

Е.С.Коровкина¹, М.П.Костинов^{1,2}, С.В.Кажарова¹

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, ²Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва

Внебольничная пневмония (ВП) была и остается одной из актуальных проблем здравоохранения в связи с сохраняющейся высокой заболеваемостью и смертностью. При анализе литературных данных выявляются схожие тенденции в характере иммунного ответа пациентов с ВП, а именно формирование иммунного ответа по гуморальному пути (Th2) с подавлением клеточного ответа (Th1), при этом недостаточность клеточного и гуморального механизмов иммунитета и дисбаланс цитокинового звена определяют тяжесть течения данного заболевания. Включение в традиционную терапию иммуномодулирующих препаратов позволяет усилить ответ на уже проводимое лечение. Одним из отечественных иммуномодуляторов является препарат азоксимера бромид (полиоксиданий), назначение которого помогает сократить продолжительность и тяжесть заболевания, а также снизить частоту развития затяжных форм заболевания. Также в последние годы среди иммуномодулирующих препаратов особый интерес вызывают иммуномодуляторы бактериального происхождения, на основе которых конструируются антибактериальные терапевтические вакцины. Среди отечественных препаратов указанной группы выделяется поликомпонентная вакцина Иммуновак ВП-4. За прошедшие годы клинико-иммунологический эффект действия Иммуновак ВП-4 исследован при разных патологиях и методах введения у взрослых и детей. Выявленные особенности действия Иммуновак ВП-4 подтверждают первичность нарушений иммунной системы, на фоне чего развивается та или иная патология, что является основанием для включения в базисную терапию заболеваний иммуномодулирующих препаратов.

Журн. микробиол., 2017, № 4, С. 101—111

Ключевые слова: внебольничная пневмония, полиоксиданий, антибактериальные терапевтические вакцины, Иммуновак ВП-4, иммуномодуляторы, цитокины, адаптивный иммунитет, врожденный иммунитет, патоген-ассоциированные микробные структуры

Е.С.Коровкина¹, М.П.Костинов^{1,2}, С.В.Кажарова¹

POSSIBILITIES OF USE OF IMMUNE MODULATORS IN COMPLEX THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIAS

¹Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, ²Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Community-acquired pneumonia (CAP) has been one of the most pressing issues of healthcare due to high morbidity and mortality that are stable. Analysis of literature shows similar trends in the character of immune response of patients with CAP, precisely — formation of immune response via humoral route (Th2) with suppression of cell immune response (Th1), whereas lack of cellular and humoral mechanisms of immunity and dysbalanced cytokine portion determine severity of the infection course. Inclusion of immune modulators into traditional therapy allows to enhance the response to the therapy already being administered. One of the national immune modulators is azoximer bromide (polyoxidonium), its administration allows to reduce the length and severity of the disease, as well as reduce the frequency of development of prolonged forms. Also, immune modulators of bacterial origin have received special interest as of late, and antibacterial therapeutic vaccines are being constructed based on them. Immunovac VP-4 polycomponent vaccine is distinguishable among the national preparations. Clinical-immunological effect of the vaccine has been studied in recent years on different pathologies and methods of administration in adults and

children. Features of Immunovac VP-4 effect confirm the primary character of alterations in the immune system, that is the background of a certain pathology and is the reason for inclusion of immune modulating preparations into basic therapy of the diseases.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 4, P. 101—111

Key words: community-acquired pneumonia, polyoxidonium, antibacterial therapeutic vaccines, Immunovac VP-4, immune modulators, cytokines, adaptive immunity, innate immunity, pathogen-associated microbial structures

