

Особенности микробиоты дыхательных путей у курящих пациентов: факторы-предикторы формирования резистентной микрофлоры

А.К.Фролова^{✉1}, Ф.А.Карамова², И.Ф.Шоломов²

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России. 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

В статье приводится обзорная информация о влиянии регулярного курения на состояние микрофлоры дыхательных путей человека. Респираторные инфекции в России представляют значимую проблему, и, несмотря на большое количество научных данных и практических рекомендаций, врачи практического здравоохранения ежегодно сталкиваются с проблемами диагностики и лечения бактериальных инфекций дыхательных путей. Прежде всего это бактериальная пневмония, которая требует назначения антибактериальной терапии, выбор которой напрямую зависит от этиологического фактора. Принимая во внимание данные о колонизации дыхательных путей курящих пациентов определенными видами микроорганизмов, представляется возможным оптимизировать назначение антибактериальных средств при лечении пневмоний, обострений хронической обструктивной болезни легких и других бактериальных инфекций респираторного тракта.

Ключевые слова: курение, микрофлора дыхательных путей, бактериальные респираторные инфекции.

✉ ak_frolova@mail.ru

Для цитирования: Фролова А.К., Карамова Ф.А., Шоломов И.Ф. Особенности микробиоты дыхательных путей у курящих пациентов: факторы-предикторы формирования резистентной микрофлоры. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 31–34.

Features of airway microbiota in smoking patients: predictors of form factors-resistant microflora

A.K.Frolova^{✉1}, F.A.Karamova², I.F.Sholomov²

¹N.I.Pirogov Russian Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russian Federation, Tyumen, ul. Odesskaia, d. 54

This article contains information about the effects of smoking on the state of human respiratory tract microflora. Respiratory infections in Russia are a significant problem and, although on a large amount of scientific data and practical advice, practical public health physicians each year have problems of diagnosis and treatment of bacterial infections of the respiratory tract. First of all, it is bacterial pneumonia, which requires the appointment of antibacterial therapy, the choice of which depends on the etiologic factor. Taking into account the data of the respiratory tract microflora in smokers, it is possible to optimize the assignment of antibacterial agents in the treatment of pneumonia, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and other bacterial infections of the respiratory tract.

Key words: smoking, respiratory tract microflora, bacterial infections of the respiratory tract.

✉ ak_frolova@mail.ru

For citation: Frolova A.K., Karamova F.A., Sholomov I.F. Features of airway microbiota in smoking patients: predictors of form factors-resistant microflora. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 31–34.

Курение табака – серьезная медико-социальная проблема и одна из главных предотвратимых причин смертности и инвалидности во всем мире. Актуальность проблемы курения в нашей стране на сегодняшний день достигла своего максимума. Российская Федерация занимает одно из лидирующих мест среди стран с наиболее высокой долей курящего населения [3].

По данным Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака распространенность регулярного курения в Российской Федерации составляет 39,4%. Среди мужского населения этот показатель достигает 60%, среди женщин – 24% [3].

Курение является ведущим фактором риска хронических неинфекционных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, атеросклеротическая болезнь сосудов головного мозга, атеросклероз периферических сосудов, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), гастриты, гастродуодениты, злокачественные новообразования и др. [16, 17, 19]. Данные заболевания не только ухудшают качество жизни, но и приводят к серьезным осложнениям, например инфаркту миокарда, инсульту головного мозга, тромбозу сосудов нижних конечностей, тяжелой дыхательной недостаточности. Эти состояния приводят к стойкой утрате трудоспособности, а в некоторых случаях заканчиваются летальным исходом. Курение способствует высокому уровню смертности населения России, который в 2,5 раза выше, чем в странах Европы, и низкой продолжительности жизни, которая в России занимает одну из нижних строчек среди 53 стран Европейского региона Всемирной органи-

зации здравоохранения [2]. В РФ 28% мужской и 4% женской смертности обусловлены заболеваниями, ассоциированными с курением [14]. Так, от заболеваний, связанных с потреблением табака, ежегодно умирают более 300 тыс. человек, при этом 3 из 4 умирают в возрасте 35–69 лет [7].

