

ГЛАВА 3. ПОТЕНЦИАЛ ИММУНОТРОПНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

М.П. Костинов, В.В. Гайнитдинова, В.Н. Зорина

CHAPTER 3. THE POTENTIAL OF IMMUNOTROPIC AGENTS IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Mikhail P. Kostinov, Viliya V. Gaynitdinova, Veronika N. Zorina

Сравнительный эффект влияния иммуномодуляторов на факторы врожденного иммунитета при внебольничной пневмонии у взрослых

Поскольку обязательными условиями развития внебольничной пневмонии (ВП) являются дефект противоинфекционной защиты (нарушения мукоцилиарного клиренса и первичного иммунного ответа) и особенности терапии, способствующие инвазии условно-патогенных микроорганизмов в дыхательные пути, то все существующие клинические рекомендации по ВП основаны именно на антибиотикотерапии. При этом все чаще выявляются антибиотикорезистентные штаммы, значительно снижающие эффективность лечения. Разработка новых антибиотиков и способов их введения (аэрозольные формы) не спасает ситуацию [1]. Это обосновывает необходимость применения комплексных подходов к терапии ВП, не только подавляющих жизнедеятельность инфекционного возбудителя, но и стимулирующих развитие адекватного иммунного ответа, мобилизацию внутренних резервов организма. В числе рекомендаций по лечению рефрактерной пневмонии упоминается применение глюкокортикостероидов (ГКС) и введение иммуноглобулинов пациентам [2]. Однако эффективные дозы до сих пор не определены; высказано мнение, что высокие дозы ГКС даже безопаснее низких. Применение иммуномодуляторов, мобилизующих иммунную систему для подавления воспалительного процесса, является одним из перспективных направлений, позволяющих повысить эффективность лечения ВП [3].

При попадании в дыхательные пути инфекционный возбудитель должен преодолеть естественные защитные барьеры и успешно избежать воздействия факторов врожденного иммунитета. Для этих целей многие микроорганизмы успешно реализуют свою гидролитическую активность. Продуцируемые гидролазы не только разрушают сурфактант и инактивируют часть защитных факторов, но и способствуют повреждению клеточных мембран легочной ткани, приводящему к каскадному усилению воспаления

за счет выделения ферментов, цитокинов, факторов с провоспалительной и оксидантной активностью из поврежденных клеток во внеклеточное пространство. В целом интенсивность воспаления находится в прямой зависимости от баланса системы «гидролазы–ингибиторы» [4].

Наиболее древним эволюционно и универсальным ингибитором гидролаз является α_2 -макроглобулин. Аналоги α_2 -макроглобулина человека обнаружены у многих симбионтных и патогенных бактерий. Помимо реализации функции ингибитора гидролаз широкого спектра α_2 -макроглобулин является транспортером и регулятором синтеза цитокинов, гормонов, липидов и олигонуклеотидов, участвует в фолдинге эндогенных белков, распознавании и презентации экзогенных антигенов. Особенности структуры субъединиц α_2 -макроглобулина позволяют обратимо ингибировать широкий спектр гидролаз с частичным сохранением их литической активности и быстрым выведением из циркуляции, а также образовывать сложные мультикомплексы с белком, гидролазой, цитокинами, гормонами, эндотоксином и др. Наиболее активная трансформация α_2 -макроглобулина и взаимодействие с рецепторами происходят при массивном выбросе гидролаз (протеиназ и др.) во время развития воспалительной реакции [5]. Широкий спектр функций α_2 -макроглобулина, включая ингибирующие, антигенпрезентирующие, способность прямого блокирующего взаимодействия с инфекционным патогеном, участие в реакциях иммунокооперации, а также короткий период полувыведения комплексов « α_2 -макроглобулин–гидролаза» из циркуляции (1–3 мин) позволяют оперативно реагировать на патогенную инвазию [6].

Еще одним важнейшим компонентом первичной защиты организма от патогенной инвазии является α_1 -антитрипсин. Изначально данному белку приписывались исключительно функции ингибитора протеиназ и реактанта острой фазы воспаления, однако ныне установлено, что α_1 -антитрипсин является полифункциональным белком с противовоспалительной, иммуномодулирующей, противоинфекцион-

ной активностью, задействованым в регенеративных процессах. Известно, что α_1 -антитрипсин, помимо прочего, защищает альвеолярные и эндотелиальные клетки легких от апоптоза, предотвращает связывание микроорганизмов с клетками-хозяевами, подавляя их репликацию и инфекционность, ингибирует реакции гипервоспаления, опосредованные избытком провоспалительных цитокинов [7].

И α_1 -антитрипсин, и α_2 -макроглобулин относятся к группе ингибиторов сериновых протеиназ, причем α_1 -антитрипсин необратимо связывает ферменты, полностью блокируя их активность, а связанные α_2 -макроглобулином ферменты, напротив, частично сохраняют свою литическую активность и могут высвободиться из состава комплекса при повреждении молекулы α_2 -макроглобулина [6, 8]. Считается, что α_1 -антитрипсин обеспечивает > 90% антипротеазной активности в сыворотке крови человека, а α_2 -макроглобулин — остальные 10% [7]. При этом комплексы α_2 -макроглобулина, как упоминалось выше, быстро выводятся из циркуляции, в то время как комплексы α_1 -антитрипсина с протеиназами могут длительно циркулировать в крови, их поступление в клетки-мишени носит отсроченный характер [9]. Поскольку оба белка относят не только к ингибиторам гидролаз, но и к иммуномодуляторам [10], изучение их роли в патогенезе ВП и при комплексной терапии с использованием иммуномодуляторов является актуальной задачей.

Отдельно стоит упомянуть еще один компонент врожденного иммунитета, активно задействованный в защите от патогенной инвазии, — лактоферрин (ЛФ). Антимикробная активность ЛФ реализуется сразу несколькими путями, включая снижение доступности железа для микроорганизмов, дестабилизацию мембран микроорганизмов, ингибирование механизмов адгезии, увеличение фагоцитарной активности макрофагов, модулирование иммунного ответа [11]. Помимо антибактериальной активности ЛФ обладает выраженными противовирусными и антифунгицидными свойствами [12, 13].

