

## **ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИНФЕКЦИОННОЙ ЭТИОЛОГИЕЙ ЭТИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, И ПУТИ ВОЗМОЖНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

<sup>1</sup>НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, <sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

В настоящее время наблюдается рост числа иммунозависимых заболеваний, в основе развития которых лежат нарушения нормального функционирования иммунной системы. В последние годы возрастает значимость условно патогенной микрофлоры в развитии патологии, ассоциированной с инфекцией. Внебольничная пневмония (ВП) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуются высокой заболеваемостью и смертностью. Включение в традиционную терапию иммуномодулирующих препаратов позволяет усилить ответ на уже проводимое лечение. Одним из отечественных иммуномодуляторов является препарат азоксимера бромид, 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. Все перечисленное указывает на необходимость дальнейшей разработки патогенетической, в том числе и иммунокорригирующей терапии, особенно при тяжелом течении заболевания.

Журн. микробиол., 2019, № 2, С. 100—109

Ключевые слова: внебольничная пневмония, ХОБЛ, адаптивный иммунитет, врожденный иммунитет, иммунотерапия, иммуномодуляторы, антибактериальные терапевтические вакцины

*Е.С.Korovkina<sup>1</sup>, М.П.Kostinov<sup>1,2</sup>*

## **IMMUNE MECHANISMS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND COPD DUE TO INFECTIOUS ETIOLOGY AND METHODS OF IMMUNOTHERAPY**

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

Novadays a growing number of immunodependent diseases observed. There are 3 main groups of diseases of the immune system: immunodeficiency, allergic and autoimmune diseases. Also at the foundation of the broken functions of the immune system could be the age of the patients, the chronic diseases, the localization of the inflammatory process, etiological characterization of the pathogen and various disorders of the immune system, especially in the case of existing genetic defects. In recent years, the increasing significance of conditionally pathogenic microflora in the development of pathology associated with the infection. Community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are characterized by high morbidity and mortality. The inclusion in the traditional therapy drugs with immunomodulatory effects helps enhance the action the treatment. Azoximer bromide could helps to reduce the duration and severity of the disease and reduce the incidence of severe forms of the disease. Also in recent years, the immunomodulatory drugs are of special interest immunomodulators of bacterial origin on the basis of which are constructed of antibacterial therapeutic vaccine. All of the above indicates the need to further develop pathogenetic, including immunocorrecting therapy, especially in severe disease.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 2, P. 100—109

Key words: community-acquired pneumonia, COPD, adaptive immunity, innate immunity, immunotherapy, immunomodulators, antimicrobial therapeutic vaccines

В настоящее время существует ряд проблем медицины, а именно рост числа иммунозависимых заболеваний. Как известно, существуют 3 основные группы заболеваний иммунной системы: иммунодефициты, аллергические и аутоиммунные заболевания. Также в основе нарушенных функций иммунной системы могут лежать возраст пациентов, наличие сопутствующих хронических заболеваний, локализация воспалительного процесса, этиологическая характеристика возбудителя и различные нарушения в работе иммунной системы, особенно в случае имеющих генетически обусловленных дефектов. В последние годы возросла роль условно патогенной микрофлоры в патологии человека, в частности, прослеживается существенный рост числа заболеваний, при которых ее значимость уже была доказана (внутрибольничные инфекции, аллергические заболевания, ряд онкологических заболеваний и др.) [4, 14]. Немаловажное значение играет и формирование резистентности к антибактериальным препаратам у бактериальных патогенов, поскольку этот процесс неоднозначен и оказывает разное влияние на исход воспалительного процесса [23]. Все перечисленное указывает на необходимость дальнейшей разработки патогенетической, в том числе и иммунокорректирующей терапии, особенно при тяжелом течении заболевания.