На фоне эпидемии табакокурения прежде всего наблюдается катастрофический рост болезней органов дыхания [17, 19, 20].

Болезни органов дыхания по распространенности и заболеваемости в России занимают устойчивое первое место, на много опережая болезни органов кровообращения и пищеварения [25, 26]. В России, как и в большинстве развитых стран мира, чрезвычайно распространены заболевания дыхательной системы, в частности пневмонии, бронхиальная астма, ХОБЛ, рак легкого, которые представляют огромную социально значимую проблему [24]. Курение является ведущим фактором риска для большинства хронических респираторных заболеваний либо фактором риска тяжелого течения острых процессов в дыхательных путях, в том числе бактериальной природы.

Для нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей характерно почти полное отсутствие микроорганизмов из внешней среды, так как большая часть из них задерживается в полости носа, где погибает через некоторое время.

Собственная микрофлора носа представлена:

- коринебактериями (дифтероидными);
- нейссериями;
- коагулазонегативными стафилококками;
- α-гемолитическими стрептококками.

В качестве транзиторных видов могут присутствовать:

- *Staphylococcus aureus*;
- *Escherichia coli*;
- β-гемолитические стрептококки.

Микробиоценоз зева еще более разнообразен, поскольку здесь смешивается микрофлора полости рта и воздухоносных путей. Представителями резидентной микрофлоры считаются:

- нейссерии;
- дифтероиды;
- α-гемолитические стрептококки;
- γ-гемолитические стрептококки;
- энтерококки;
- микоплазмы;
- коагулазоотрицательные стафилококки;
- моракселлы;
- бактероиды;
- боррелии;
- трепонемы;
- актиномицеты.

В верхних дыхательных путях преобладают:

- стрептококки;
- нейссерии.

Кроме того, встречаются:

- стафилококки;
- дифтероиды;
- гемофильные бактерии;
- пневмококки;
- микоплазмы;
- бактероиды.

Слизистая оболочка гортани, трахеи, бронхов и всех нижележащих отделов сохраняется стерильной благодаря активности их эпителия, макрофагов, а также продукции секреторного иммуноглобулина А. Несовершенство этих защитных механизмов у недоношенных детей, нарушение их функционирования в результате иммунодефицитных состояний или других внешних воздействий, например при ингаляционном наркозе, приводит к проникновению микроорганизмов вглубь бронхиального дерева и, соответственно, может быть одной из причин тяжелых респираторных заболеваний.

Воспалительный процесс, который возникает при болезнях респираторного тракта, обусловлен комплексом причин. Одна из них – это выраженный дисбиоз слизистых, обусловленный присутствием условно-патогенных микроорганизмов в концентрации более 10^4 КОЕ на тампон [22]. Проблема обсемененности дыхательных путей при разных заболеваниях стали уделять большое внимание в мире более 10 лет назад [23].

Бактерии, входящие в состав нормальной микрофлоры носоглотки, препятствуют колонизации носоглотки патогенными микроорганизмами. Этот феномен может играть важную роль в предотвращении инфекций верхних дыхательных путей. В проведенном ранее исследовании микрофлоры носоглотки курящих и некурящих людей было показано, что у курящих микрофлора состоит из меньшего количества аэробных и анаэробных представителей нормальной флоры и большего числа патогенных микроорганизмов по сравнению с микрофлорой некурящих. При этом, по последним данным, полный отказ от курения приводит к нормализации микрофлоры носоглотки [1].

По некоторым данным даже пассивное курение является фактором риска нарушения микробиоты дыхательных путей и приводит к повышению риска респираторных инфекций. Так, известно, что дети курящих родителей подвергаются повышенному риску определенных инфекций, вызванных потенциально вирулентной *Streptococcus pneumoniae*, обнаруживаемой в носоглотке. Эти инфекции включают бронхит, менингит, пневмонию и инфекции среднего уха [6].

На сегодняшний день известно, что микробиота дыхательных путей у курильщиков со значительным стажем представлена в основном *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Legionella* spp. Именно эти микроорганизмы играют ведущую этиологическую роль при возникновении бактериальных пневмоний у курящих пациентов с ХОБЛ [24].