Несмотря на широкий спектр функций α_2 -макроглобулина, α_1 -антитрипсина и ЛФ, в ряде случаев их воздействие недостаточно эффективно: в процессе эволюции некоторые микроорганизмы научились либо избегать взаимодействия с факторами врожденного иммунитета, либо даже активно повреждать их продуктами провоцируемой инфекцией острой воспалительной реакции [7, 8]. Особенно важно учитывать эти свойства микроорганизмов при развитии ВП: в случае неэффективного функционирования факторов врожденного иммунитета и антибиотикорезистентности штамма организм пациента остается практически беззащитен. Таким образом, применение иммуномодулирующей терапии фактически остается едва ли не единственным способом борьбы с инфекцией.

Современные отечественные иммуномодуляторы, применяемые для лечения пневмонии, имеют

широкий спектр действия на патогенную микрофлору за счет активации обоих звеньев иммунитета, а также свойств детоксикантов и антиоксидантов [14–17]. Однако их влияние на α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин и ЛФ при ВП сих пор не изучалось.

В проведенном нами исследовании участвовал 71 больной с нетяжелой формой ВП в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $53,15 \pm 3,18$ года). Все пациенты были распределены на 4 группы. В 1-ю группу (сравнения) вошли 15 больных, которым проводилась только базисная антибактериальная и симптоматическая терапия по стандартной схеме лечения, без применения иммуномодуляторов. Пациенты 2-й группы ($n = 19$) дополнительно получали бактериальный лизат Бронхо-Ваксом® (далее — БВ; *OMPPharma S.A.*, Швейцария) 7 мг 1 раз в сутки. Препарат был назначен с момента поступления в стационар — 1 цикл в течение 30 дней, а затем применялся в 2 цикла по 10 дней с интервалом в 20 дней. В 3-й группе ($n = 20$) получали азоксимера бромид Полиоксидоний® (НПО «Петроваксфарм», РФ) 6 мг 1 раз в сутки (препарат назначался с первого дня пребывания в стационаре, внутримышечно, ежедневно в течение 3 дней, далее через день курсом 10 инъекций). В 4-й группе ($n = 17$) использовали терапевтическую вакцину на основе бактериальных лигандов Иммуновак-ВП-4® (далее — И-ВП-4; НПО «Микроген», РФ) 4 мл в сутки (препарат назначался перорально и интраназально по 2 капли на 1, 4, 7, 10, 13, 19, 25 и 31-й дни). Кроме того, в исследование была включена 5-я, контрольная, группа из 9 практически здоровых лиц аналогичного возраста ($n = 9$) в ходе плановой диспансеризации.

Применявшаяся в 4-й группе поликомпонентная вакцина состоит из антигенов условно-патогенных микроорганизмов (смесь водорастворимых антигенов микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*). В основе механизма действия лежит активация ключевых эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета. В частности, вакцина должна стимулировать фагоцитарную активность макрофагов, корректировать количество и функциональную активность субпопуляций лимфоцитов (CD3, СЕМ, CD8, CD 16, CD72), программировать пролиферацию и активацию CD4 Т-лимфоцитов по Th1-пути, увеличивать продукцию интерферона (IFN)- γ и IFN- α , корректировать синтез изоформ иммуноглобулинов в сторону снижения IgE и повышения IgG, IgA, sIgA. Вакцина вызывает выработку антител к 4 видам условно-патогенных микроорганизмов, антигены которых входят в состав препарата, а также к некоторым другим возбудителям (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др.) за счет реализации механизмов перекрестной протективной активности. Клинический эффект вакцинации, как правило, проявляется в уменьшении частоты острых инфекций, сокращении продолжительности их течения, уменьшении тяжести симптомов, а также снижении вероятности обостре-

ния хронических заболеваний, уменьшении объема принимаемых лекарственных средств [18, 19].

Содержание α_2 -макроглобулина, α_1 -антитрипсина и ЛФ определялось в сыворотке крови вышеперечисленных групп до назначения лечения, на 2, 13 и 60-й дни наблюдения (контрольные точки). Согласно полученным результатам, средние сывороточные концентрации изучаемых показателей у больных группы сравнения (пневмония без назначения иммуномодуляторов) в 3 контрольных точках (α_2 -макроглобулин – $2,17 \pm 0,17$; $1,81 \pm 0,13$ и $2,18 \pm 0,14$ г/л; α_1 -антитрипсин – $2,43 \pm 0,17$; $2,07 \pm 0,07$ и $2,23 \pm 0,10$ г/л; ЛФ – $0,77 \pm 0,11$; $0,73 \pm 0,15$ и $0,86 \pm 0,10$ мг/л) не различались и достоверно не отличались от здоровых (группы контроля).

Применение БВ приводило к значимому увеличению концентраций α_1 -антитрипсина с 1 до 13 суток от начала лечения ($2,92 \pm 0,21$; $2,74 \pm 0,19$ и $2,79 \pm 0,21$ г/л; $p = 0,09$; $0,023$ и $0,068$ соответственно), т. е. в течение острой фазы воспалительного процесса. К 60 суткам терапии концентрация данного белка ($2,17 \pm 0,1$ г/л) уже не отличалась от показателей групп сравнения и контроля. Полиоксидоний не оказывал какого-либо значимого влияния на содержание α_1 -антитрипсина в сыворотке крови, вне зависимости от этапа лечения, как и терапевтическая вакцина И-ВП-4.

Концентрация ЛФ под действием БВ выросла практически вдвое ($1,35 \pm 0,15$ vs $0,73 \pm 0,15$ мг/л; $p = 0,016$) уже через 1 сутки от начала лечения. После этого она постепенно снижалась до неразличимых с контролем показателей ($0,59 \pm 0,08$ мг/л) к 60 суткам, при этом на 13-е сутки превышала ($1,18 \pm 0,16$ мг/л) показатели ($0,86 \pm 0,10$ мг/л; $p = 0,09$) 1-й группы. Применение Полиоксидония характеризовалось достижением максимального уровня ЛФ на 2–13-е сутки лечения ($1,70 \pm 0,14$; $1,63 \pm 0,22$ vs $0,73 \pm 0,15$ мг/л при $p = 0,0003$ и $0,86 \pm 0,10$ мг/л при $p = 0,01$ соответственно) с последующим снижением до показателей контрольной группы к 60 суткам ($0,49 \pm 0,06$ мг/л). Использование И-ВП-4 вызывало прирост концентрации ЛФ на 2-е сутки ($1,18 \pm 0,19$ мг/л; $p = 0,09$) относительно группы сравнения.