Внебольничная пневмония (ВП) была и остается одной из актуальных проблем здравоохранения в связи с сохраняющейся высокой заболеваемостью и смертностью. В последние годы обращает на себя внимание возрастание количества больных с тяжелым и осложненным течением внебольничной пневмонии [9, 42]. Одной из главных причин тяжелого течения пневмонии является недооценка тяжести состояния пациента при поступлении в стационар, обусловленная скудной клинико-лабораторной и рентгенологической картиной в начальный период развития заболевания. В 14 — 40% случаев воспалительные заболевания легких на ранних этапах остаются нераспознанными и лишь у 14% больных ВП правильный диагноз устанавливается в первые трое суток заболевания, и назначается терапия, соответствующая клинической картине. От всех случаев заболевания пневмонией затяжные ее формы составляют от 12 до 40% [29]. Факторами риска неблагоприятного и затяжного течения ВП являются возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, обширность поражения легочной ткани, этиологическая характеристика возбудителя и различные нарушения в работе иммунной системы, особенно в случае имеющих генетически обусловленных дефектов [30]. К числу наиболее актуальных типичных бактериальных возбудителей пневмоний относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*. Кроме того, при внебольничных пневмониях возможно выявление коинфекции более чем 2 возбудителями, которая может быть вызвана как ассоциацией различных бактериальных возбудителей, так и их сочетанием с респираторными вирусами, что приводит к более тяжелому течению и худшему прогнозу [18, 36, 41]. Необходимо отметить, что частота встречаемости различных возбудителей тяжелой ВП может существенно варьировать в зависимости от географической локализации, времени года и состояния иммунной системы пациентов.

Глобализация приводит к возникновению и распространению новых инфекций, которые не отвечают на традиционную терапию, в частности, это касается участия в развитии заболевания представителей условно патогенной микрофлоры. Кроме того, в настоящее время активно изучается природа формирования резистентности к антибактериальным препаратам у бактериальных патогенов, поскольку этот процесс неоднозначен и оказывает разное влияние на исход воспалительного процесса при ВП [29].

Современные принципы терапии внебольничной пневмонии предполагают комплексный подход. В соответствии с научными рекомендациями, основным методом лечения ВП является антибактериальная терапия, улучшающая прогноз, снижающая летальность и уменьшающая длительность стационарного лечения [31, 38]. Несмотря на это, наблюдаются значительные

трудности в лечении затяжных форм ВП, которые в значительной части случаев развиваются на фоне сниженной иммунологической реактивности организма, а при отсутствии адекватного лечения имеют тенденцию к утяжелению и хронизации. Вместе с тем, характер нарушений в системе иммунного ответа на отдельных этапах воспалительного процесса остается недостаточно изученным и трактуется неоднозначно. Развитие пневмонии происходит на фоне нарушения Т- и В-клеточного звеньев иммунитета, изменения продукции цитокинов, нарушения активности фагоцитирующих клеток и т.д. Эти нарушения способствуют усилению воспалительного процесса в легких, тем самым снижая эффективность проводимой терапии [20]. Несмотря на многолетний опыт изучения иммунологических аспектов патогенеза пневмоний, на сегодняшний день не существует достаточного числа доказательных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности проводимых методов иммуотропной терапии. В этой связи, является актуальным дальнейшее изучение этиопатогенетических аспектов заболевания и выявление различных дефектов иммунной системы, которые и приводят к тяжелому и осложненному течению внебольничной пневмонии.

Иммунологические особенности больных с внебольничными пневмониями.

Развитие иммунного ответа на инфекционный агент включает комплексное взаимодействие клеток и молекул врожденной и адаптивной иммунных систем. Первичная локализация инфекционного процесса определяется путем иммунизации. В подавляющем большинстве случаев инфекционный агент попадает в организм через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем, в связи с чем, ранние иммунологические события связаны с иммунной системой слизистых оболочек. Дальнейшие инфекционные процессы ограничиваются органами, куда поступил патоген. В тех случаях, когда инфекционный агент находится во внеклеточном пространстве и не ограничен специфическим клеточными взаимоотношениями, он приобретает способность к распространению.