S. pneumoniae

S. pneumoniae (пневмококк) колонизирует верхние дыхательные пути и является частью нормальной назофарингеальной микрофлоры человека. Пневмококки являются одним из основных возбудителей менингита, среднего отита, синусита, внебольничной пневмонии у детей и взрослых. В более редких случаях пневмококк может вызывать инфекции другой локализации (эндокардит, септический артрит, первичный перитонит, флегмоны и др.) [21]. Пневмококковая пневмония – наиболее тяжелое респираторное заболевание с высоким процентом смертности, особенно в тех случаях, когда инфекция протекает с бактериемией.

S. pneumoniae характеризуется высокой природной чувствительностью к β-лактамам антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), макролидам и линкозамидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу, респираторным фторхинолонам (ципрофлоксацин и др.). К аминокликозидам пневмококки природно устойчивы. Однако пневмококки способны формировать устойчивость ко многим классам антибактериальных препаратов, что является актуальной и значимой проблемой на сегодняшний день. Уровень резистентности отличается широкой межрегиональной вариабельностью. Многие штаммы обладают устойчивостью к 3 классам антибиотиков и более. Такие штаммы называют полирезистентными.

В нашей стране сохраняется чувствительность *S. pneumoniae*, в том числе пенициллинорезистентных штаммов, к амоксицилину и амоксицилину/клавуланату. Эффективными являются цефалоспорины III–IV поколения (кроме цефтазидима), респираторные фторхинолоны, ванкомицин и линезолид.

К сожалению, по-прежнему сохраняется высокий уровень резистентности пневмококков к тетрациклину и ко-тримоксазолу, несмотря на значительное сокращение их использования в амбулаторной практике.

H. influenzae

H. influenzae (гемофильная палочка) первоначально идентифицировали как возбудителя гриппа, но после установления вирусной природы гриппа (1933 г.) обнаружилось, что микроб является одним из возбудителей пневмонии, менингита, эпиглоттита. Заболеваниям подвержены дети в возрасте до 3 лет, а также взрослые с ослабленным иммунитетом. Ассоциирован с перикардитом, остеомиелитом и септическим артритом. Капсула является фактором патогенности и защищает микроорганизм от действия иммунной системы человека. Из 6 капсульных серотипов (от а до f) чаще выделяется тип b (Hib). Также выделяют некапсулированные штаммы, которые носят название нетипируемых. Гемофильные палочки, преимущественно нетипируемые штаммы, часто входят в состав нормальной микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей у здоровых взрослых и детей.

Инфекция, вызываемая *H. influenzae*, представляет актуальную медицинскую проблему вследствие значительного распространения ее разных клинических форм, частой генерализации, тяжелого течения заболеваний с нередким развитием осложнений и летальностью до 30%.

Для *H. influenzae*, как и для пневмококка, характерно возрастание резистентности. Основным механизмом развития резистентности – выработка β-лактамаз, гидролизующих

щих аминопенициллины. В последние годы описаны штаммы *H. influenzae*, устойчивость которых к ампициллину связана с изменением мишени действия β -лактамовых антибиотиков (пенициллинсвязывающих белков) или снижением проницаемости наружной клеточной стенки [5]. Эти штаммы получили название « β -лактамазонегативные ампициллинорезистентные» и считаются нечувствительными к ингибиторозащищенным пенициллинам и таким цефалоспорином, как цефаклор, цефуроксим, цефиксим, цефтибутен. По данным зарубежных исследователей, β -лактамазонегативные ампициллинорезистентные штаммы *H. influenzae* встречаются очень редко (в среднем в 0,2% случаев) и не имеют существенного клинического значения.

В настоящее время при выборе антибактериального препарата для лечения респираторной инфекции, вызванной гемофильной палочкой, стоит учитывать тот факт, что в России практически не выявляются штаммы, резистентные к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином III–IV поколения, карбапенемам и респираторным фторхинолонам. Наибольшая резистентность *H. influenzae* отмечается к ко-тримаксозолу.