Не выявлено достоверных отличий от контрольных показателей в содержании α_2 -макроглобулина при изучении сыворотки крови больных, получавших стандартную терапию (группа сравнения) и дополнительные иммуномодуляторы (2–4-я группы).

Известно, что при классической схеме развития воспалительной реакции активируется биосинтез позитивных реактантов острой фазы воспаления и блокируются гены негативных реактантов. При этом α_1 -антитрипсин и ЛФ принято относить к позитивным реактантам, α_2 -макроглобулин – к негативным. Предполагается, что трансформирующий фактор роста (TGF)- 1β , доставляемый трансформированным гидролазами α_2 -макроглобулина в клетки-мишени, активирует гены основных провоспалительных цитокинов – интерлейкина (IL)- 1β и фактора некроза

опухоли (TNF)- α . Экспрессируемые цитокины доставляются, в т. ч. при участии α_2 -макроглобулина, в другие клетки-мишени, где активируют панель генов позитивных реактантов острой фазы воспаления (α_1 -антитрипсина, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), ЛФ, орозомукоида, гаптоглобина) и блокируют панель генов негативных реактантов (α_2 -макроглобулина, альбумина, плазминогена и трансферрина) [10]. Очевидно, что при развитии ВП данная схема не функционирует должным образом, что обосновывает необходимость применения иммуномодулирующей терапии.

Отсутствие изменений в сывороточном содержании α_2 -макроглобулина, продемонстрированное при проведении исследования, можно объяснить по-разному. Несмотря на определенную локализованность и недостаточную выраженность воспаления при ВП (например, по сравнению с острым респираторным дистресс-синдромом), процесс все же во многом системный и образующиеся токсины микроорганизмов, избыток свободных радикалов, гидролазы и другие биологически активные компоненты неизбежно должны попадать в системный кровоток, провоцируя ответные реакции. В случае α_2 -макроглобулина можно предположить взаимное наложение 2 разнонаправленных эффектов. С одной стороны, происходит активное выведение трансформированных гидролазами молекул циркуляции и подавление синтеза α_2 -макроглобулина, а с другой – молекулы α_2 -макроглобулина могут повреждаться супероксидными радикалами, при этом у них снижается сродство к рецепторам, и подобные окисленные формы надолго задерживаются в циркуляции. Более того, сохраняющаяся в составе комплекса с α_2 -макроглобулином специфическая активность ферментов в данном случае способна не защитить, а внести свой вклад в патогенез заболевания [8].

Выявленное повышение концентрации α_1 -антитрипсина в сыворотке крови при использовании Б-В отчасти тоже может быть связано с задержками комплексов с протеиназами в циркуляции, однако в данном случае активность фермента полностью подавлена, а достоверность различий свидетельствует и о параллельной активации синтеза этого важнейшего защитного фактора. Следует отметить, что все 3 иммуномодулятора способствуют увеличению концентраций ЛФ в сыворотке крови при ВП, однако механизмы действия и вероятные последствия различаются. В частности, вакцина И-ВП-4 способствует кратковременной отсроченной секреции ЛФ из нейтрофилов, но не стимулирует глобально его биосинтез. Это может способствовать лучшему иммунному ответу, поскольку ЛФ является хорошим естественным адьювантом [12], но маловероятно, что вакцинация стимулирует активацию врожденного иммунитета.

Влияние Полиоксидония на уровень ЛФ было более длительным; соответственно, имеет место не только высвобождение депонированного ЛФ

из нейтрофилов, но и активация биосинтеза. Это должно повышать сопротивляемость организма к инфекции. Однако отсутствие параллельного увеличения содержания α_1 -антитрипсина в циркуляции свидетельствует о несбалансированности ответа организма на этот иммуномодулятор. Подобное воздействие, преимущественно ориентированное на нейтрофилы, в течение длительного времени нежелательно, поскольку сопряжено с увеличением количества свободных радикалов.

Наконец, при использовании Б-В не только повышалось содержание ЛФ в течение достаточно длительного промежутка времени (за счет параллельной секреции и синтеза), но и увеличивалась концентрация α_1 -антитрипсина. Данные изменения более других приближены к адекватному ответу на воспалительный процесс — активация блока позитивных острофазовых реактантов (α_1 -антитрипсина и ЛФ) на фоне торможения (блокирования) панели негативных реактантов острой фазы воспаления (α_2 -макроглобулина) [20].

Наблюдаемый при развитии ВП феномен ареактивности ключевых защитных факторов врожденного иммунитета свидетельствует о необходимости применения дополнительных средств воздействия на иммунный ответ при комплексной терапии данного заболевания. С учетом неэффективности факторов первичной защиты, локализации и нетипичного течения воспалительных процессов значительное число антибиотикорезистентных штаммов среди возбудителей ВП напрямую ассоциировано не только с длительностью и тяжестью течения заболевания, но и с прямой угрозой жизни пациенту при использовании монотерапии антибиотиками. Применение иммуномодуляторов позволяет повысить эффективность лечения. Выраженность и направленность эффектов применения иммуномодуляторов зависит от состава и механизмов действия применяемого препарата.

Влияние иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных нетяжелой внебольничной пневмонией

Является общепризнанным, что значительная часть повреждений легких, наблюдаемых при пневмонии, — это следствие «цитокинового шторма», гиперсекреции провоспалительных цитокинов, провоцирующих нарушения коагуляции, апоптоз клеток микроокружения и прогрессию патологических процессов [21]. Значительную опасность представляет все большее распространение антибиотикорезистентных штаммов, способных не только искажать иммунный ответ, но и приводить к формированию устойчивости к патогенетической терапии [1, 16, 22]. Это обосновывает необходимость комплексного подхода к лечению ВП, включая использование иммунокорректирующих препаратов [23–25]. Согласно результатам проведенных клинических исследований, большинство бактериальных иммуномодулирующих препаратов (механических бактериальных