Известно, что основными функциями врожденного иммунитета являются идентификация чужеродных структур и их уничтожение при помощи фагоцитоза или эндогенно синтезируемых антибактериальных пептидов. Если это не приводит к элиминации патогена, то врожденные механизмы защиты подготавливают чужеродные клетки к взаимодействию с Т-лимфоцитами для последующего развития адаптивного иммунного ответа. Стоит вспомнить, что важнейшей особенностью инфекционных агентов (бактерий и вирусов) является их способность к размножению. Значительное число возбудителей делятся, находясь во внеклеточном пространстве, другие возбудители, к которым относятся микоплазмы, микобактерии и др., нуждаются для размножения в пребывании внутри клетки хозяина. Локализация инфекционных агентов внутри или вне клетки является ключевым фактором для определения типа иммунного ответа организма. При внеклеточной локализации микроорганизма эффекторные механизмы иммунной системы взаимодействуют непосредственно с микроорганизмом, в результате чего, как правило, развивается Th2-зависимый иммунный ответ. В случае локализации микроорганизма внутри клетки развивается преимущественно Th1-зависимый клеточный иммунный ответ, приводящий к гибели клетки вместе с инфекционным агентом [32].

Основной функцией врожденных механизмов защиты является распозна-

вание сходных фрагментов молекул, присутствующих у различных патогенов. Ключевыми эффекторами врожденного иммунитета являются дендритные клетки и естественные киллеры (НК). В настоящее время дендритные клетки рассматривают как связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом. Реализация их функций осуществляется за счет захвата, процессинга антигенов и представления процессированных антигенных пептидов в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости Т-лимфоцитам. При этом в зависимости от природы антигена, его количества и других факторов поляризация иммунного ответа может быть направлена по Th1- или Th2-пути [5].

Как уже было сказано, в этиопатогенезе ВП важная роль отводится ассоциированной вирусно-бактериальной инфекции. Более того, в ряде работ было показано, что для затяжного и нетипичного течения ВП характерна ассоциация бактериальных возбудителей с вирусами семейства *Herpesviridae* и/или с микоплазмами и хламидиями [16, 34]. Элиминация этих микроорганизмов обеспечивается скоординированной работой клеток и рецепторов врожденного и адаптивного иммунитета. Основную роль в развитии и течении заболеваний дыхательной системы играют нарушения местного звена иммунной системы, защищающего респираторный тракт от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и обеспечивающего санацию бронхолегочной ткани. Органы иммунной системы распределены в организме таким образом, что наибольшее количество иммунокомпетентных клеток располагается в местах, контактирующих с внешней средой и являющихся анатомическими входными воротами для инфекции. Совокупность лимфоидной ткани, расположенной в слизистых оболочках, обозначается термином MALT (mucosal-associated lymphoid tissue). MALT представляет собой субэпителиальные скопления лимфоидной ткани, не ограниченные капсулой. Среди них наибольшее значение имеет бронхо-ассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ), являющаяся первым звеном защиты от проникновения патогенов. В норме иммунные механизмы бронхоальвеолярного дерева представлены как неспецифическими факторами защиты, так и специфическим звеном иммунной системы. К гуморальному звену местной защиты относятся иммуноглобулины классов G, A, M. Еще одним фактором неспецифической защиты является система комплемента. Особое значение отводится С3-компоненту комплемента, при нарушении активности которого наблюдаются частые инфекционные осложнения. Также к неспецифическим факторам защиты относятся лизоцим, лактоферрин, фибронектин, интерферон, ингибиторы протеаз. Клеточное звено местной защиты включает альвеолярные макрофаги, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты. Специфическое звено иммунной системы представлено Т (γ и δ) и В-лимфоцитами [17].

При анализе литературных данных выявляются схожие тенденции в характере иммунного ответа пациентов с ВП. По данным Мавзютовой Г.А. и др. в характере иммунного ответа больных с ВП отмечаются особенности реактивности, определяющие степень тяжести заболевания. В начале и разгаре пневмонии выявляется относительная лимфопения, более выраженная при тяжелом течении болезни, что свидетельствует о недостаточном реагировании клеток лимфоцитарного звена [20]. Так, у пациентов с легким и среднетяжелым течением отмечено увеличение числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), цитотоксических (CD8+) и натуральных киллерных клеток (CD56+). Напротив,