M. catarrhalis

Исследования показали, что *M. catarrhalis* колонизирует верхние дыхательные пути у 28–100% людей в первый год жизни. У взрослых колонизация встречается в 1–10,4% случаев. В целом *M. catarrhalis* считается представителем нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей. Однако с каждым годом она играет все большую роль как патогенный для человека микроорганизм.

M. catarrhalis имеет этиологическое значение при ограниченном круге инфекций: отитах (высеваются в 3–17% случаях при среднем отите у детей), синуситах, конъюнктивитах. Реже могут быть причиной пневмонии (особенно у лиц пожилого возраста), острого бронхита, менингита и инфекционного эндокардита у лиц со сниженным иммунитетом.

M. catarrhalis может являться причиной до 10% всех обострений ХОБЛ. У пожилых людей *M. catarrhalis* в 7% случаев является причиной воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей.

Фактором риска для *M. catarrhalis* является курение – у курильщиков *M. catarrhalis* при воспалении нижних дыхательных путей высеивается до 77% случаев.

После перенесенной пневмонии у взрослых, этиологическим фактором которой явилась *M. catarrhalis*, смертность в течение 3 мес после пневмонии составляет до 45%. Возможно, это связано с тем, что *M. catarrhalis* вызывает инфекции лишь у лиц со сниженным иммунитетом.

Клинически и рентгенологически пневмония, вызванная *M. catarrhalis*, ничем не отличается от таковой, вызванной *M. pneumoniae*, пневмококком. Чаще болеют мужчины в сравнении с женщинами (1,6:1), что, вероятнее всего, связано с более частым и более интенсивным курением.

M. catarrhalis способны продуцировать β -лактамазы (пенициллиназы), что делает их устойчивыми ко многим β -лактамовым антибиотикам. Изоляты *M. catarrhalis* обычно чувствительны к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином, макролидам, (азитромицину, кларитромицину, эритромицину), тетрациклину, рифампином. Большинство изолятов *M. catarrhalis* чувствительны к фторхинолонам. При длительном лечении фторхинолонами *M. catarrhalis* может приобретать к ним устойчивость.

Legionella spp.

Легионеллез – это респираторное заболевание, вызываемое бактериями рода *Legionella*. Иногда бактерии инфицируют легкие и вызывают пневмонию, которую нередко называют «болезнью легионеров». Легионеллезная пневмония протекает тяжело, нередко требует госпита-

лизации в отделение реанимации и интенсивной терапии, в крайних случаях заканчивается летальным исходом. Бактерии могут также вызывать менее серьезную инфекцию, больше похожую на мягкий случай гриппа. Эта форма легионеллеза обычно называется «пontiакская лихорадка».

В настоящее время известны более 50 видов легионелл. Более 90% случаев легионеллезной инфекции ассоциированы с видом *Legionella pneumophila*. Среди других видов легионелл чаще всего заболевание вызывают (как правило, при нарушениях клеточного иммунитета, на коморбидном фоне и в случае нозокомиального инфицирования) такие виды, как *L. micdadei*, *L. longbeachae*, *L. dumoffii* и *L. bozemanii*.

Легионеллы являются факультативными внутриклеточными паразитами. В организме человека они размножаются преимущественно в альвеолярных макрофагах, полиморфно-ядерных нейтрофилах и моноцитах крови.

Здоровые люди обычно не заражаются легионеллезом. В группе риска находятся следующие группы лиц:

- Люди старшего возраста (обычно 50 лет и старше).
- Нынешние или бывшие курильщики – наиболее распространенный фактор риска.
- Люди с хронической болезнью легких (например, ХОБЛ или эмфизема легких).
- Люди со слабой иммунной системой от заболеваний, таких как рак, диабет или почечная недостаточность.
- Люди, принимающие препараты, которые подавляют (ослабляют) иммунную систему (например, после трансплантации или химиотерапии).

Исход «болезни легионеров» непосредственно зависит от своевременной диагностики (немалую роль для которой играет учет факторов риска, в том числе курения) и сроков назначения адекватной антибактериальной терапии.