лизатов [БЛ]) демонстрируют превосходную безопасность и снижают активность проявления инфекций дыхательных путей. В ряде случаев их применение позволяет снизить количество назначаемых антибиотиков и других препаратов с сохранением эффективности терапии [22]. Считается, что распознавание дендритными клетками бактериальных антигенов в составе подобных препаратов приводит к активации иммунного ответа и выработке антител В-клетками, при этом повышается фагоцитарная активность макрофагов, полиморфноядерных нейтрофилов, увеличивается продукция лизоцима и секреторного компонента IgA (sIgA) [16, 26, 27]. Это способствует повышению устойчивости организма. Подкожное введение иммуномодуляторов бактериальной природы приводит к поляризации иммунного ответа, преимущественно по Th1-типу, отмечаются повышение цитотоксичности естественных киллерных клеток, увеличение экспрессии *Toll*-подобных рецепторов (TLR)2, -4 и -9 [6]. На сегодняшний день опубликовано достаточное количество работ по применению бактериальных вакцин в лечении хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [28–31]. Однако исследования эффективности применения иммуномодуляторов при ВП разрозненны и не всегда доказательны.

В рамках проведенного исследования обследованы взрослые пациенты ($n = 54$) с нетяжелой формой ВП, лечение которой рекомендовано проводить в амбулаторных условиях [32]. Пациенты были разделены на 3 группы. 1-я группа (контроль, $n = 15$) получала только стандартную терапию без применения иммуномодуляторов. Во 2-й группе ($n = 19$) применялся Б-В 7 мг 1 раз в сутки, 1 цикл на протяжении 30 дней, а затем 2 цикла по 10 дней с интервалом в 20 дней. В 3-й группе ($n = 20$) использовали азоксимера бромид (Полиоксидоний) 6 мг внутримышечно, 1 раз в сутки ежедневно в течение 3 дней, далее через день (10 инъекций на курс). Иммуномодуляторы назначались одновременно с началом стандартной (антибактериальной и симптоматической) терапии.

Измерение концентрации сывороточных/плазменных биомаркеров воспаления (TNF- α , IL-6, СРБ) проводилось в день обращения (1-й), а также на 13-й и 60-й день наблюдения.

Известно, что при развитии классического иммунного ответа организма на патоген активируются синтез и секреция целого ряда провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и -6, хемокинов и др.). Выявленное в нашем исследовании статистически значимое повышение концентрации TNF- α ($c 26,0 \pm 5,1$ до $26,6 \pm 4,7$ пг/мл) и IL-6 ($c 32,7 \pm 6,4$ до $33,2 \pm 3,4$ пг/мл) в группах больных в 1-е сутки наблюдения, по сравнению с группой здоровых лиц, согласуется с этим утверждением [24] и соответствующими рекомендациями использовать данные цитокины как диагностические маркеры пневмококковой инфекции, а также в прогнозе степени тяжести инфекционного процесса [33–34].

Согласно полученным результатам, в 1-й день наблюдения сывороточное содержание TNF- α и IL-6 было сопоставимо у групп пациентов с ВП и статистически значимо превышало содержание соответствующих маркеров у группы здоровых (TNF- α – $2,20 \pm 0,24$ пг/мл; IL-6 – $1,40 \pm 0,19$ пг/мл соответственно в обоих случаях; $p < 0,001$). На 13-й день лечения выявлено статистически значимое снижение уровня TNF- α и IL-6 во всех группах больных по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,03$ в 1-й группе и $p = 0,01$ во 2-й и 3-й группах). Снижение уровня TNF- α и IL-6 было статистически значимо более выражено (по сравнению с 1-й группой) во 2-й группе – до $13,7 \pm 3,4$ и $22,8 \pm 3,6$ пг/мл, в 3-й группе – до $14,8 \pm 2,9$ и $23,5 \pm 3,8$ пг/мл соответственно. В 1-й группе концентрация TNF- α снизилась до $19,5 \pm 2,3$ пг/мл, IL-6 – до $28,3 \pm 3,2$ пг/мл. На 60-й день исследования отмечено дальнейшее статистически значимое снижение уровня TNF- α и IL-6 во всех группах. Максимально низкие, статистически значимо отличавшиеся от группы контроля показатели (TNF- α – $8,0 \pm 2,9$ пг/мл; IL-6 – $7,2 \pm 1,5$ пг/мл) определяемых биомаркеров воспалительной реакции выявлены у пациентов 2-й группы ($3,8 \pm 1,2$ и $4,2 \pm 1,2$ пг/мл; $p = 0,001$) и 3-й группы ($4,4 \pm 1,2$ и $4,8 \pm 1,6$ пг/мл; $p = 0,001$).

Интенсивность снижения концентрации TNF- α и IL-6 на 13-й и 60-й дни была также статистически значимо более выражена во 2-й и 3-й группах по сравнению с группой контроля. Динамика интенсивности снижения от исходного уровня на 13-й и 60-й дни для TNF- α во 2-й группе составила 44 (–64; –32)% и 85 (–89; –82)%; в 3-й группе – 28 (–40; –20)% и 82 (–86; –80)%; для IL-6 во 2-й группе – 32 (–40; –18)% и 86 (–90; –85)%; в 3-й группе – 45 (–53; –38)% и 86 (–88; –84)%. В группе контроля данный показатель для TNF- α составил 18 (–32; –8)% и 64 (–78; –56)%, IL-6 – 11 (–20; –1)% и 75 (–81; –74)%. Во 2-й группе на 60-й день наблюдения динамика снижения концентрации TNF- α была несколько выше, но без статистически значимых различий, чем в 3-й группе АБ ($p = 0,24$). Интенсивность снижения концентрации IL-6 на 60-й день во 2-й и 3-й группах не различалась ($p = 0,72$).

Выявленное нами к 13-му дню лечения снижение уровней изученных цитокинов и нормализацию их уровней к 60-му дню наблюдений, более выраженные во 2-й и 3-й группах, можно отнести к благоприятным факторам, способствующим уменьшению количества возможных осложнений. Это предположение совпадает с мнением других авторов, отмечавших благоприятное воздействие иммуотропных препаратов, в частности БЛ, на динамику провоспалительных цитокинов [35] и указывавших на сокращение дальнейшего распространения и усугубления воспалительных процессов в легких.