**Этиологическая характеристика внебольничных пневмоний.** 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 числа больных с тяжелым и осложненным течением внебольничной пневмонии [8, 40]. 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% [23]. 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. К числу наиболее актуальных типичных бактериальных возбудителей пневмоний относятся *Streptococcus pneumoniae* (30 — 50% случаев), реже в роли этиологического фактора выступают *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*. У некоторых категорий пациентов в этиологии ВП возрастает роль *Pseudomonas aeruginosa*. Частота встречаемости других бактериальных возбудителей (*Chlamydia psittaci*, *Streptococcus pyogenes*, *Bordetella pertussis*) не превышает 3%; поражения легких, вызванные эндемичными микромицетами (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* и другие) в РФ встречаются крайне редко. Тяжелые внебольничные пневмонии могут также вызывать респираторные вирусы, наиболее часто вирусы гриппа, коронавирусы, риносинцитиальный вирус, метапневмовирус, бокавирус. 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 [12, 26, 35]. 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 про-

цесс неоднозначен и оказывает разное влияние на исход воспалительного процесса при ВП [19].

**Особенности иммунного реагирования у взрослых с внебольничными пневмониями.** При анализе литературных данных выявляются схожие тенденции в характере иммунного ответа пациентов с внебольничными пневмониями (ВП). Так, у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания 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 [15, 20]. 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 $\alpha$ ) с повышением IL-2, 4 и снижением содержания IL-6, 8 и TNF $\alpha$  в динамике. Напротив, тяжелое течение и долевое поражение легочной ткани сопровождалось дисбалансом цитокинового звена в виде увеличения содержания IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и снижения IL-2, IL-4 (в сравнении с показателями больных с легким течением). Учитывая важнейшую регуляторную роль 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. При этом, содержание IL-8 в сыворотке крови прямо зависят от объема поражения легочной ткани. У пациентов с адекватным ответом на проводимую терапию определялось повышение содержание 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 [18, 34]. Недостаточность клеточного и гуморального механизмов иммунитета и дисбаланс цитокинового звена у больных внебольничной пневмонией определяет тяжесть течения данного заболевания.

**Этиология обострений ХОБЛ.** Важнейшим фактором, определяющим темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, а также качество жизни пациентов с ХОБЛ, является частота обострений заболевания. В патогенезе обострений ХОБЛ выделяют инфекционные и неинфекционные факторы, причем до 80% обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу. Доминирующими микроорганизмами при бактериологическом исследовании образцов мокроты (бронхиального секрета) у больных, переносящих обострение ХОБЛ, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*; реже выделяют *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Удельный вес атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*) в развитии обострений не превышает 5%, однако точная распространенность данных инфекций неизвестна ввиду трудностей диагностики. Результаты исследований свидетельствуют, что степень тяжести ХОБЛ коррелирует с типом возбудителя. Так, у пациентов с ХОБЛ легкого/среднетяжелого течения обострение чаще всего обусловлено *S.pneumoniae*, по мере прогрессирования болезни выявляют *H. influenzae*, *M.catarrhalis*, *Enterobacteriaceae*. В случае тяжелого обострения нередко обнаруживают *P. aeruginosa* [5, 7].

До 30% случаев обострений ХОБЛ имеют вирусную природу, в частности, вирус гриппа и риновирус. Также следует учитывать, что в ряде случаев вирусная инфекция осложняется присоединением бактериальной флоры ХОБЛ [6].

**Состояние иммунного ответа у взрослых больных с ХОБЛ.** В основе патоморфологических изменений при хронической обструктивной болезни легких лежит хроническое воспаление в дыхательных путях, одновременно с которым развивается системное воспаление, приводящее к формированию внелегочных проявлений заболевания (дисфункция скелетной мускулатуры, депрессия, остеопороз, сердечно-сосудистая патология и др.). Механизмы развития и прогрессирования системного воспалительного процесса на протяжении многих лет являются предметом пристального изучения. В частности, отечественными учеными было показано, что нарушение соотношения уровня про- и противовоспалительных цитокинов в бронхолегочной ткани и сыворотке крови отражает формирование очагового и системного воспаления [17]. Установлено, что у больных ХОБЛ в сыворотке отмечается повышение уровня острофазных белков, прежде всего С-реактивного белка, что может быть следствием активации синтеза таких цитокинов, как TNF- $\beta$ , IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, усиления транскрипции нуклеарного фактора NF- $\kappa$ B. Однако при этом не происходит адекватного увеличения концентрации системных противовоспалительных медиаторов, таких как IL-1Ra [17, 29]. Высокий уровень трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ) в очаге воспаления приводит к качественным изменениям структуры легочной ткани, что способствует прогрессированию необратимой обструкции [32]. В ряде работ было проанализировано состояние клеточного иммунитета. Для ХОБЛ (особенно тяжелых форм) было характерно резкое подавление эффекторной функции клеточного звена иммунитета (дефицит активных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4+, CD25+, HLADR+) с одновременным нарушением регуляторного потенциала, отраженным низким (< 1,0) соотношением CD4/CD8. Повышенная готовность лимфоцитов периферической крови к апоптозу при ХОБЛ объясняется дефицитом зрелых форм [13]. Показатели клеточного иммунитета могут быть использованы для прогнозирования течения ХОБЛ и оценки эффективности терапии.

**Взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета.** 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 [24]. Ключевыми эффекторами врожденного иммунитета являются дендритные клетки, выполняющие роль связующего звена между врожденным и адаптивным иммунитетом, и естественные киллеры (NK). 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 [2].

Для объяснения механизмов действия врожденного иммунитета сформулирована стратегия распознавания микроорганизмов на основе наличия у них общих патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMPs) при участии рецепто-

ров основных эффекторных клеток [2, 3]. Распознавание PAMPs осуществляется с помощью патоген-распознающих рецепторов (PRRs). У человека среди представителей PRRs выделяют Toll-подобные рецепторы (TLRs), NOD-подобные рецепторы (NLRs), RIG-I-подобные рецепторы (RIG-I-LRs) и С-тип лектиновые рецепторы (CLRs) [28].

В последнее десятилетие интенсивно исследуются функции и экспрессия в норме и при патологии TLRs, которые являются важными представителями семейства сигнальных PRRs [9, 27]. В настоящее время у человека описано около 23 членов семейства TLRs; наиболее охарактеризованными являются TLR1 — TLR9 [39]. В зависимости от локализации TLRs в клетке выделяют рецепторы, расположенные на цитоплазматической мембране и на мембранах внутриклеточных органелл клеток врожденного иммунитета (эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов). Кроме того, имеются доказательства присутствия TLRs на Т- и В-лимфоцитах [31, 38].

Врожденные PRRs распознают микробные компоненты и продукты, отсутствующие в организме хозяина (липополисахариды бактериальной стенки, зимозан грибов, ДНК и РНК бактерий и вирусов и др.), эндогенные соединения (белки теплового шока, фибронектин, damage associated molecular patterns, DAMPs). В результате происходит активация тканевых макрофагов, которые начинают усиленно продуцировать PG, PAF и ряд цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), фагоцитоз и запуск продукции и секреции клетками молекул, непосредственно или опосредованно способствующих элиминации патогена [30].

**Особенности иммунного ответа при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы.** 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, являющаяся первым звеном защиты от проникновения патогенов. В норме иммунные механизмы бронхоальвеолярного дерева представлены врожденными и адаптивными звеньями иммунной системы. К гуморальному звену мукозального иммунитета относятся иммуноглобулины различных 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 гуморальным факторам защиты относятся лизоцим, лактоферрин, фибронектин, интерферон, ингибиторы протеаз. Клеточное звено мукозального иммунитета включает альвеолярные макрофаги, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, а также Т ( $\gamma$  и  $\delta$ ) и В-лимфоциты [24].

**Клинико-иммунологические особенности бронхолегочных заболеваний на фоне применения иммуномодуляторов.** В арсенале практикующего врача имеется достаточное количество иммуностимулирующих 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 инфекционный фактор. У препаратов группы иммуномодуляторов есть четко определенные показания к применению, которые необходимо соблюдать. К ним относятся: повышение эффективности этиотропной противoinфекционной 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, 11, 22]. Согласно литературным данным лишь незначительное

число препаратов прошли необходимые лабораторные и клинические исследования, подтверждающие их эффективность и безопасность. Сведения об эффективности иммуномодуляторов являются крайне противоречивыми.

**Эффективность применения азоксимера бромид.** 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 и НК-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. Он способен снижать концентрацию каталитически активного двухвалентного железа, ингибируя перекисное окисление липидов, подавлять спонтанную и индуцированную хемилюминесценцию. 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 [22]).

