

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ЕЕ ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Костинов М.П.^{1, 2}, Гайнитдинова В.В.^{1, 2}, Кажарова С.В.¹,
Власенко А.Е.³, Полищук В.Б.¹, Аллабердина Д.У.⁴

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

² ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Резюме. Большой вклад в патогенез внебольничной пневмонии (ВП) вносят снижение неспецифической резистентности организма, дисбаланс локального и системного иммунитета, нарушение процессов свободно-радикального окисления.

Цель – изучить эффективность включения иммуномодуляторов в комплексное лечение нетяжелой внебольничной пневмонии и оценить отдаленные эффекты проведенной терапии.

В исследование включены пациенты (n = 55) с нетяжелой формой ВП (41 (31-48) года, CRB-65 0,15 (0-1) балла). 1-я группа (контроль) получала только стандартную терапию ВП; в двух других группах одновременно со стандартной терапией назначали иммуномодуляторы: во 2-й группе – бактериальный лизат (БЛ), в 3-й группе – азоксимера бромид (АБ). Концентрация TNFα и IL-6 определялась в день обращения, на 13-й и 60-й дни наблюдения. В течение двух лет у этих же пациентов с перенесенной ВП (n = 55) изучалась частота инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП).

У всех пациентов (n = 55) отмечались клинические проявления нетяжелой внебольничной пневмонии. Общая продолжительность всех симптомов была ниже в группах иммуномодуляторов, по сравнению с группой контроля: 12 (11-13) дней в группе БЛ (p < 0,001) и 12 (11-12) дней в группе АБ (p < 0,001), между собой группы вмешательства статистически значимо не различались (p = 0,36).

Адрес для переписки:

Гайнитдинова Вилия Вилевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А.
Тел.: 8 (495) 708-35-76.
E-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru

Address for correspondence:

Viliya V. Gainitdinova
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera
5a Maly Kazenny Lane
Moscow
105064 Russian Federation
Phone: +7 (495) 708-35-76.
E-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru

Образец цитирования:

М.П. Костинов, В.В. Гайнитдинова, С.В. Кажарова,
А.Е. Власенко, В.Б. Полищук, Д.У. Аллабердина
«Опыт применения иммуномодулирующей терапии
в комплексном лечении нетяжелой внебольничной
пневмонии и ее отдаленные результаты»
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 3.
С. 577-590. doi: 10.15789/1563-0625-EOU-2871

© Костинов М.П. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.P. Kostinov, V.V. Gainitdinova, S.V. Kazharova,
A.E. Vlasenko, V.B. Polishchuk, D.U. Allaberdina
“Experience
of using immunomodulatory therapy in the complex treatment
of mild community-acquired pneumonia and its long-term
results”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 3, pp. 577-590.
doi: 10.15789/1563-0625-EOU-2871

© Kostinov M.P. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-EOU-2871

Концентрация TNF α , IL-6 на фоне терапии на 13-й и 60-й день снизилась у всех больных; у пациентов, получавших иммуномодуляторы, TNF α , IL-6 достоверно были ниже по сравнению с контролем. Динамика концентрации TNF α и IL-6 в группах на 60-й день исследования по сравнению с исходным уровнем показала снижение в группе БЛ на 85 (-89 – -82) % и 86 (-90 – -85) % ($p < 0,001$; $p = 0,001$); в группе АБ – на 82 (-86 – -80) % и 86 (-88 – -84) % ($p = 0,002$; $p = 0,007$). Интенсивность снижения концентрации IL-6 на 60-й день в группах БЛ и АБ не различалась ($p = 0,72$). Скорректированное на пол и возраст отношение шансов развития заболевания нижних дыхательных путей (в течение 2 лет после перенесенной ВП) в группе АБ составило 0,15 (0,02-0,93) ($p = 0,04$), что свидетельствует о его протективном эффекте.

Включение иммуномодуляторов в базисное лечение нетяжелой внебольничной пневмонии приводит к сокращению длительности симптомов, сопровождается улучшением профиля провоспалительных цитокинов. Отдаленные эффекты проведенной иммуномодулирующей терапии за 2 года наблюдения показали статистически значимо меньшую частоту инфекций нижних дыхательных путей в группе пациентов, получивших АБ.