Проведенное нами исследование подтвердило диагностическую ценность СРБ при ВП – ранее неоднократно высказывалось предложение использо-

вать СРБ, наряду с определением уровня лейкоцитов и прокальцитонина, не только в качестве биомаркера воспаления, но и для оценки степени тяжести ВП у детей и взрослых [36–38]. Исходное содержание СРБ (в 1-й день обследования) у больных с нетяжелой ВП (объединенная группа) статистически значимо превышало его содержание у здоровых лиц: $22,08 \pm 1,98$ vs $1,50 \pm 0,83$ мг/мл ($p < 0,001$). В группах больных его значения были сопоставимы. На 13-й день лечения, по сравнению с исходным содержанием в сыворотке крови, выявлено значимое уменьшение уровня СРБ во всех группах – от 42 до 66%, однако максимальным это снижение было во 2-й группе (с $21,7 \pm 4,1$ до $7,5 \pm 3,9$ МЕ/л; $p = 0,003$) и в 3-й группе (с $21,9 \pm 1,5$ до $9,3 \pm 3,5$ МЕ/л; $p = 0,001$); соответственно уровень СРБ на 13-й день лечения в данных группах был статистически значимо ниже ($p < 0,001$ в обоих случаях), чем в группе контроля. В процентном соотношении динамика снижения концентрации СРБ к 60-му дню наблюдений была отмечена во 2-й (на 89%), в 3-й группе (на 85%) и в группе контроля (на 73%).

Все 54 обследованных пациента успешно закончили лечение ВП, нежелательных побочных эффектов в ответ на применение иммуномодуляторов у них не отмечено. Вышеизложенное позволяет заключить, что применение иммуномодуляторов способствует более сбалансированной нормализации содержания в общей циркуляции цитокинов и других факторов, активно высвобождающихся при развитии воспалительной реакции на инфекцию. Данные эффекты, безусловно, способствуют выздоровлению. В частности, быстрое и плавное снижение в крови концентрации цитокинов, СРБ защищает от развития постпневмонического фиброза легочной ткани. Поскольку в исследовании участвовали только пациенты с нетяжелой ВП, ряд изменений зафиксирован только в виде тенденций. Тем не менее совокупность выявленных достоверных изменений и тенденций подтверждает эффективность применения как бактериального, так и синтетических иммуномодуляторов для повышения эффективности терапии ВП [39].

Включение иммуномодуляторов (БЛ, азоксимера бромида) в комплексное лечение пациентов с нетяжелой ВП приводит к статистически значимому снижению концентрации биомаркеров острой фазы (TNF- α , IL-6, СРБ) на 13-й и 60-й дни, что профилактирует развитие осложнений, взаимосвязанных с последствиями гипервоспаления и способствует более быстрому выздоровлению пациентов.

Клинические аспекты иммуномодулирующей терапии при внебольничной пневмонии в остром и отдаленном периодах

Рецидивирующие инфекции дыхательных путей у взрослых, возникающие из-за дисбаланса между защитными механизмами легких и бактериальной нагрузкой, продолжают оставаться одной из самых

актуальных проблем общественного здравоохранения. Антибактериальное лечение может временно восстановить этот утраченный баланс, но не предотвращает рецидив инфекции. Альтернативным подходом к профилактике рецидивов инфекции является включение в комплексное лечение иммуностропных средств, обеспечивающих иммунную защиту от повторных бактериальных и вирусных инфекций [40, 41].

На сегодняшний день в научной литературе практически не представлено результатов исследований, посвященных изучению эффективности иммуномодулирующей терапии при ВП в остром и отдаленном периодах [6]. Для заполнения этого пробела нами было проведено изучение эффективности двух различных типов иммуномодуляторов для лечения нетяжелой ВП и оценки отдаленных эффектов проводимого лечения.

В исследование были включены взрослые пациенты ($n = 55$) с нетяжелой ВП. Проводили диагностику и лечение в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Внебольничная пневмония у взрослых на 2021, 2022, 2023 годы» (25.08.2021). В группу с нетяжелой ВП больных отбирали по следующим клинико-объективным критериям (не менее 2 критериев из следующих): лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, кашель с мокротой, физикальные данные (укорочение перкуторного звука, очаг крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, резкое бронхиальное дыхание), лейкоцитоз $> 10 \times 10^9$ и/или сдвиг влево $> 10\%$ и подтвержденный рентгенологически (наличие очаговых легочных инфильтратов в ≤ 1 сегменте легкого). Для оценки тяжести ВП использовалась шкала CRB-65, в исследование включали пациентов с < 1 баллом, что соответствовало нетяжелому течению заболевания, подлежащему лечению в амбулаторных условиях [42, 43].

Пациенты были рандомизированы на 3 группы. 1-я группа (контрольная, $n = 15$) получала только стандартную терапию, без иммуномодулирующих препаратов. Стандартная терапия (антибактериальная и поддерживающая) соответствовала клиническим рекомендациям «Внебольничная пневмония взрослых» Министерства здравоохранения РФ. Она включала амоксициллин (перорально) по 1 000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, парацетамол 500 мг при лихорадке, лазолван (перорально) по 30 мг 2 раза в сутки или ацетилцистеин по 600 мг в сутки в течение 7 дней, ингаляции беродуала через небулайзер (10–14 дней) и обильное питье. Пациенты 2-й группы ($n = 20$) дополнительно получали БЛ (Бронхо-Ваксом®) 7 мг 1 раз в день, 1 цикл на протяжении 30 дней, затем 2 цикла по 10 дней каждый с интервалом 20 дней. В 3-й группе ($n = 20$) дополнительно использовали азоксимера бромид (Полиоксидоний) по 6 мг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 3 дней, затем через день (10 инъекций на курс) с учетом показаний и противопоказаний согласно инструкции по применению. В контрольную группу

вошли 20 здоровых лиц, сопоставимых с исследуемыми группами по возрасту, сопутствующим заболеваниям, индексу массы тела, анамнезу курения.