тяжелое течение ВП сопровождается снижением числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), индекса CD4/CD8 при одновременном снижении уровня В-лимфоцитов (CD19+) на фоне повышения числа натуральных киллерных клеток (CD56+). Подобные изменения в группе пациентов с тяжелой формой ВП являются характерными для системных воспалительных процессов, но в то же время, могут свидетельствовать о неадекватности иммунного ответа [21, 35, 40]. Наибольший интерес представляют результаты проведенных исследований системы сывороточных цитокинов. Согласно данным той же группы авторов, у больных с легким и очаговым течением заболевания отмечалась равноценная активация оппозиционных пулов цитокинов в начале заболевания (IL-2, 4, 6, 8, TNF α) с повышением IL-2, 4 и снижением содержания IL-6, 8 и TNF α в динамике. Напротив, тяжелое течение и долевое поражение легочной ткани сопровождалось дисбалансом цитокинового звена в виде увеличения содержания IL-6, IL-8, TNF α и снижения IL-2, IL-4 (в сравнении с показателями больных с легким течением). Учитывая важнейшую регуляторную роль лимфокинов IL-2, IL-4 (синтезируемых соответственно Th1, Th2 лимфоцитами), можно предположить недостаточную межклеточную активацию специфических факторов клеточного звена иммунитета у больных с тяжелым течением, приводящую к усугублению инфекционного процесса. Ведущим цитокином, регулирующим функции фагоцитов, является IL-8, который выступает в роли хемотактического фактора, способствующего активации нейтрофилов. По данным Мавзютовой Г.А. и др., содержание IL-8 в сыворотке крови прямо зависит от объема поражения легочной ткани. У пациентов с адекватным ответом на проводимую терапию определялось повышение содержания IL-8, что характерно для системных воспалительных процессов, в то время, как в группе пациентов с затяжной пневмонией определялись пониженные значения IL-8. Показатели основных классов иммуноглобулинов в начальном периоде ВП также характеризовались более низкими значениями, что позволяет предположить наличие иммунокомплексного и аутоиммунного компонентов в патогенезе осложненного течения пневмоний [1, 20, 21]. Недостаточность клеточного и гуморального механизмов иммунитета и дисбаланс цитокинового звена у больных внебольничной пневмонией определяет тяжесть течения данного заболевания. Это обосновывает необходимость дальнейшей разработки патогенетической, в том числе, и иммунокорректирующей терапии при тяжелом течении заболевания [23].

Иммуномодуляторы. Иммунопрофилактика при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы имеет два стратегических направления. Во-первых, вакцинация против респираторных инфекций, что является важным компонентом профилактики обострений и вторичных осложнений у больных с данной патологией. С этой целью применяют вакцины против пневмококковой инфекции, гриппа, гемофильной инфекции типа b [25, 27].

На сегодняшний день в арсенале практикующего врача имеется достаточное количество иммуностропных препаратов, каждый из которых обладает собственным иммуномодулирующим действием на различные звенья иммунной системы. При грамотном назначении иммуномодуляторы позволяют значительно повысить эффективность терапии, особенно при недостаточном ответе на проводимое лечение. Отдельно следует обратить внимание на то, что иммуномодуляторы не оказывают непосредственного воздействия на инфек-

ционный фактор. У препаратов группы иммуномодуляторов есть четко определенные показания к применению, которые необходимо соблюдать. К ним относятся: повышение эффективности этиотропной противомикробной терапии и предупреждение развития инфекционных осложнений у лиц из групп риска; увеличение длительности ремиссии и снижения частоты обострений при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях [10, 14]. Согласно литературным данным лишь незначительное число препаратов указанной группы прошли необходимые лабораторные и клинические исследования, подтверждающие их эффективность и безопасность. При анализе литературных источников становится понятным, что сведения об эффективности иммуномодуляторов являются крайне противоречивыми.

