологический пейзаж ВДП у обследованных до вакцинации.

Fig. 1. Microbiological landscape of the upper respiratory tract (URT) in those examined before vaccination.

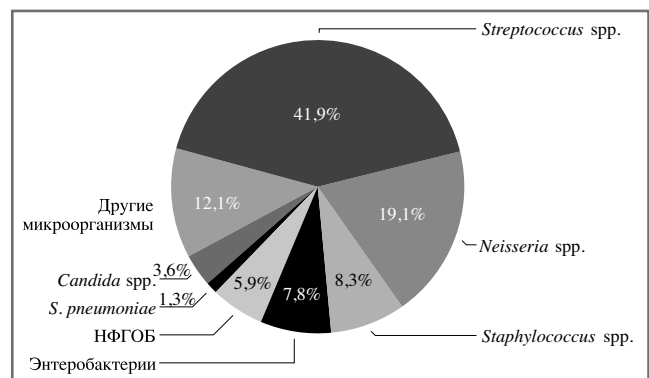


Рис. 2. Микробиологический пейзаж ВДП у обследованных через 1 год после вакцинации.

Fig. 2. Microbiological landscape of the URT in those examined 1 year after vaccination.

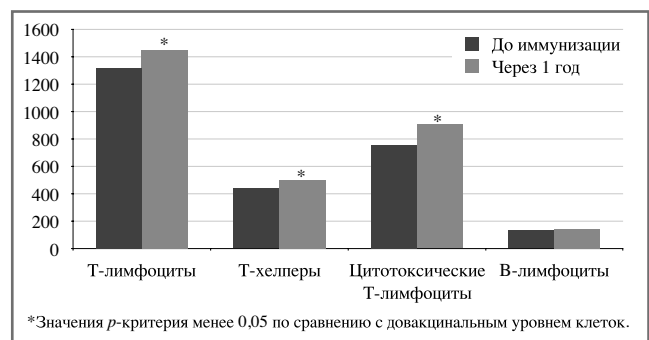


Рис. 3. Значения медианы CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ и CD19+ лимфоцитов до введения вакцины и через 1 год после вакцинации.

Fig. 3. Median values of CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ and CD19+ lymphocytes before vaccine administration and 1 year after vaccination.

борок применялся критерий знаковых рангов Вилкоксона. Для номинальных данных в несвязанных выборках использовался критерий χ^2 Пирсона (при числе ожидаемых значений более 10) или точный критерий Фишера (при числе ожидаемых значений 10 и менее). Разница в показателях считалась статистически значимой при значении критерия значимости (p) менее 0,05.

Таблица 1. Значения показателей иммунограммы у ВИЧ-инфицированных больных до вакцинации
Table 1. Values of immunogram indices in HIV-infected patients before vaccination

Популяции и субпопуляции лимфоцитов, абс.	25-й процентиль	Медиана	75-й процентиль
CD3+	977,3	1318,0	1837,8
CD3+CD4+	237,0	440,5	631,5
CD3+CD8+	601,3	758,5	1133,0
CD19+	60,0	134,0	244,8

Таблица 2. Значения показателей иммунограммы у ВИЧ-инфицированных больных через 1 год после иммунизации
Table 2. Values of immunogram indices in HIV-infected patients 1 year after immunization

Популяции и субпопуляции лимфоцитов, абс.	25-й процентиль	Медиана	75-й процентиль
CD3+	1132,8	1453,0	1894,5
CD3+CD4+	317,0	502,0	695,3
CD3+CD8+	743,0	905,0	1269,0
CD19+	75,8	146,5	217,0

Таблица 3. Значения CD45RO+ лимфоцитов до проведения вакцинопрофилактики и через 1 год
Table 3. Values of CD45RO + lymphocytes before vaccination and after 1 year

Период взятия крови	25-й процентиль	Медиана	75-й процентиль
До иммунизации	622,0	814,5	954,0
Через 1 год	661,5	827,0	1012,3

Результаты

Обследованные, которые подписали информированное согласие на участие, завершили все этапы исследования. Данные о переносимости препарата и острых реакциях на вакцину представлены в предыдущей статье [16]. Через 1 год после завершения исследования не зафиксировано вторичных осложнений (например, аутоиммунных).