Кашель, повышенная утомляемость, крепитация регистрировались у всех 55 больных, лихорадка отмечена у 53 чел. (96%). Повышенной потливостью страдали 44 пациента (80%) (11 в контрольной группе, 16 и 17 – во 2-й и 3-й группах соответственно; $p = 0,69$). Одышку при обычной физической нагрузке отмечали 43 пациента (78%) (11 в контрольной группе, 15 и 17 – во 2-й и 3-й группах соответственно; $p = 0,65$). У 32 пациентов (58%) выявлены боли в грудной клетке, у 21 (38%) была головная боль. Сердцебиение ощущали 14 больных (25%). У 18 пациентов (33%) был озноб. У 22 больных (40%) (8 в контрольной группе, 8 и 7 – во 2-й и 3-й группах соответственно; $p = 0,91$) отмечался кашель со слизисто-гнойной и гнойной мокротой. У всех пациентов наблюдались синдром консолидации легочной ткани, дискомфорт при дыхании, одышка.

В развернутом клиническом анализе периферической крови у больных выявлены следующие статистически значимые изменения, характерные для воспалительного процесса: умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, моноцитоз, увеличение СОЭ; лейкоциты $10,3 \times 10^9$ (8,8; 11,7) vs $5,2 \times 10^9$ (4; 6,4) при $p < 0,001$; моноциты – 5,4 (4,4; 6,1)% vs 4,8 (3,6; 5,8)% при $p = 0,03$; СОЭ – 27,4 (22,3; 34,6) vs 5,6 (4,2; 7,1) при $p < 0,001$.

С применением метода Каплана–Мейера оценивали влияние иммуномодулирующей терапии на продолжительность отдельных симптомов и общую продолжительность ВП. Выявлено, что общая продолжительность всех симптомов (продолжительность болезни) была меньше в группах, получавших иммуномодуляторы, по сравнению с контрольной группой (где она составляла 14 [13–15] дней): в группе БЛ – 12 [11–13] дней (разница медианы по сравнению с контрольной группой составила 2 [1–3] дня; $p < 0,001$) и 12 [11–12] дней в группе АБ (разница в медианах – 2 [1–3] дня; $p < 0,001$). Группы пациентов, получавших иммуномодуляторы статистически значимо не отличались друг от друга ($p = 0,36$). Продолжительность одышки ($p = 0,59$), крепитации ($p = 0,07$), повышенной потливости ($p = 0,11$) в группах больных статистически значимо не различалась.

Продолжительность астении (усталости) была статистически значимо короче в группах, получавших иммуномодуляторы, по сравнению с контрольной группой: 13 [12–14] vs 10 [9–11] дней во 2-й группе (разница медиан – 3 [1–4] дня; $p = 0,004$) и 10 [9–11] дней в 3-й группе (разница медиан – 3 [1–4] дня; $p = 0,001$ по сравнению с контролем). Группы пациентов, получавших иммуномодуляторы, статистически значимо не отличались друг от друга ($p = 0,69$).

Следует отметить кашель с выделением мокроты: в обеих группах, получавших иммуномодуляторы,

продолжительность этого симптома была короче, чем в контрольной группе (разница медиан с контролем составила 1 [0–3] день в группе БЛ при $p = 0,03$ и 2 [1–4] дня в 3-й группе при $p = 0,002$). Также выявлено, что продолжительность кашля с мокротой в 3-й группе была меньше, чем во 2-й: 11 [10–12] vs 12 [11–13] дней (разница медианы – 1 [0–2] день; $p = 0,05$).

Аналогичная ситуация наблюдалась и с лихорадкой: во 2-й группе продолжительность этого симптома была меньше, чем в контрольной группе (3 [2–4] vs 4 [3–5] дня, разница медиан – 1 [0–2] день; $p = 0,02$), но наиболее низкой продолжительностью лихорадки была в 3-й группе: 2 [1–3] дня (разница медиан – 2 [1–2] дня по сравнению с контролем при $p < 0,001$ и 1 [0–1] день по сравнению со 2-й группой при $p = 0,05$).

На следующем этапе было проанализировано отдаленное влияние иммуномодулирующей терапии на частоту развития инфекций нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, ВП) у больных с предшествующей ВП. Наблюдение длилось 2 года. Частота таких заболеваний за 2 года наблюдения составила 47% ($n = 7$) в контрольной группе, 30% ($n = 6$) во 2-й группе ($p = 0,31$ по сравнению с контролем) и 10% ($n = 2$) в 3-й группе ($p = 0,02$ по сравнению с контролем). Отношение шансов развития заболеваний нижних дыхательных путей с поправкой на пол и возраст (в течение 2 лет после ВП) в 3-й группе составило 0,15 [0,02–0,93] при $p = 0,04$, что свидетельствует о его защитном эффекте.

Таким образом, включение иммуномодуляторов в базисную терапию нетяжелой внебольничной пневмонии вызывает уменьшение длительности симптомов, при этом БЛ и азоксимера бромид показали примерно одинаковую терапевтическую эффективность. Отдаленные эффекты иммуномодулирующей терапии показали статистически значимое снижение частоты инфекций нижних дыхательных путей в 3-й группе в течение 2 лет наблюдения, однако, учитывая небольшой объем выборки в данной работе, необходимы дальнейшие клинические исследования.

Клиническая эффективность применения препарата Иммунавак-ВП-4 в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения

В исследование были включены 88 чел. в возрасте 18–25 лет из организованных коллективов (военнослужащие по призыву нового пополнения), поступивших на стационарное лечение в пульмонологическое отделение по поводу ВП легкого течения. Случайным образом больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу (основную) составили 35 пациентов с ВП легкого течения, получающих помимо базисной антибактериальной терапии

(амоксциллин + клавулановая кислота по 1,2 г внутривенно 3 раза в день или цефтриаксон [цефоперазон] по 1,0 г внутримышечно 2 раза в день) препарат Иммунавак-ВП-4 (И-ВП-4). Последний применялся по подкожно-назальной схеме: в 1-е сутки лечения – интраназально по 1 капле в 1 ноздрю + подкожно в дозе 0,05 мл; на 2-е сутки – интраназально по 1 капле в обе ноздри; на 3-и сутки – интраназально по 2 капли в обе ноздри; на 4-е сутки – подкожно в дозе 0,1 мл; на 7-е сутки – подкожно в дозе 0,2 мл; на 10-е сутки – подкожно в дозе 0,2 мл; на 13-е сутки лечения – подкожно в дозе 0,3 мл.

Во 2-ю группу (сравнения) вошли 53 пациента с ВП легкого течения, получающих только базисную антибактериальную терапию.