В исследование (2005—2010 гг., г. Уфа) были включены 105 больных в возрасте от 16 до 65 лет с внебольничной пневмонией различной степени тяжести, из них выделено 45 пациентов с тяжелым течением внебольничной пневмонии. Данная группа была разделена на две подгруппы: 25 больных, получавших в комплексном лечении азоксимера бромид 6 мг в/м через день, в течение 10 дней с 3-4 дня пребывания в стационаре, и подгруппа сравнения (20 пациентов), получавших стандартную терапию (без применения иммунокоррекции), сопоставимая с основными группами по полу, возрасту и степени тяжести. Иммунологическое обследование больных обеих подгрупп по окончании курса терапии установило однонаправленные изменения, характеризующиеся нормализацией показателей естественной резистентности, более выраженными на фоне применения полиоксидония (основная подгруппа). Статистически значимо ( $p < 0,05$ ) увеличились показатели фагоцитоза, содержание натуральных киллеров ( $p < 0,01$ ), по результатам НСТ-теста отмечалась нормализация функциональных показателей фагоцитов. Однако при этом не отмечено достоверных изменений в системе комплемента. Наряду с перечисленными эффектами, установленными в ходе исследования, существенным результатом комплексной терапии больных с включением полиоксидония явилось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение относительного показателя CD3+, CD4+ в основной подгруппе. Следует отметить, что у большинства больных ВП тяжелой степени, получавших стандартную терапию, без иммунокоррекции сохранялись нарушения Т-лимфоцитарного звена. Одним из патогенетически значимых моментов в формировании осложнений при пневмонии является подавление гуморальных факторов защиты (В-лимфопения, снижение иммуноглобулинов М, G), поэтому нормализация уровня CD19+ стала положительным эффектом терапии, хотя достоверных различий в подгруппах по этим показателям не отмечалось. В целом комплексная базисная терапия больных ВП оказала определенное влияние на восстановление содержания иммуноглобулинов: уровень IgG повысился в обеих подгруппах без достоверных различий между ними; подобная динамика наблюдалась и в значениях IgM, однако на фоне применения полиоксидония уровень IgA стал достоверно выше, чем в подгруппе сравнения [16]

Во всех случаях установлен высокий клинический эффект, проявляющийся в снижении числа и тяжести рецидивов, уменьшении объема принимаемых лекарственных средств, сокращении 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 не удалось найти данных по их клиническому использованию при ВП. 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. Изложенное 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.** Поскольку PAMPs бактерий, вирусов и грибов являются мощными активаторами врожденного иммунного ответа, очевидно, что на их основе возможно создание высокоэффективных иммуноотропных 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 — монофосфориллипид А (агонист TLR4) уже используются в качестве адъювантов, 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 $\alpha$ , ИЛ12) на достаточно высоком уровне [19].

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 [38]. Эффект препаратов указанной группы связан со способностью активировать систему врожденного иммунитета за счет наличия в своем составе патоген-ассоциированных молекулярных структур [3, 14].

**Эффективность препарата Иммуновак-ВП4.** Антибактериальная терапевтическая вакцина Иммуновак-ВП4 представляет собой лизат-антигены условно патогенных микроорганизмов *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. coli*. 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, внебольничная пневмония), герпесвирусной инфекции, пиодермиях и др., что позволяло модифицировать течение заболевания с тяжелых форм в более легкие [1, 3, 21]. 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 (МНС I и МНС II), синтезом цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, TNF $\alpha$ ) и усилением способности дендритных клеток предъявлять антигены (бактериальные, опухолевые) T-лимфоцитам. В этих же исследованиях *in vivo* при однократной им-

мунизации мышей также установлено, что Иммуновак-ВП-4 вызывает продукцию цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12 и IFN $\gamma$ ), усиливает пролиферативную и цитотоксическую активность НК-клеток. 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 введении данного препарата. Выявленные особенности действия при назначении данной антибактериальной терапевтической вакцины подтверждают первичность изменений иммунной системы в этиопатогенезе заболеваний, вызываемых условно патогенной микрофлорой, и значительную их роль в развитии аллергопатологии.