Ключевые слова: нетяжелая внебольничная пневмония, бактериальный лизат, азоксимера бромид, концентрация TNF α , концентрация IL-6, отдаленные эффекты

EXPERIENCE OF USING IMMUNOMODULATORY THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF MILD COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND ITS LONG-TERM RESULTS

Kostinov M.P.^{a,b}, Gainitdinova V.V.^{a,b}, Kazharova S.V.^b, Vlasenko A.E.^c, Polishchuk V.B.^b, Allaberdina D.U.^d

^a I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^c Novokuznetsk State Institute of Advanced Training of Doctors, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

^d Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Abstract. A decrease of nonspecific body resistance, an imbalance of local and systemic immunity and a free-radical oxidation abnormality substantially contribute to the pathogenesis of community-acquired pneumonia (CAP).

Purpose: To study the efficiency of including immunomodulators into the comprehensive treatment of non-severe community-acquired pneumonia and assess the long-term effects of the treatment conducted.

Patients ($n = 55$) with non-severe CAP (41 (31-48) years old, with CRB-65 score of 0.15 (0-1)) are included in the study. Group 1 (control) received only standard CAP therapy; the other two groups received immunomodulators concurrently with the standard therapy: bacterial lysate (BL) for group 2 and azoximer bromide (AzB) for group 3. TNF α and IL-6 concentration was determined on the day of visit, on day 13 and day 60 of follow-up. During 2 years, the incidence of low respiratory tract infections (LRTI) was studied in the same patients with CAP in past ($n = 55$).

All patients ($n = 55$) had clinical signs of non-severe community-acquired pneumonia. The overall duration of all symptoms was lower in immunomodulators groups as compared to the control group: 12 (11-13) days in BL group ($p < 0.001$) and 12 (11-12) days in AzB group ($p < 0.001$) with no statistically significant difference between intervention groups ($p = 0.36$). During treatment, TNF α and IL-6 concentration decreased on day 13 and day 60 in all patients; in patients who received immunomodulators, TNF α and IL-6 were reliably lower as compared to the control. Changes of TNF α and IL-6 concentration in the groups on day 60 of the study as compared to the baseline showed a decrease in BL group by 85 (-89 – -82) % and 86 (-90 – -85) % ($p < 0.001$; $p = 0.001$ and control); in AzB group by 82 (-86 – -80) % and 86 (-88 – -84) % ($p = 0.002$; $p = 0.007$ and control). Intensity of IL-6 concentration decrease on day 60 in BL and AzB groups did not differ ($p = 0.72$). Gender- and age-adjusted odds ratio for the development of low respiratory tract diseases (during 2 years after CAP) in AzB group was 0.15 (0.02-0.93) ($p = 0.04$) suggesting its protective effect.

Inclusion of immunomodulators in basic treatment of non-severe community-acquired pneumonia reduces duration of symptoms and is associated with improvement of the proinflammatory cytokine profile. In 2 years of follow-up, long-term effects of the immunomodulatory therapy showed statistically significant lower incidence of low respiratory tract infections in AzB group only.

Keywords: non-severe community-acquired pneumonia, immunomodulators, bacterial lysate, azoximer bromide, TNF α concentration, IL-6 concentration, long term effects

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено высокой заболеваемостью, существенным вкладом в структуру смертности населения и значительными затратами на оказание медицинской помощи при данной патологии [4, 13, 14, 21]. Чаще всего возбудителями внебольничной пневмонии являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenza*, а также *S. aureus* и *L. pneumophila*. Большой вклад в патогенез заболевания вносит снижение неспецифической резистентности организма, дисбаланс локального и системного иммунитета, нарушение процессов свободно-радикального окисления [2, 18]. Опасность представляет все большее распространение антибиотикорезистентных штаммов, которые могут не только исказить иммунный ответ, но и приводить к формированию устойчивости к патогенетической терапии [6]. Это обосновывает необходимость комплексного подхода к лечению внебольничной пневмонии, включая использование иммунокорректирующих препаратов [7]. В настоящее время имеется положительный опыт использования азоксимера бромид (АБ) в комплексном лечении ряда острых и тяжелых хронических инфекционно-воспалительных процессов [11]. Азоксимера бромид (АБ), обладая выраженной иммуномодулирующей активностью. При его воздействии регистрируется усиление продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL-1 β , IL-6), фактора некроза опухоли (TNF α) и интерферона (IFN α). Следствием активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда и естественных киллеров является усиление функциональной активности как клеточного, так и гуморального иммунитета. Обсуждается также пролонгированный эффект [10].