Одним из отечественных иммуномодуляторов является оригинальная молекула азоксимера бромид (полиоксидоний). Азоксимер бромид относится к высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам, чья активность обусловлена его прямым воздействием на фагоцитирующие клетки, NK-клетки, за счет чего препарат способен опосредованно стимулировать антителообразование. Антиоксидантные свойства азоксимера бромид связаны с его способностью к перехвату в водной среде активных форм кислорода, супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала, к уменьшению концентрации каталитически активного двухвалентного железа, ингибированию перекисного окисления липидов, к подавлению спонтанной и индуцированной хемилюминесценции. Мембранопротекторные свойства препарата защищают клетки от повреждающего воздействия ряда токсических веществ. В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения полиоксидония в комплексной терапии ряда тяжелых хронических инфекционно-воспалительных процессов (внебольничных пневмоний, туберкулеза, хронического лимфолейкоза, гепатитов, псориаза) [2, 23]. Во всех случаях установлен высокий клинический эффект, проявляющийся в снижении числа и тяжести рецидивов, уменьшении объема принимаемых лекарственных средств, уменьшении времени пребывания на стационарном лечении. Таким образом, использование полиоксидония в острый период болезни должно проводиться одновременно с назначением антибактериальной терапии, в то время, как на реабилитационном этапе возможно его использование в качестве монотерапии.

Хотя на практике имеет место применение и других иммуномодуляторов, в доступной литературе нам не удалось найти данных по клиническому использованию препаратов данной группы при ВП. На сегодняшний день не существует четких показаний и рекомендаций к применению, в частности, азоксимера бромид при тяжелых и затяжных формах ВП, а также использование его в качестве профилактического средства в группе больных после перенесенной внебольничной пневмонии. Сказанное определяет необходимость дальнейшего изучения иммунопатологических изменений, развивающихся при ВП различной степени тяжести, а также определение места химически чистых иммуномодуляторов, к которым относится полиоксидоний, в терапии и иммунореабилитации данного заболевания.

Антибактериальные терапевтические вакцины. Как уже было сказано выше, роль условно патогенной микрофлоры в патологии человека постоянно возрастает. Это определяется и существенным ростом числа заболеваний, при

которых ее значимость уже была показана (внутрибольничные инфекции и пр.), а также с установлением в настоящее время ее роли в развитии патологии, ассоциированной с инфекцией (аллергические заболевания, ряд онкологических заболеваний и др.) [6, 8]. Полиэтиологичность заболеваний, вызванных представителями условно патогенной микрофлоры, значительно затрудняет возможность создания средств специфической вакцинации против отдельных возбудителей — пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции типа b, гриппа. Также в большинстве случаев отсутствует возможность немедленной идентификации этиологического фактора, в частности, проведения дифференциальной диагностики между бактериальным и вирусным поражением верхних дыхательных путей. Все это обосновывает необходимость внесения корректив в традиционные схемы терапии, что привело к разработке новых средств вакцинотерапии [24, 26].

Для объяснения механизмов действия врожденного иммунитета сформулирована стратегия распознавания микроорганизмов на основе наличия у них общих патоген-ассоциированных молекулярных структур (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) при участии рецепторов клеток эффекторов врожденного иммунитета [4, 5]. Наиболее изученными PAMPs являются липополисахариды бактериальной стенки, липопротеины, гликолипиды, флагеллин, липотейхоевые кислоты, маннаны, зимозан грибов, ДНК и РНК бактерий и вирусов [39], [Sun J. et al., 2016], а также молекулярные структуры растений, экстракты домашней пыли, никель и различные эндогенные соединения, высвобождающиеся при повреждении клеток (так называемые молекулярные паттерны, связанные с повреждением — damage associated molecular patterns, DAMPs — белки теплового шока, фибронектин, дефензины, фибриноген и другие вещества) [15]. Распознавание PAMPs осуществляется с помощью патоген-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs). У человека среди представителей PRRs выделяют Toll-подобные рецепторы (TLRs), NOD-подобные рецепторы (NOD — like receptors, NLRs), RIG — I-подобные рецепторы (retinoic acid-inducible gene (RIG)-I-like receptors) и C-тип лектиновые рецепторы (CLRs) [37].