Для оценки воспалительного процесса у всех пациентов была изучена динамика показателей общего анализа крови исходно и на 15-е сутки. К 15-м суткам в обеих группах общее количество лейкоцитов нормализовалось, войдя в границы референсных значений, без статистически значимых различий данного параметра. При этом во 2-й группе (стандартная терапия ВП) к 15-м суткам отмечено увеличение общего числа лейкоцитов у 31,3% пациентов, в то время как в 1-й группе данное явление наблюдалось только в 21,2% случаев. Выявленная тенденция может свидетельствовать о благоприятном иммуномодулирующем эффекте И-ВП-4, заключающемся в ограничении усиления иммунного ответа на фоне имеющегося воспалительного процесса при ВП. При проведении иммунотерапии у большего процента пациентов отмечалась тенденция к снижению общего количества лимфоцитов (75,8%), по сравнению с пациентами, не получавшими И-ВП-4 (62,5%), что также является благоприятным, однако данные изменения общего числа лимфоцитов не являлись статистически значимыми.

Обращает на себя внимание тот факт, что в 1-й группе к 15-м суткам отмечено значимо большее число пациентов с увеличением количества моноцитов, по сравнению с пациентами из 2-й группы (42,4% случаев в 1-й группе и 14,6% – во 2-й; $p < 0,01$). Это может свидетельствовать о благоприятном иммуномодулирующем влиянии И-ВП-4 у пациентов с ВП легкого течения. Возможно, применение И-ВП-4 препятствует воздействию факторов патогенности, ингибирующих миграцию лейкоцитов, в т. ч. моноцитов, что в большем проценте случаев способствует формированию моноцитарного иммунокомпетентного состояния [18, 20, 44].

Значимый рост количества моноцитов у пациентов 1-й группы, продуцирующих IL-16, приводит к рекрутированию CD4+ Т-лимфоцитов, преимущественно Th1-клеток, и ингибированию Th2-клеток, что также, по нашему мнению, благоприятно для разрешения ВП. Также известно, что моноциты и макрофаги являются основными продуцентами IL-10 в ответ на инфицирование респираторного тракта бактериальными патогенами. В свою очередь,

IL-10 активирует пролиферацию В-клеток и усиливает синтез Ig, что также благоприятно сказывается на течении внебольничной пневмонии. Следует помнить, что моноциты выполняют фагоцитарную функцию, а также уничтожают внеклеточные бактерии за счет неспецифических клеточных реакций. Это позволяет предполагать, что увеличение числа пациентов с ростом количества моноцитов на фоне иммунотерапии И-ВП-4 оказывает благоприятное влияние на течение и разрешение ВП легкого течения у военнослужащих нового пополнения [6, 45].

Несмотря на наблюдавшуюся меньшую частоту повторных респираторных заболеваний (пневмонии, острых респираторных инфекций, острого бронхита, острого риносинусита) по всем анализируемым нозологиям, статистически значимо меньшая частота отмечена только в отношении острого риносинусита и пневмонии в группе военнослужащих, получивших вакцину И-ВП-4, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную базисную терапию. Так, в течение 6-месячного периода наблюдения после лечения повторно пневмонию перенесли 3 пациента (9%) 1-й группы и 15 пациентов (28%) 2-й группы ($p = 0,031$), а острый риносинусит – 9 пациентов (17%) контрольной группы, в то время как в основной группе случаев острого риносинусита через 6 мес. не наблюдалось ($p = 0,010$) [46].

Назначение в комплексной терапии ВП легкого течения у лиц молодого возраста в организованных коллективах иммуномодулятора микробного происхождения оказывает длительный (≥ 6 мес.) профилактический эффект, снижая риск развития повторной ВП и острого риносинусита.

Заключение

ВП – одна из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости, существенным вкладом в структуру смертности населения и значительными затратами на оказание медицинской помощи при данной патологии. Снижение неспецифической резистентности организма, дисбаланс местного и системного иммунитета, нарушение свободнорадикального окисления вносят существенный вклад в патогенез заболевания. Это определяет необходимость комплексного подхода к лечению ВП, в т. ч. с применением иммуномодулирующих препаратов.

Иммуномодулирующая активность во многих случаях опосредована цитокинами, которые являются одними из основных активаторов функциональной активности фагоцитирующих клеток. Однако чрезмерное увеличение продукции провоспалительных цитокинов опасно для организма, так как эти медиаторы могут вызывать тяжелые патологические процессы, например септический шок. На сегодняшний день проведено достаточно исследований, посвященных изучению эффективности иммуномодулирующей терапии при ВП. Настоящая работа была направлена на изучение эф-

фективности различных типов иммуномодуляторов для лечения нетяжелой ВП и оценку отдаленных эффектов проводимого лечения с целью ознакомления специалистов с новыми данными, позволяющими улучшить качество оказания медицинской помощи на современном этапе.

Литература

1. Zaragoza R., Vidal-Cortés P., Aguilar G. et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2020. 29; 24(1): 383. doi: 10.1186/s13054-020-03091-2.
2. Tsai T.A., Tsai C.K., Kuo K.C., Yu H.R. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021; 54(4): 557–565. doi: 10.1016/j.jmii.2020.10.002.
3. Wu Q., di Jiang D., Minor M. et al. In vivo function of airway epithelial TLR2 in host defense against bacterial infection. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2011; 300(4): 579–586.
4. Umeki S., Niki Y., Soejima R. Elastase/antielastase systems in pulmonary diseases. *Am. J. Med. Sci.* 1988; 296(2): 103–106.
5. Зорин Н.А., Зорина В.Н. Эволюция белков семейства макроглобулинов – от бактерий до приматов. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2017; 53(6): 389–397.
6. Коровкина Е.С., Костинов М.П., Кажарова С.В. Возможности использования иммуномодуляторов в комплексной терапии внебольничных пневмоний. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 4: 101–111.
7. De Serres F., Blanco I. Role of alpha-1-antitrypsin in human health and disease. *J. Intern. Med.* 2014; 276(4): 311–335. doi: 10.1111/joim.12239.
8. Зорина В.Н., Зорин Н.А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии. *Журнал медицинских экспериментальных исследований*. 2013; 3: 111–117.
9. Subramaniam D., Steele C., Köhnlein T. et al. Effects of alpha 1-antitrypsin on endotoxin-induced lung inflammation in vivo. *Inflamm. Res.* 2010; 59(7): 571–578.
10. Meyerholz D., Lambert A., Reznikov L. et al. Immunohistochemical detection of markers for translational studies of lung disease in pigs and humans. *Toxicol. Pathol.* 2016; 44(3): 434–441. doi: 10.1177/0192623315609691.
11. Зорина В.Н., Воробьева О.Н., Зорин Н.А. Активность лактоферрина различного происхождения в отношении грамположительных кокков и *Candida albicans*. *Журнал медицинских экспериментальных исследований*. 2018; 2: 54–58.
12. Зорина В.Н. Структура и ингибирующая активность лактоферрина по отношению к вирусу гриппа. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10 (1): 49–54.
13. André G., Politano W., Mirza S. et al. Combine defects of lactoferrin and lysozyme on *Streptococcus pneumoniae* killing. *Microb. Pathog.* 2015; 89: 7–17. doi: 10.1016/j.micpath.2015.08.008.

14. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Гэотар-Медиа, 2014.
15. Костинов М.П., Озерецковский Н.А. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов. М.: Миклош, 2004.
16. Респираторная медицина: руководство. В 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтера, 2017. Т. 2.
17. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание). / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. Выпуск XVII. М.: Видокс, 2016.
18. Костинов М.П., Поддубикова А.М., Магаршак О.О., Поддубиков А.В. Применение бактериальной терапевтической вакцины Иммуовак-ВП4 в лечении поллинозов. Терапевтический архив. 2018; 90(3): 16–20. doi: 10.26442/terarkh201890316-20.
19. Серова Т.А., Бишева И.В., Фошина Е.П., Слатинова О.В. Динамика бактериальных антител у взрослых и детей при местном применении терапевтической вакцины Иммуовак-ВП-4. Российский аллергологический журнал. 2018; 15(1–2): 90–92.
20. Костинов М.П., Зорин Н.А., Кажарова С.В., Зорина В.Н. Сравнительный эффект влияния иммуномодуляторов на концентрации ингибиторов гидролаз и лактоферрина при внебольничных пневмониях у взрослых. Медицинская иммунология. 2020; 22(4): 791–798. doi: 10.15789/1563-0625-СЕО-1548.
21. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39(5): 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
22. Schaad U.B. Prevention of pediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. *Eur. Respir. Rev.* 2005; 14: 74–77. doi: 10.1183/09059180.05.00009506.
23. Коровкина Е.С., Костинов М.П. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной патологией этих заболеваний, и пути возможной иммунокоррекции. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019; 2: 100–109.
24. Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Тюрина Е.Б. и др. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях. Медицинская иммунология. 2007; 9(6): 605–612.
25. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. 1-е изд. М.: АТМО, 2016.
26. Крюкова Н.О., Абрамова Н.Д., Хромова Е.А. и др. Бактериальные лиганды в реабилитации медицинских работников после COVID-19. Пульмонология. 2022; 32(5): 716–722. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-716-727.
27. Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID-19: лечение и реабилитация / под ред. А.Г. Чучалина, О.А. Свитич, М.П. Костинова. М.: МДВ, 2022.
28. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Гайнитдинова В.В. и др. Клиническая эффективность механического бактериального лизата в профилактике инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких. Терапевтический архив. 2020; 92(4): 57–63. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000590.
29. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011; 4: 80–84.
30. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004; 6(19): 24–27.
31. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. 2-е изд., доп. М.: МДВ, 2018.
32. 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; 14(4): 13–48.
33. Kapanadze N., Pantsulaia I., Chkhaidze I. Cytokines profile and its connection with diseases everity in community-acquired pediatric pneumonia. *Georgian Med. News.* 2018; 284: 103–108.
34. Nascimento-Carvalho E.C., Vasconcellos Â.G., Clarêncio J. et al. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(1): 169–176. doi: 10.1002/ppul.24533.
35. Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D., Stankiewicz W. Effectiveness of Broncho-Vaxomin prevention of recurrent upper respiratory tract infection in children. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2005; 19(113): 625–629.
36. Li W.Q., Chen Y., Liu T.J. et al. Serum procalcitonin, white blood cell and hypersensitive C-reactive protein combined with age established a new prediction model in predicting ICU admission in adult community-acquired pneumonia patients. *Clin. Lab.* 2020; 66(5). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.191008.
37. Omran A., Ali M., Saleh M. H., Zekry O. Salivary C-reactive protein and mean platelet volume in diagnosis of late-onset neonatal pneumonia. *Clin. Respir. J.* 2018. 12(4): 1644–1650. doi: 10.1111/crj.12723.
38. Wang Y., Zhang S., Li L., Xie J. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and

prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. Arch. Gerontol. Geriatr. 2019; 80: 53–57. doi: 10.1016/j.

39. Костинов М.П., Гайнитдинова В.В., Кажарова С.В. и др. Влияние иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией. Туберкулез и болезни легких. 2021; 99(4): 36–43. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-4-36-43.

40. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. Костинова М.П., М.: Медицина для всех; 1997.

41. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. Вып. XVI. М., 2015.

42. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12(3): 186–125.

43. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Российского респираторного общества (РРО), Межрегиональной ассоциации клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (ИАКМАХ). 2021. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia_2021.pdf.

44. Фошина Е.П., Костинов М.П., Поддубиков А.В. Влияние бактериальных вакцин на состояние микробиоценоза носоглотки и оценка их клинической эффективности у детей с хроническими риносинуситами и тонзиллофарингитами. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 2: 129–133. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-129-133/

45. Шубин И.В., Татевосов В.Р., Костинов М.П., Чучалин А.Г. Оценка эффективности вакцинотерапии в комплексном лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах. Практическая медицина. 2013; 5: 110–113.

46. Костинов М.П., Татевосов В.Р., Протасов А.Д., Гайнитдинова В.В., Сизов А.В. Вакцинация

против *Staphylococcus aureus* и некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения. Медицинский вестник МВД. 2021; CXV(6): 23–29. doi: 10.52341/20738080_2021_115_6_23.

Информация об авторах

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Гайнитдинова Виля Вилевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Зорина Вероника Николаевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и фармакологии отдела токсикологии ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» ФМБА; тел.: (812) 372-51-23; e-mail: nilimmun@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7663>)