Согласно результатам проведенных клинических исследований, большинство иммуномодулирующих препаратов другого класса — механических бактериальных лизатов, также демонстрируют превосходную безопасность и снижают активность проявления инфекций дыхательных путей (ИДП) [1]. При этом в ряде случаев их применение позволяло снизить количество назначаемых антибиотиков и других препаратов, с сохранением эффективности терапии [6]. Счи-

тается, что распознавание дендритными клетками бактериальных антигенов в составе подобных препаратов приводит к активации иммунного ответа и выработке антител В-клетками, также повышается фагоцитарная активность макрофагов, полиморфноядерных нейтрофилов, увеличивается продукция лизоцима и секреторного компонента IgA (sIgA), повышающие устойчивость организма [2, 9].

В то же время актуальной проблемой являются рецидивирующие инфекции дыхательных путей (ИРО) у взрослых, которые возникают вследствие дисбаланса между защитными механизмами легких и бактериальной нагрузкой. Антибактериальное лечение может временно восстановить равновесие между хозяином и бактериальной нагрузкой, но не предотвращает рецидив инфекции. Альтернативным подходом к предотвращению рецидива инфекции является включение в комплексное лечение ИМ, которые обеспечивают иммунную защиту от повторных бактериальных и вирусных инфекций [15].

На сегодняшний день исследования по изучению эффективности применения иммуномодулирующей терапии при внебольничной пневмонии в остром и отдаленном периодах разрознены и не всегда доказательны [3]. В связи с этим **целью нашей работы** стали изучение эффективности включения иммуномодуляторов в комплексное лечение нетяжелой внебольничной пневмонии и оценка отдаленных эффектов проведенной терапии.

Материалы и методы

Материалы исследования

Клинический набор материала проводился на базе Городской клинической больницы № 57 (Москва), городской клинической больницы № 1 (г. Нальчик), Республиканской клинической больницы Кабардино-Балкарской Республики (г. Нальчик).

В исследование включены взрослые пациенты (n = 55) с нетяжелой формой внебольничной пневмонии; при постановке диагноза и назначении лечения пневмонии руководствовались Федеральными клиническими рекомендациями по ведению взрослых больных внебольничной пнев-

монией (2010, 2021). Диагноз нетяжелой внебольничной пневмонии ставился на основании клинических, объективных данных (по крайней мере два критерия из следующих: лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, кашель с мокротой, физикальные данные (укорочение перкуторного звука, фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание), лейкоцитоза $> 10 \times 10^9$ и/или сдвига влево $> 10\%$ и подтверждался рентгенологически (наличие очагово-инфильтративных изменений не более чем в одном сегменте легкого). Оценка тяжести ВП проводилась по шкале CRB-65, при этом в исследование включались больные с результатом < 1 балла, что соответствует нетяжелому течению заболевания, лечение которого проводится в амбулаторных условиях [4, 13].

Критерии включения в исследование

Пациенты с нетяжелой формой внебольничной пневмонии, наблюдавшиеся и получавшие лечение амбулаторно; возраст ≥ 18 лет и ≤ 60 лет; добровольцы, способные выполнять требования протокола; письменное информированное согласие всех добровольцев на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения из исследования

Возраст < 18 лет и > 60 лет; инфильтрация легочной ткани более, чем в одном сегменте легкого; сопутствующие болезни органов дыхания (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктазы, абсцесс легких, эмпиема плевры, активный туберкулез); тяжелые внелегочные сопутствующие заболевания (хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая почечная и печеночная недостаточность, вирусные гепатиты В и С, злокачественные образования, иммунодефицитные состояния); добровольцы, получавшие препараты иммуноглобулина или переливание крови в течение последних трех месяцев до начала исследования; длительное применение (более 14 дней) иммунодепрессантов или других иммуномодулирующих препаратов в течение шести месяцев, предшествующих исследованию; хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков; беременность и лактация; неспособность соблюдения пациентом условий протокола; отказ пациента от дальнейшего исследования.