За время наблюдения у одного привитого пациента зарегистрировали случай внебольничной пневмонии. Больной проходил стационарное лечение, этиологию заболевания не установлена. Кроме того, у обследованных зарегистрировали статистически значимое снижение количества эпизодов острой респираторной вирусной инфекции в течение года ($p=0,0002$), что, на наш взгляд, связано со снижением носительства пневмококка и повышением активности мукозального иммунитета.

Анализ результатов микробиологического обследования выявил следующие особенности. До введения вакцины в мазках с задней стенки глотки у обследованных наиболее часто обнаруживались стрептококки (*Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus salivarius*

и др.) – 186 штаммов (97 участников), а также нейссерии (*Neisseria subflava*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria flavescens* и др.) – 72 штамма у 51 пациента (рис. 1). Также выявили 31 штамм стафилококков (55% *S. aureus*) у 25 ЛЖВ, 25 штаммов энтеробактерий (22 больных) и 20 представителей НФГОБ (20 участников). Пневмококк выделили у 16 обследованных, а грибы рода *Candida* (*Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*) – 15 ЛЖВ (15 штаммов). Всего у участников исследования до вакцинации обнаружили 423 штамма микроорганизмов.

Через 1 год после иммунизации выделили и идентифицировали 387 штаммов микроорганизмов (рис. 2). Наиболее часто обнаруживались стрептококки (162 штамма у 96 обследованных) и нейссерии (74 штамма у 54 пациентов). *Staphylococcus* spp., было выявлено 32 штамма, из которых 62,5% – золотистый стафилококк у 25 ЛЖВ. У 5 обследованных зарегистрировано носительство пневмококка (5 штаммов), слизистая оболочка задней стенки глотки 14 участников колонизирована грибами рода *Candida* (14 штаммов). Также у 26 пациентов идентифицировали 30 штаммов энтеробактерий, у 22 – 23 штамма НФГОБ.

Таким образом, до введения ПКВ13, а также в течение года с момента вакцинации у ВИЧ-инфицированных взрослых отмечались следующие особенности микробиологического пейзажа ВДП. Наиболее часто у обследованных выделялись представители кокковой флоры (стрептококки, нейссерии и стафилококки). Выявлен высокий уровень носительства пневмококка в популяции ЛЖВ (у 16% участников исследования). При этом введение ПКВ13 приводит к статистически значимому снижению носительства *S. pneumoniae* через 1 год после вакцинации ($p=0,012$).

Обращает внимание высокая частота колонизации слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных больных представителями порядка *Enterobacterales* – у 22 пациентов до введения ПКВ13 обнаружены микроорганизмы из данной группы. Через 1 год после вакцинации энтеробактерии в мазке с задней стенки глотки определялись чаще, чем до введения препарата. Однако выявленные закономерности не имеют статистической значимости ($p=0,508$). Остальные группы микроорганизмов обнаруживались примерно в одинаковых пропорциях в течение года, изменения частоты их обнаружения статистически незначимы ($p>0,05$).

При анализе результатов иммунологического обследования перед введением ПКВ13 снижение общего количества лимфоцитов (ниже 880 кл/мкл) зарегистрировали у 19 ЛЖВ, Т-хелперов (менее 500 кл/мкл) – 56, цитотоксических Т-лимфоцитов (значение ниже 210 кл/мкл) – 2, а В-лимфоцитов (менее 100 кл/мкл) – у 31 обследованного (табл. 1).

Повышенные значения отмечались для популяции CD3+ клеток (более 1200 кл/мкл) у 9 ЛЖВ, CD3+CD8+ лимфоцитов (выше 1200 кл/мкл) – 24, а CD19+ клеток – у 3 участников. До иммунизации не выявлено ни одного пациента с повышенными значениями субпопуляции CD3+CD4+ лимфоцитов (более 1460 кл/мкл).

Через 1 год после введения ПКВ13 не выявили пациентов со сниженным количеством CD3+ и CD3+CD8+ клеток. Значения ниже нормальных субпопуляции CD3+CD4+ лимфоцитов обнаружили у 49 обследованных, а CD19+ клеток – у 30 ЛЖВ. Повышение общего количества Т-лимфоцитов выявили у 8 больных, цитотоксических Т-лимфоцитов – 26, а В-лимфоцитов – у 2 участников. При этом не обнаружили пациентов с уровнем Т-хелперов выше нормальных значений (табл. 2).