Поскольку PAMPs бактерий, вирусов и грибов являются мощными активаторами врожденного иммунного ответа, очевидно, что на их основе возможно создание высокоэффективных иммунотропных лекарственных препаратов. По направленности препараты этого ряда могут быть двух типов: агонисты TLRs — иммуностимулирующие препараты для лечения различных видов иммунодефицитов и антагонисты TLRs — иммуносупрессанты для терапии хронических иммуновоспалительных заболеваний. В настоящее время работы по созданию таких препаратов активно ведутся за рубежом. Например, минимальные биологически активные фрагменты, выделенные из бактериальной ДНК — CpG олигонуклеотиды (агонисты TLR9) или из ЛПС — монофосфорил-липид А (агонист TLR4) уже используются в качестве адьювантов, включаемых в состав вакцин с целью усиления их иммуногенных свойств. Синтетические агонисты TLR7/8 (квимоды) имеют длительную историю применения в качестве противовирусных лекарственных препаратов. Новая генерация синтетических агонистов TLR7/TLR8 (R-848 и 3M-002) демонстрирует мощные иммуностимулирующие свойства: инициируют продукцию цитокинов типа Th1 (ФНО α , IL-12) на достаточно высоком уровне [22].

В последние годы среди иммуномодулирующих препаратов особый интерес вызывают иммуномодуляторы бактериального происхождения, на основе которых конструируются так называемые терапевтические вакцины, обладающие наряду с неспецифическим действием способностью стимулировать антигенспецифический ответ [33]. Одним из таких препаратов является поликомпонентная вакцина отечественного производства Иммуновак ВП-4. Этот препарат является активатором системы врожденного иммунитета за счет наличия в своем составе патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMPs), являющихся основными лигандами для Толл-подобных рецепторов, расположенных на клетках-эффекторах врожденного иммунитета [4, 7].

За прошедшие годы клинико-иммунологический эффект действия Иммуновак ВП-4 исследован при разных методах введения у взрослых и детей. Иммунотерапию проводили при аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, атопический дерматит, латексная аллергия), при гнойно-воспалительных заболеваниях органов дыхания (хронический бронхит, абсцесс легких, внебольничной пневмонии), герпесвирусной инфекции, пиодермиях и др., что позволяло модифицировать течение заболевания с тяжелых форм в более легкие [3, 11 — 13, 19, 28]. Полученные в клинике данные подтверждаются экспериментальными исследованиями, в которых на молекулярно-клеточном уровне выявлен механизм действия иммуномодуляторов микробного происхождения. В частности, было показано, что вакцина является мощным индуктором созревания дендритных клеток, что проявляется экспрессией маркера терминальной дифференцировки (CD83), костимуляторных молекул (CD40, CD80, CD86), молекул антигенного представления (MHC I и MHC II), синтезом цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, TNF α) и усилением способности дендритных клеток предъявлять антигены (бактериальные, опухолевые) Т-лимфоцитам. В этих же исследованиях *in vivo* при однократной иммунизации мышей также установлено, что Иммуновак ВП-4 вызывает продукцию цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 и IFN γ), усиливает пролиферативную и цитотоксическую активность НК-клеток [2, 5]. Такой механизм действия обеспечивает высокую протективную активность Иммуновак ВП-4 в отношении различных этиологически значимых представителей условно патогенной микрофлоры. Активированные Иммуновак ВП-4 дендритные клетки синтезируют IL-12, который является ведущим цитокином, программирующим дифференцировку Т-лимфоцитов по Th1-пути. Важную роль в реализации защиты от различных патогенов играют и другие цитокины, уровень которых существенно повышался при иммунизации Иммуновак ВП-4. Выявленные особенности действия Иммуновак ВП-4 подтверждают первичность нарушений иммунной системы в этиопатогенезе заболеваний, вызываемых условно патогенной микрофлорой, и значительную их роль при аллергопатологии [12, 13, 19]. Этим и объясняется положительный клинический эффект, достигаемый с помощью микробных антигенов. Выявленные закономерности не исключают возможности первичного нарушения функции иммунной системы вирусными или другими инфекциями, на фоне чего развивается та или иная патология.

Таким образом, данные, полученные в ходе проведенных исследований, свидетельствуют о необходимости использования иммунотерапии при заболеваниях, вызываемых условно патогенной микрофлорой. Предпочтение при этом имеют природные или синтетические иммуномодуляторы микробного

происхождения с широким спектром действия на систему врожденного и адаптивного иммунитета.