Группы исследования

Всего было обследовано 55 человек. Путем случайного распределения пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа (контроль, $n = 15$) получала только стандартную терапию без применения иммуномодуляторов; 2-я группа ($n = 20$) получала бактериальный лизат (БЛ) (Бронхо-Ваксом, OM Pharma S.A., Швейцария) 7 мг 1 раз в сутки, один цикл 30 дней, а затем два цикла по 10 дней с интервалом в 20 дней; пациенты 3 груп-

пы ($n = 20$) получали Азоксимера бромид (АБ) (Полиоксидоний, ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) 6 мг внутримышечно, 1 раз в сутки ежедневно в течение 3 дней, далее через день (на курс 10 инъекций). Стандартная терапия (антибактериальная и симптоматическая) проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями «Внебольничная пневмония у взрослых» Минздрава России. Иммуномодуляторы назначались одновременно с началом стандартной терапии. Проводился анализ суммарной длительности заболевания и отдельно длительность каждого симптома. Регистрация симптомов происходила ежедневно: пациенты самостоятельно регистрировала симптомы и заполняли разработанную таблицу.

Критерии эффективности

Стойкое снижение температуры тела $< 37,2^\circ\text{C}$ в течение не менее 48 ч; отсутствие интоксикационного синдрома (общая слабость, потливость); частота дыхания < 20 /мин (у пациентов без хронической ДН); отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией); количество лейкоцитов в крови $< 10 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $< 80\%$, юных форм $< 6\%$ [4]. Длительность ВП оценивалась как максимальная продолжительность длительности каждого из регистрируемых симптомов. Анализ литературы (с учетом критериев включения и исключения) показал, что ожидаемое сокращение длительности ВП может составить 4,35 (5,18-3,52) дня [19, 24]. С помощью соответствующих преобразований была рассчитана предполагаемая величина эффекта для анализа 3 групп исследования, которая составила $f = 0,44$ [17]. Соответствующий данной величине эффекта размер выборки равен 54 человека суммарно, по 18 в каждой группе [15].

Методы исследования

У всех больных оценивались демографические показатели, интенсивность курения, индекс массы тела, симптомы, данные объективного, лабораторно-инструментального обследования (общий и биохимический анализ крови, бактериологическое исследование мокроты, рентгенография (или компьютерная томография) органов грудной клетки при обращении и через 10 дней, определялись сопутствующие заболевания.

Оценка тяжести ВП проводилась по шкале CRB-65 (нарушение сознания, частота дыхания, систолическое артериальное давление (АД) < 90 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 60 мм рт. ст., возраст ≥ 65 лет). При этом в исследование включались больные с результатом < 1 балла.

Измерение концентрации сывороточных/плазменных биомаркеров (TNF α и IL-6) проводилось в день обращения (1-й), на 13-й, 60-й дни

наблюдения. Образцы крови были получены из локтевой вены, сыворотка отделена центрифугированием (3000 об/мин), образцы замораживались до проведения исследования коллекции. Определение уровня $\text{TNF}\alpha$, IL-6 проводилось методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа со специфическими реактивами фирмы R&D Diagnostis Inc. (США).

Оценка отдаленных результатов

На третьем этапе исследования, в течение двух лет у этих же пациентов с перенесенной ВП ($n = 55$) изучалась частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Регистрация случаев ОРЗ осуществлялась на основании опроса (каждые 3 месяца проводился обзвон наблюдаемых пациентов) и документального подтверждения в виде записи в медицинской карте. Отдаленное влияние иммуномодулирующей терапии оценивалось также в трех группах перенесших ВП пациентов: 1-я группа ($n = 15$) – контроль, пациенты, получавшие стандартную терапию ВП, 2-я группа ($n = 20$) – пациенты, дополнительно принимавшие БЛ, 3-я группа ($n = 20$) – пациенты, дополнительно принимавшие АБ (схема приема приведена выше).

Методы статистического анализа

Описательная статистика большинства переменных представлена медианой и интерквартильным размахом. Значения концентрации биомаркеров представлены в виде $\text{Mean (M)} \pm \text{SD}$, изменение относительно исходного уровня представлено медианой и интерквартильным размахом ряда индивидуальных изменений, выраженных в процентах от исходного уровня. Для сравнения двух несвязанных выборок по количественному показателю применялся критерий Манна–Уитни, трех – критерий Краскела–Уоллиса с проведением апостериорных сравнений критерием Стила–Двасса. Сравнение трех и более зависимых выборок (одна группа в разные моменты времени) проводилось критерием Фридмана, в случае его статистической значимости на уровне $p \leq 0,05$ проводились парные сравнения апостериорным критерием Немени.