Абсолютные значения медианы CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ через 1 год после иммунизации были статистически значимо выше, чем до проведения вакцинопрофилактики (значения *p*-критерия равны 0,0004, менее 0,0001, 0,0001 соответственно). Динамика изменений значения медианы для исследованных популяций и субпопуляций лимфоцитов представлена на **рис. 3**.

Абсолютные значения В-лимфоцитов через 1 год после начала исследования не имели статистически значимых различий по сравнению с довакцинальными значениями (*p*=0,701).

В нашем исследовании также проводилась оценка изменений количества клеток иммунологической памяти (CD45RO+) у ЛЖВ до иммунизации и через 1 год после введения ПКВ13. Значения данной субпопуляции лимфоцитов за каждый период времени представлены в **табл. 3**.

Выявили увеличение количества клеток, ответственных за формирование иммунологической памяти, по сравнению с исходными значениями (*p*<0,0001).

Обсуждение

Согласно данным литературы носительство пневмококка является главным фактором передачи возбудителя в популяции и возникновения инвазивных форм инфекций [13]. В нашем исследовании *S. pneumoniae* обнаружили на слизистой оболочке задней стенки глотки у 16% участников, что показывает высокую распространенность микроорганизма в популяции ВИЧ-инфицированных больных.

Также в мазках часто выявляли представителей порядка *Enterobacteriales* (22% обследованных) и грибов рода *Candida* (15% участников). Появление микроорганизмов, способных образовывать капсулу (пневмококк и энтеробактерии) на слизистой оболочке ВДП, на наш взгляд, может быть связано с нарушением мукозального иммунитета, а именно сниженным содержанием Ig, которые принимают основное участие в борьбе с данными микроорганизмами. При этом в литературе описан как дефицит антител в слюне у ВИЧ-инфицированных [17], так и их нормальный уровень [18].

Согласно данным литературы применение ПКВ приводит к снижению носительства возбудителя в популяции [19], что подтверждено в исследовании: через 1 год после иммунизации *S. pneumoniae* выделили у 5 участников, что статистически значимо ниже, чем до введения ПКВ13 (*p*=0,012).

При проведении исследования обнаружили, что вакцинация приводит к стимуляции Т-клеточного звена иммунной системы. Отмечается статистически значимое увеличение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов через 1 год после проведения вакцинопрофилактики. Скорее всего, это связано не только с действием ПКВ13, но и с регулярной антиретровирусной терапией.

Кроме того, выявлено подавление В-клеточного звена иммунной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При этом не зафиксировано статистически значимого увеличения популяции CD19+ лимфоцитов через 1 год после проведения вакцинопрофилактики, что доказывает отсутствие стимуляции В-клеточного звена иммунитета антигенами вакцины у ЛЖВ.

Применение ПКВ13 также способствует образованию клеток иммунологической памяти у ВИЧ-инфицированных пациентов. Через 1 год после иммунизации у обследованных зарегистрировали статистически значимое возрастание количества CD45RO+ лимфоцитов (*p*<0,0001).

Заключение

Таким образом, проведение иммунопрофилактики ПКВ13 взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов приводит к снижению носительства *S. pneumoniae*, а также способствует стимуляции Т-клеточного звена иммунной системы и стимулирует образование клеток иммунологической памяти.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ВДП – верхние дыхательные пути
ЛЖВ – лица, живущие с ВИЧ
НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии
ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина

ПКВ13 – 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина
ППВ – пневмококковая полисахаридная вакцина
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 сентября 2020 г. Справка. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020. Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/11/Spravka-VICH-v-Rossii-9-mes-2020.pdf>. Ссылка активна на 07.04.2021 [HIV infection in the Russian Federation as of September 30, 2020. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS of the Federal Budgetary Scientific Institution of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2020. Available at: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/11/Spravka-VICH-v-Rossii-9-mes-2020.pdf>. Accessed: 07.04.2021 (in Russian)].
2. Зими́на В.Н., Астафьев А.В. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика. *Пульмонология*. 2016;26(4):488-97 [Zimina VN, Astafev AV. Community-acquired pneumonia in adult HIV-infected patients: course, treatment, and prevention. *Pulmonologiya*. 2016;26(4):488-97 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2016-26-4-488-497
3. Segal LN, Methé BA, Nolan A, et al. HIV-1 and bacterial pneumonia in the era of antiretroviral therapy. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(3):282-7. DOI:10.1513/pats.201006_044WR
4. Bordon J, Kapoor R, Martinez C, et al. CD4+ cell counts and HIV-RNA levels do not predict outcomes of community-acquired pneumonia in hospitalized HIV-infected patients. *Int J Infect Dis*. 2011;15(12):e822-7. DOI:10.1016/j.ijid.2011.05.021
5. Галкина-Лазарева Е.В. Эффективность профилактики пневмококковых инфекций. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(3):12-7 [Galkina-Lazareva EV. The effectiveness of the prevention of pneumococcal infections. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2012;11(3):12-7 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v11i3.291
6. Feldman C, Anderson R. Bacterial community-acquired pneumonia. In: *Pulmonary complications of HIV*. Ed. by Feldman C, Polverino E, Ramirez JA. Norwich: Page Bros Ltd, 2014; p. 98-111. DOI:10.1183/2312508X.erm6614
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрия*