**Эффект препарата ОМ-85.** Препарат ОМ-85 представлен стандартизованным лиофилизатом лизатов бактерий — *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*. В основе действия лекарственного средства лежит активирующее воздействие на иммунокомпетентные клетки, расположенные в лимфоидной ткани кишечника (пейеровы бляшки). В-лимфоциты, стимулированные РAMPs, мигрируют в респираторный тракт через кровеносные и лимфатические пути, где созревают в плазматические клетки, продуцирующие антиген-специфичные антитела [25].

Эффективность и безопасность ОМ-85 хорошо изучены и доказаны в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях во всех возрастных группах. При этом большинство клинических исследований эффективности и безопасности препарата было проведено у взрослых пациентов. В исследовании Soler M. et al. было показано, что ОМ-85 статистически значимо уменьшает частоту обострений у пациентов с хроническим бронхитом или ХОБЛ, в особенности у бывших курильщиков [36]. В рандомизированном двойном слепом исследовании Ogel V. et al. было показано, что назначение препарата на 40% уменьшил частоту инфекционных обострений у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ и на 28% снизил общее количество инфекций нижних дыхательных путей в данной группе больных [33]. Применение ОМ-85 в целях профилактики обострений заболевания в двойном слепом исследовании плацебо контролируемом исследовании у 428 пациентов с ХОБЛ обеспечило уменьшение риска госпитализации больных и, следовательно, стоимости лечения пациентов [37]. Таким образом, во всех проведенных исследованиях было показано, что применение данного препарата снижает потребность в дополнительном назначении других лекарственных препаратов, в частности антибиотиков, что позволяет избежать иммуносупрессивного действия последних, появления устойчивых штаммов микроорганизмов и развития других осложнений антибиотикотерапии, а также сократить общие затраты на лечение пациентов. Тем не менее, влияние препарата на механизмы активации параметров врожденного и адаптивного иммунитета на ранних стадиях воспалительного процесса изучено недостаточно. Изучение каскада иммунопатологических реакций может способствовать расширению спектра показаний к назначению антибактериальных терапевтических вакцин.

Таким образом, данные, полученные в ходе проведенных исследований, свидетельствуют о необходимости использования иммунотерапии, в том числе и при заболеваниях, вызываемых условно патогенной микрофлорой. 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. Предпочтение при этом имеют препараты с широким спектром действия на систему врожденного и адаптивного иммунитета. Следует об-

ратить внимание на то, что иммуномодуляторы не обладают самостоятельной антибактериальной и противовирусной активностью, 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 лечения и иммунореабилитации пациентов с воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы, в частности, при внебольничных пневмониях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорригирующих препаратов. *Лечащий врач*. 2010,4:9.
2. Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет противоопухолевый и противовирусный. М., Практическая медицина, 2008.
3. 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.
4. Данилов Л.А., Абабий И.И., Манюк М.К., Абабий П.И., Ущика И.Ю. Значение микробной флоры ротоглотки в развитии острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2014, 14:121-130.
5. Зайцев А.А., Нерсисян М.Ю., Тюрина И.В. Обострение хронической обструктивной болезни легких. *Практические рекомендации. Фарматека*. 2014, 15:51-57.
6. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Безлепко А.В. Клинические рекомендации по ведению больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Военно-медицинский журнал*. 2015, 3:31-37.
7. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Антибактериальная терапия и профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum*. 2014,11:51-54.
8. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезни органов дыхания в 2010-2012 гг. *Пульмонология*. 2015, 3:291-297.
9. Коровкина Е.С., Кажарова С.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. *Инфекция и иммунитет*. 2016, 2(6):109-116.
10. Коровкина Е.С., Костинов М.П., Кажарова С.В. Возможности использования иммуномодуляторов в комплексной терапии внебольничных пневмоний. *Журн. микробиол.* 2017, 4:101-111.
11. Костинов М.П. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. М., 2016.
12. 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, 5:49-53.
13. Кострова Т.О., Лисаченко Г.В., Шабалдин А.В. Клинико-иммунологические аспекты хронической обструктивной болезни легких. *Медицинская иммунология*. 2010, 3:207-212.
14. Краснопрошина Л.И., Серова Т.А., Фошина Е.П., Бишева И.В., Сходова С.А. Особенности иммунного ответа при различных схемах применения бактериальной терапевтической вакцины Иммуновак ВП-4. *Журн. микробиол.* 2017, 4:24-30.
15. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М. Клинический подход к иммунокоррекции при внебольничных пневмониях. *Медицинский совет*. 2017, 11:58-63.
16. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х., Тюрина Е.Б. Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинский совет*. 2015, 16: 68-73.
17. Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериге Я.И., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Хендогина В.Т. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014,<https://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1263868&selid=21487034> :12-19.
18. Маркелова Е.В., Гельцер Б.И., Корявченкова И.В., Костюшко А.В. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях. *Цитокины и воспаление*. 2003, 1:14-19.
19. Маркушин С.Г. Особенности врожденного иммунитета при вирусных инфекциях. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012, 62(1):72-81.

20. Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Амирова Г.Ф., Камаева Э.Р. Иммунологические аспекты патогенетической терапии внебольничной пневмонии. *Российский иммунологический журнал*. 2015, 2(1):28-30.
21. Татевосов В.Р., Шубин И.В., Костинов М.П., Чучалин А.Г. Оценка результатов вакцинотерапии в комплексном лечении внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах. *Медицинский вестник МВД*. 2013, 67(6):60-63.
22. Хайтов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммунотерапия. Руководство для врачей. М., ГЭОТАР-Медиа, 2011.
23. Чучалин А.Г. Затяжная пневмония. *Пульмонология*. 2014, 3:5-14.
24. Ярилин А.А. Иммунология. М., ГЭОТАР-Медиа, 2010.
25. 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.
26. Ishiguro T., Yamaguchi Sh. et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Internal. Medicin.* 2013, 52(3):317-324.
27. Jimenez-Dalmaroni M.J., Gerswhin M.E., Adamopoulos I.E. The critical role of toll-like receptors — from microbial recognition to autoimmunity: a comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*. 2016, 15(1):1-8.
28. Kumar S., Ingle H., Prasad D.V., Kumar H. Recognition of bacterial infection by innate immune sensors. *Crit. Rev. Microbiol.* 2013, 39(3):229-246.
29. Lin X., Fan Y., Wang X. et al. Correlation Between Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-1 $\beta$  in Exhaled Breath Condensate and Pulmonary Function. *Am. J. Med. Sci.* 2017, 354(4):388-394.
30. Lundberg K., Rydnert F., Greiff L., Lindstedt M. Human blood dendritic cell subsets exhibit discriminative pattern recognition receptor profiles. *Immunology*. 2014, 142(2):279-288.
31. Mohammadi A., Mehrzad J., Mahmoudi M., Schneider M. Environmentally Relevant Level of Aflatoxin B1 Dysregulates Human Dendritic Cells Through Signaling on Key Toll-Like Receptors. *Int. J. Toxicol.* 2014, 33(3):175-186.
32. O'Neal W., DeMeo D.L., Li X. et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. *Respir. Res.* 2017, 18(1):180.
33. Orceel B., Delclaux B., Baud M., Derenne J.P. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1994, 7(3):446-452.
34. Rendon A., Rendon-Ramirez E.J., Rosas-Taraco A.G. Relevant cytokines in the management of community-acquired pneumonia. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2016, 18(3):10.
35. Rynda-Apple A., Robinson K.M., Alcorn J.F. Influenza and bacterial superinfection: illuminating the immunologic mechanisms of disease. *Infect. Immun.* 2015, 83(10):3764-3770.
36. Solér M., Mütterlein R., Cozma G. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2007, 74(1):26-32.
37. Tang H., Fang Z., Sabogno G.P., Xiu Q. Efficacy and Safety of OM-85 in Patients with Chronic Bronchitis and/or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2015, 193(4):513-519.
38. Trembl L.S., Carlesso G., Hoek K.L. et al. TLR stimulation modifies BlyS receptor expression in follicular and marginal zone B cells. *J. Immunol*, 2007, 178(12):7531-7539.
39. Vashishta M., Khan N., Mehto S. et al. Pneumococcal Surface Protein A (PspA) Regulates Programmed Death Ligand 1 Expression on Dendritic Cells in a Toll-Like Receptor 2 and Calcium Dependent Manner. *PLoS One*. 2015, 10(7):e0133601.
40. WHO Media Center 2014. The top 10 causes of death. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.

*Поступила 13.03.18*

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