Оценку различий продолжительности отдельных симптомов у пациентов групп исследования проводили с использованием техники Каплана–Мейера и критерия Log-Rank, приводится медианное время до исчезновения симптома (с указанием 95% доверительного интервала) и разница между медианным временем групп, рассчитанная с применением оценок Ходжеса–Лемана.

Анализ взаимосвязи схемы лечения и заболеваемости респираторными заболеваниями в течение 2 лет после перенесенной ВП (в пересчете на 1000 человеко-дней) проводился с помощью регрессии Пуассона с оценкой Incidence Risk Ratio

(IRR) и соответствующего 95% ДИ. Была рассчитана как однофакторная модель, так и многофакторная с учетом пола и возраста пациентов.

Для анализа взаимосвязи иммуномодулирующей терапии с вероятностью развития повторной инфекции нижних дыхательных путей в течение 2 лет после перенесения ВП применялась многофакторная логистическая регрессия (с поправкой на пол и возраст пациента) с расчетом отношений шансов и их 95% доверительных интервалов.

Для качественных признаков находили абсолютные и относительные (в %) частоты. Сравнения двух групп по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности критерием χ^2 (точным критерием Фишера, в случае наличия в таблице ячеек с ожидаемыми частотами $\leq 5\%$).

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Расчеты и графические построения производились с использованием программы GraphPad Prism (v. 9.3.0 лицензия GPS-1963924) и статистической среды R (v. 3.6, лицензия GNU GPL2).

Результаты

У всех исследуемых пациентов ($n = 55$) отмечались клинические проявления нетяжелой внебольничной пневмонии в виде кашля, синдрома интоксикации и общевоспалительных изменений. Группы исследования были сопоставимы по всем анализируемым характеристикам (табл. 1).

Кашель, общая слабость, крепитация были зарегистрированы у всех 55 пациентов, повышение температуры тела наблюдалась у 53 (96%) больных. Потливость беспокоила 44 (80%) человек (11 в группе контроля, 16 – в группе БЛ и 17 – в группе АБ, $p = 0,69$); одышку при обычных физических нагрузках отмечали 43 (78%) пациента (11 – в группе контроля, 15 – в группе БЛ и 17 – в группе АБ, $p = 0,65$); боли в грудной клетке беспокоили 32 (58%) человек; головная боль – 21 (38%) человека; сердцебиение – 14 (25%), озноб встречался у 18 (33%) больных. Кашель (синдром бронхита) со слизисто-гнойной и гнойной мокротой отмечался у 22 (40%) пациентов (8 в группе контроля, 8 в группе БЛ и 7 в группе АБ, $p = 0,91$). Наблюдался синдром уплотнения легочной ткани, дискомфорт при дыхании, чувство нехватки воздуха.

Анализ периферической крови у исследуемых больных выявил характерные для воспалительного процесса статистически значимые изменения: умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, моноцитоз, увеличение СОЭ: лейкоциты $\times 10^9 - 10,3$ (8,8–11,7) против 5,2 (4–6,4), $p < 0,001$; моноциты % – 5,4 (4,4–6,1) про-