- ческая фармакология. 2018;15(3):200-11 [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, et al. Vaccination of pneumococcal infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018;15(3):200-11 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v15i3.1899
8. 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 [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *Russian Pulmonology*. 2019;29(1):19-34 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
 9. Костинов А.М., Костинов М.П., Машилов К.В. Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм. *Медицинский совет*. 2020;(17):66-73 [Kostinov AM, Kostinov MP, Mashilov KV. Pneumococcal vaccines and COVID-19 antagonism. *Meditsinskiy sovet*. 2020;(17):66-73 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-17-66-73
 10. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., и др. Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2018;28(2):193-9 [Protasov AD, Zhestkov AV, Kostinov MP, et al. Long-term clinical efficacy and a possible mechanism of action of different modes of pneumococcal vaccination in asthma patients. *Pulmonologiya*. 2018;28(2):193-9 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199
 11. Федосеенко М.В., Новикова Д.А., Ткаченко Н.Е., и др. Опыт применения и оценка безопасности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у детей младше 5 лет. *Педиатрическая фармакология*. 2014;1 (5):59-64 [Fedoseenko MV, Novikova DA, Tkachenko NE, et al. Experience in the use and safety assessment of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children under 5 years of age. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014;11(5):59-64 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v11i5.1166
 12. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Профилактика пневмококковой инфекции у детей с хроническими заболеваниями носоглотки снижает уровень заболеваемости другими инфекциями респираторного тракта: результаты проспективного сравнительного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(5):557-63 [Vavilova VP, Vavilov AM, Cherkaeva AKh. Prevention of pneumococcal infection in children with chronic diseases of the nasopharynx reduces the incidence of other respiratory tract infections: results of a prospective comparative study. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015;14(5):557-563 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v14i5.1439
 13. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнева Е.А., и др. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(1):58-74 [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishnyova EA, et al. Theoretical foundations and real results: a review of materials on vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in the world. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018;15(1):58-74 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v15i1.1844
 14. Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination. *AIDS*. 2015;29(11):1345-54. DOI:10.1097/QAD.0000000000000689
 15. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults previously vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis*. 2015;212(1):18-27. DOI:10.1093/infdis/jiu631
 16. Жестков А.В., Золотов М.О., Лямин А.В., и др. Опыт применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):38-44 [Zhestkov AV, Zolotov MO, Lyamin AV, et al. Experience with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in HIV-infected patients. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(11):38-44 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000861
 17. Сафиуллин А.И., Аскарлова Л.И., Мирахмедова Н.Н., Папина Е.С. Концентрация иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) в крови и слюне у ВИЧ-инфицированных с оральными поражениями. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2015;2:130-2 [Safullin AI, Askarova LI, Mirahmedova NN, Papina ES. The concentration of immunoglobulins of the main classes (A, M, G) in the blood and saliva in HIV-infected patients with oral lesions. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny*. 2015;2:130-2 (in Russian)].
 18. Руководство по вакцинации и иммунотерапии при ЛОР-патологии. Под ред. М.П. М.П. Костинова, И.И. Абабия. М.: Группа МДВ, 2019; с. 333-50 [Rukovodstvo po vaktinsatsii i immunoterapii pri LOR-patologii. Ed. M.P. Kostinova, I.I. Ababiya. Moscow: MDV Group, 2019; p. 333-50 (in Russian)].
 19. Харит С.М., Перова Л.М. Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции. *Медицинский совет*. 2015;16:64-7 [Harit SM, Perova LM. Modern approaches to the prevention of pneumococcal infection. *Meditsinskiy sovet*. 2015;16:64-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-16-64-67

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2021