ВП является многофакторным заболеванием. Естественное течение заболевания может зависеть как от патогенных свойств микроорганизмов (бактерий и вирусов), так и от изменений в характере иммунного реагирования. На сегодняшний день имеются эффективные пути специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций (включая воспаление легких соответствующей этиологии) у взрослых и детей. Иммуномодулирующая терапия, назначенная по строго конкретным показаниям, позволит не только добиться контроля над симптомами заболевания, но и значительно сократить частоту и длительность обострений, увеличить период ремиссии и снизить потребность в антибактериальной терапии. Важнейшими медикаментозными средствами управления системой врожденного иммунитета, активность функционирования которой определяет вероятность инфицирования и течение заболевания, являются иммуномодуляторы микробного происхождения: антибактериальные терапевтические вакцины и их синтетические аналоги. Результаты экспериментальных исследований подтверждают концепцию, в основе которой лежит представление о способности бактериальных компонентов модулировать активность ответной реакции макроорганизма на воздействие различных патогенов. Следует обратить внимание на то, что препараты указанной группы не обладают самостоятельной антибактериальной и противовирусной активности, недопустимо их бесконтрольное и необдуманное назначение. Именно поэтому использование иммуномодулирующих препаратов в качестве дополнения к базисной терапии является необходимым и требует дальнейшего изучения с целью разработки оптимальных схем иммунотерапии и иммунореабилитации пациентов с воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы, в частности, при внебольничных пневмониях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаева Л.Ф., Никуличева В.И., Козырева Л.С. Иммунологические особенности у больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость. Современные наукоемкие технологии. 2010, 2: 71-73.
2. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. (ред.). М., 2014.
3. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. Лечащий врач. 2010, 4: 9.
4. Ахматов Э.А., Уткина Н.П., Ильиных Е.А., Сорокина Е.А., Маракасова Е.С., Курбатова Е.А., Лебединская О.В., Ахматова Н.К. Влияние разных способов аппликации бактериальных лигандов на экспрессию цитокинов. Журн. микробиол. 2014, 1: 24-30.
5. Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет противоопухолевый и противоиnфекционный. М., Практическая медицина, 2008.
6. Данилов Л.А., Абабий И.И., Манюк М.К., Абабий П.И., Уцка И.Ю. Значение микробной флоры ротоглотки в развитии острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей. Оториноларингология Восточная Европа. 2014, 1 (14): 121-130.
7. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. Иммунотерапевтическая концепция использования микробных антигенов при атопии и патологии, ассоциированной с условно-патогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммуновак ВП-4). Медицинская иммунология. 2008, 1: 13-20.
8. Зверев В.В., Хаитов Р.М. (ред.). Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание. М., ГЭОТАР-Медиа, 2014.

9. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезни органов дыхания в 2010-2012 г. Пульмонология. 2015, 3: 291-297.
10. Иммунобиологические препараты. Клинико-иммунобиологическая эффективность. Справочник. Под ред. Костинова М.П., Озерецковского Н.А. М., 2004.
11. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. Под ред. Костинова М.П. М., 2006.
12. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. Под ред. Костинова М.П. М., 1997.
13. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей (издание 2-е, дополненное). Под редакцией Костинова М.П. М., 2001.
14. Иммунотерапия. Руководство для врачей. Под ред. Хаитова Р.М., Атауллаханова Р.И. М., ГЭОТАР-Медиа, 2011.
15. Катунина О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии. Вестник дерматологии и венерологии. 2011, 2: 18-25.
16. Козырева Л.С., Никуличева В.И., Азнабаева Л.Ф., Веревкина Т.И. Спектр оппортунистических инфекций и их прогностическая значимость при внебольничной пневмонии. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2013, 4: 213-219.
17. Коровкина Е.С., Кажарова С.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. Инфекция и иммунитет. 2016, 6 (2): 109-116.
18. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Коровкина Е.С. Инновационная вакцина против пневмококковой инфекции в профилактике обострений хронических заболеваний у взрослых. Здравоохранение Российской Федерации. 2015, 59 (5): 49-53.
19. Лизогуб Н.В., Осипова Г.Л., Оспельникова Т.П., Гервасиева В.Б. Влияние поликомпонентной вакцины Иммуновак ВП-4 на систему врожденного иммунитета у больных atopической бронхиальной астмой. Пульмонология. 2006, 4: 53-57.
20. Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Тюрина Е.Б., Хайруллина Р.М., Бикметова Н.Р. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях. Медицинская иммунология. 2007, 9 (6): 605-612.
21. Маркелова Е.В., Гельцер Б.И., Корявченкова И.В., Костюшко А.В. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях. Цитокины и воспаление. 2003, 2 (1): 14-19.
22. Маркушин С.Г. Особенности врожденного иммунитета при вирусных инфекциях. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012, 1 (62): 72-81.
23. Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Бикметова Н.Р. Клинико-иммунологическая эффективность иммунофана и полиоксидония в комплексной терапии внебольничной пневмонии. Медицинская иммунология. 2009, 1: 57-62.
24. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. Справочник. Под ред. Костинова М.П. М., Медицина, 1997.
25. Применение вакцин «Пневмо-23» и «Акт-хив» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Пособие для врачей. Под ред. Костинова М.П. М., 2004.
26. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин «Пневмо-23» и «Акт-хив». Пособие для врачей. Под ред. Костинова М.П. М., Медицина для всех, 2004.
27. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Под ред. Костинова М.П., Чучалина А.Г. М., АТМО, 2016.
28. Татевосов В.Р., Шубин И.В., Костинов М.П., Чучалин А.Г. Оценка результатов вакцинации в комплексном лечении внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах. Медицинский вестник МВД. 2013, 6 (67): 60-63.
29. Чучалин А.Г. Затяжная пневмония. Пульмонология. 2014, 3: 5-14.
30. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. Пульмонология. 2015, 2: 133-142.

31. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. 2014, 4: 13-48.
32. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М., ГЭОТАР-Медиа, 2010.
33. Braido F., Melioli G., Cazzola M. et al. AIACE Study Group. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation). *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015, 33: 75-80. doi: 10.1016/j.pupt.2015.03.006. Epub 2015 May 5.
34. Dumke R., Jacobs E. Antibody response to *Mycoplasma pneumoniae*: protection of host and influence on outbreaks? *Front Microbiol.* 2016, 26; 7: 39. doi: 10.3389/fmicb.2016.00039. eCollection 2016.
35. He Z., Zhao C., Dong Q. et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int. J. Infect. Dis.* 2005, 9 (6): 323-330. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2004.07.014>. Epub. 2005 Aug 10.
36. Ishiguro T., Takayanagi N., Yamaguchi Sh. et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Internal. Medicin.* 2013, 52 (3): 317-324. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.52.8830>.
37. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition in the innate immune response. *Biochemical J.*, 2009; 420(1):1-16.
38. Lim W.S., Smith D.L., Wise M.P. et al. British Thoracic Society. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. *Thorax.* 2015, 70 (7): 698-700. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206881. Epub. 2015 May 14.
39. Lundberg K., Rydnert F., Greiff L. et al. Human blood dendritic cell subsets exhibit discriminative pattern recognition receptor profiles. *Immunology*, 2014, 142 (2): 279-288.
40. Rendon A., Rendon-Ramirez E.J., Rosas-Tarailles. *Immunology, 20rr. Infect. Dis. Rep.* 2016, 18 (3): 10. doi: 10.1007/s11908-016-0516-y.
41. Rynda-Apple A., Robinson K.M., Alcorn J.F. Influenza and bacterial superinfection: illuminating the immunologic mechanisms of disease. *Infect. Immun.* 2015, 83 (10): 3764-70. doi: 10.1128/IAI.00298-15. Epub. 2015 Jul 27.
42. WHO Media Center 2014. The top 10 causes of death. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.

Поступила 28.12.16

Контактная информация: Коровкина Елена Сергеевна, к.м.н.,
105064, Москва, М.Казенный пер., 5а, р.т. (495)917-49-00