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

TABLE 1. CLINICAL LABORATORY-INSTRUMENTAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Показатель Index	Всего All	Группы исследования Study groups			p ¹
		Контроль Control (n = 15)	БЛ BL (n = 20)	АБ AzB (n = 20)	
Возраст, годы Age, years	41 (31-48)	41 (31-48)	41 (31-49)	40 (31-48)	p = 0,88
Муж/жен M/F	33/22	10/4	12/8	11/10	p = 0,38
ИК, пачка/лет IR	10 (10-15)	10 (10-15)	10 (10-14)	11 (9-14)	p = 0,80
СРВ-65, баллы CRB-65, points	0,15 (0,1-1,0)	0,15 (0-1)	0,16 (0-1)	0,14 (0-1)	p = 0,78
ИМТ, кг/м ² BMI	21 (19-22)	21 (19-22)	21 (20-22)	21 (18-22)	p = 0,74
ЧДД, мин NPV	18 (17-18)	18 (17-18)	18 (17-18)	18 (17-18)	p = 1,00
SpO ₂ , %	96 (96-97)	96 (95-97)	96 (96-97)	96 (96-98)	p = 0,49
ЧСС, мин HR	74 (70-76)	74 (70-82)	74 (70-76)	72 (71-82)	p = 1,00
САД, мм рт. ст. SBP	120 (110-128)	120 (100-130)	120 (112-128)	118 (100-130)	p = 0,96
ДАД, мм рт. ст. DBP	78 (76-82)	80 (78-84)	78 (72-82)	78 (76-83)	p = 0,13
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л Leukocytes, × 10 ⁹ /L	10,3 (8,8-11,7)	10,0 (8,9-10,6)	10,8 (8,7-11,6)	11,3 (8,8-11,9)	p = 0,49
Общий белок, г/л Total protein, g/L	63 (59-65)	63 (59-65)	63 (61-65)	63 (59-65)	p = 0,77
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/L	78 (73-84)	78 (71-83)	81 (73-85)	78 (72-84)	p = 0,37
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	4,7 (4,3-5,7)	4,6 (4,3-5,3)	4,9 (4,2-6,2)	5,1 (4,3-6,2)	p = 0,57
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,2 (4,8-5,9)	4,9 (4,5-5,9)	5,6 (4,8-5,9)	5,2 (4,8-6,1)	p = 0,55
СРБ, мг/мл CRP	23 (9-36)	16 (6-33)	27 (12-37)	23 (7-35)	p = 0,36
Длительность заболевания от начала исследования, дни Duration of the disease from the beginning of the study, days	4 (3-6)	4 (3: 6)	4,5 (3-6)	4 (3-6)	p = 0,89

Примечание. БЛ – бактериальный лизат, АБ – азоксимера бромид, ИК – индекс курения, ИМТ – индекс массы тела, ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – сатурация крови кислородом, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СРБ – С-реактивный белок. ¹ – применялся критерий Краскела–Уоллиса.

Note. BL, bacterial lysate; AB, azoximer bromide; IR, smoking index; BMI, body mass index; NPV, respiratory rate; SpO₂, blood oxygen saturation; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; CRP, C-reactive protein;

¹, the Kruskal–Wallis test was applied.

тив 4,8 (3,6-5,8), $p = 0,03$; СОЭ – 27,4 (22,3-34,6) против 5,6 (4,2-7,1), $p < 0,001$.

Для оценки влияния иммуномодулирующей терапии на продолжительность отдельных симптомов и в целом длительности ВП применялся метод Каплана–Мейера. Было выявлено, что общая продолжительность всех симптомов (длительность заболевания) была ниже в группах иммуномодуляторов, по сравнению с группой контроля (где она составляла 14 (13-15) дней): 12 (11-13) дней в группе БЛ (разница медиан по сравнению с контролем составила 2 (1-3) дня, $p < 0,001$) и 12 (11-12) дней в группе АБ (разница медиан 2 (1-3) дня, $p < 0,001$), между собой группы вмешательства статистически значимо не различались ($p = 0,36$) (рис. 1А, см. 2-ю стр. обложки). Продолжительность одышки ($p = 0,59$), крепитации ($p = 0,07$), потливости ($p = 0,11$) статистически значимо не различались в группах исследования.

Продолжительность такого симптома, как астения (общая слабость), была статистически значимо ниже в группе иммуномодуляторов, по сравнению с группой контроля: 13 (12-14) дней против 10 (9-11) дней в группе БЛ (разница медиан 3 (1-4) дня, $p = 0,004$) и 10 (9-11) дней в группе АБ (разница медиан 3 (1-4) дня, $p = 0,001$ по сравнению с контролем), между собой группы иммуномодуляторов статистически значимо не различались ($p = 0,69$) (рис. 1Б, см. 2-ю стр. обложки).