Legionella являются внутриклеточным паразитом, исходя из этого они оказываются нечувствительными ко всем антибиотикам, способным накапливаться исключительно или главным образом в интерстициальном пространстве. Поэтому для лечения «болезни легионеров» необходимо использовать препараты, хорошо проникающие через биологические мембраны и характеризующиеся высокой внутриклеточной аккумуляцией – макролиды и фторхинолоны.

На протяжении многих лет эритромицин оставался препаратом выбора при лечении легионеллезной инфекции. Тем не менее анализ отдаленных последствий лечения высокими дозами этого антибиотика, а также наличие выраженных нежелательных реакций привели клиницистов к необходимости поиска альтернативы. И такая альтернатива была найдена в лице современных макролидов и фторхинолонов. Современные макролиды (кларитромицин, азитромицин), так же как и эритромицин, обладают высокой активностью против *L. pneumophila*. Еще более высокой антилегионеллезной активностью обладают респираторные фторхинолоны. В этой связи, по мнению большинства авторов, при тяжелом течении «болезни легионеров» предпочтение следует отдавать респираторным фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин и др.), а азитромицин и классические фторхинолоны (ципрофлоксацин) рассматривать как препараты второго ряда.

Заключение

Таким образом, курение как фактор риска хронических заболеваний респираторного тракта является также фактором риска возникновения бактериальной инфекции, резистентной к лечению некоторыми группами антибактериальных средств. Табакокурение приводит к колонизации дыхательных путей такими условно-патогенными микроорганизмами, как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. ca-*

tarrhalis и *Legionella* spp., которые имеют ряд факторов как природной, так и приобретенной резистентности. Исходя из этого при назначении антибактериальных средств необходимо учитывать эти факторы и тот описанный спектр антибактериальных средств, в отношении которых сохраняется чувствительность указанной флоры. Прежде всего это β -лактамы (защищенные аминопенициллины, цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы), респираторные фторхинолоны и макролиды, которые также наряду с фторхинолонами имеют антилегионеллезную активность.

Литература/References

1. Brook I, Gober AE. Recovery of potential pathogens and interfering bacteria in the nasopharynx of smokers and nonsmokers. *Chest* 2005; 127 (6): 2072–5.
2. European health for all database (HFA-DB) World Health Organization Regional Office for Europe. 2010.
3. Global Tobacco Surveillance System (GTSS). Global Adult Tobacco Survey (GATS): Sample Design Manual. 2009.
4. Helminen ME, Maciver I, Latimer JL et al. A Large, Antigenically Conserved Protein on the Surface of *Moraxella catarrhalis* Is a Target for Protective Antibodies. *J Infect Dis* 1994; 170 (4): 867–72.
5. Jacoby GA. Prevalence and resistance mechanisms of common bacterial respiratory pathogens. *Clin Infect Dis* 2012; 18: 951–7.
6. Judy S. Parents who smoke put their children at risk of infections. *BMJ* 2006; 332: 628.
7. Lopez A. Tobacco is unique in its killing ability. Smokefree Europe. A Forum for Networks. Key Trends for 2000 and beyond. Conference on Tobacco or Health. Helsinki, Finland, 1996, 2–4 October; p. 122–8.
8. Maciver I, Unhanand M, McCracken GH Jr, Hansen EJ. Effect of Immunization on Pulmonary Clearance of *Moraxella Catarrhalis* in an Animal Model. *J Infect Dis* 1993; 168 (2): 469–72.
9. Mawas F, Ho MM, Corbel MJ. Current progress with *Moraxella catarrhalis* antigens as vaccine candidates. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8 (1): 77–90.
10. Melendez PR, Johnson RH. Bacteremia and Septic Arthritis Caused by *Moraxella catarrhalis*. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (3): 428–9.
11. Tamang MD, Dey S, Makaju RK et al. Prevalence of *Moraxella catarrhalis* infections of the lower respiratory tract in elderly patients. *Kathmandu Univ Med J* 2005; 3 (1, Issue 9): 39–44.
12. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infections to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 191–203.
13. Winstanley TG, Spencer RC. *Moraxella catarrhalis*: antibiotic susceptibility with special reference to trimethoprim. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (3): 425–6.
14. World Health Organization, Geneva. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic. 2009.
15. Yu S, Gu XX. Biological and Immunological Characteristics of Lipooligosaccharide-Based Conjugate Vaccines for Serotype C *Moraxella catarrhalis*. *Infect Immun* 2007; 75 (6): 2974–80.
16. Акимова А.В., Андреев А.Н., Юферева Е.В. Курение и хронические заболевания органов дыхания и кровообращения у лиц старше 40 лет. Здоровье и образование в XXI веке. 2010; 12 (1): 57–8. / Akimova A.V., Andreev A.N., Yufereva E.V. Kurenie i khronicheskie zabolevaniia organov dykhaniia i krovoobrashcheniia u lic starshe 40 let. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2010; 12 (1): 57–8. [in Russian]
17. Бабанов С.А. Роль табакокурения в развитии хронических неспецифических заболеваний легких (обзор литературы). Здравоохранение Российской Федерации. 2002; 1: 53–5. / Babanov S.A. Rol' tabakokureniia v razvitii khronicheskikh nespetsificheskikh zabolevaniia legkikh (obzor literatury). Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii. 2002; 1: 53–5. [in Russian]
18. Барбараш Н.А., Барбараш Л.С., Барбараш О.Л. и др. Курение и сердечно-сосудистая система. Кардиосомастика. 2013; 4: 44–7. / Barbarash N.A., Barbarash L.S., Barbarash O.L. i dr. Kurenie i serdechno-sosudista sistema. Cardiosomatics. 2013; 4: 44–7. [in Russian]
19. Кирилловых А.А. Новое антитабачное законодательство и меры по ограничению курения табака. Право и экономика. 2013; 12 (310): 19–23. / Kirillovykh A.A. Novoe antitabachnoe zakonodatel'stvo i mery po ogranicheniiu kureniia tabaka. Pravo i ekonomika. 2013; 12 (310): 19–23. [in Russian]
20. Киселева Е.А., Кокосов А.Н., Зарембо И. А. Курение табака и преодоление табачной зависимости. Аллергология. 2005; 4: 10–4. / Kiseleva E.A., Kokosov A.N., Zarembo I. A. Kurenie tabaka i preodolenie tabachnoi zavisimosti. Allergologiya. 2005; 4: 10–4. [in Russian]
21. Кречикова О.И. и др. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*. Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000; 2 (1): 88–98. / Krechikova O.I. et al. Vyedelenie, identifikatsiia i opredelenie chuvstvitel'nosti k antibiotikam *Streptococcus pneumoniae*. Klini. microbiologiya i antimicrobnaia himioterapiia. 2000; 2 (1): 88–98. [in Russian]
22. Ланкина М.В. Микрофлора зева человека как показатель определения резистентности организма. Микробиология. 2002; 3: 97–9. / Lankina M.V. Mikroflora zeva cheloveka kak pokazatel' opredeleniia rezistentnosti organizma. Mikrobiologiya. 2002; 3: 97–9. [in Russian]
23. Миронов А.Ю. Условно-патогенные микроорганизмы при заболеваниях дыхательных путей у больных региона Московской области. Микробиология. 2000; 1: 81–4. / Mironov A.Yu. Uslovno-patogennye mikroorganizmy pri zabolevaniiaakh dykhatel'nykh putei u bol'nykh regiona Moskovskoi oblasti. Mikrobiologiya. 2000; 1: 81–4. [in Russian]
24. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Pul'monologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. A.G.Chuchalina. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
25. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Россия 2003. М., 2003. / Chuchalin A.G. Belaia kniga. Pul'monologiya. Rossiia 2003. M., 2003. [in Russian]
26. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. М., 2002; с. 480. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Chernenkovskaya N.E. Pnevmonia. M., 2002; s. 480. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фролова Александра Константиновна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ak_frolova@mail.ru

Карамова Фатыма Анваровна – аспирант каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ. E-mail: fakarama@yandex.ru

Шоломов Игорь Федорович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ. E-mail: sholomovigor@rambler.ru