Отдельно стоит отметить такой симптом, как кашель с мокротой, в обеих группах иммуномо-

дуляторов продолжительность данного симптома была ниже, чем в группе контроля (разница медиан с контролем составляла 1 (0-3) день в группе БЛ ($p = 0,03$) и 2 (1-4) дня в группе АБ ($p = 0,002$)), но также было выявлено, что продолжительность кашля с мокрой в группе АБ была ниже, чем в группе БЛ – 11 (10-12) дней против 12 (11-13) дней (разница медиан составила 1 (0-2) день, $p = 0,05$) (рис. 1В, см. 2-ю стр. обложки). Аналогичная ситуация наблюдалась и для такого симптома, как лихорадка: в группе БЛ продолжительность симптома была ниже, чем в группе контроля (3 (2-4) дня против 4 (3-5) дней, разница медиан 1 (0-2) день, $p = 0,02$), но наименьшая продолжительность лихорадки наблюдалась в группе АВЗ – 2 (1-3) дня (разница медиан составляла 2 (1-2) дня по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и 1 (0-1) день по сравнению с группой БЛ ($p = 0,05$)) (рис. 1Г, см. 2-ю стр. обложки).

На следующем этапе исследования был проведен анализ влияния иммуномодуляторов на маркеры острой фазы воспаления (TNF α и IL-6). В первый день наблюдения показатели TNF α и IL-6 (табл. 2) в группах исследуемых пациентов были сопоставимы между собой и статистически значимо превышали концентрацию TNF α и IL-6 в группе здоровых доноров ($2,2 \pm 0,24$ пг/мл и $1,4 \pm 0,19$ пг/мл, соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях).

На 13-й день лечения было выявлено статистически значимое снижение уровня TNF α и IL-6 во всех группах, по сравнению с их исходным

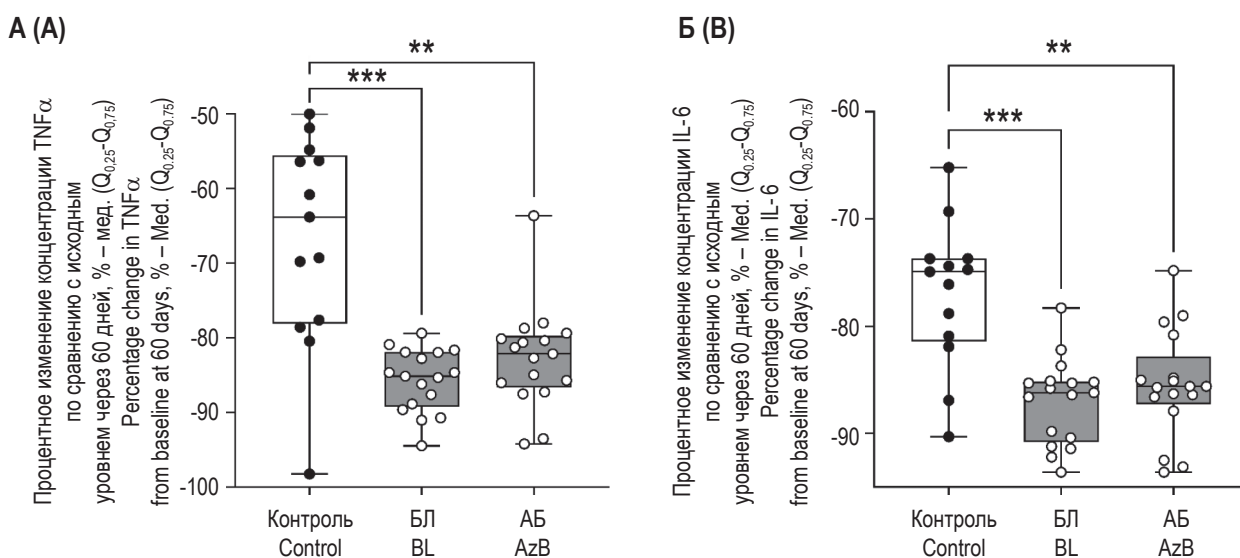


Рисунок 2. Процентное изменение концентрации TNF α (А) и IL-6 (Б) на фоне лечения в группах сравнения через 60 дней относительно исходных значений

Примечание. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ применялся критерий Стила–Двассса.

Figure 2. Percent Change in TNF α (A) and IL-6 (B) concentrations during treatment in the comparison groups at 60 days relative to baseline values

Note. **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$ the Steele–Dvass test was applied.

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ $TNF\alpha$, IL-6 ИСХОДНО И В ДИНАМИКЕ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ, $M\pm\sigma$
TABLE 1. CONCENTRATION OF $TNF\alpha$, IL-6 AT BASELINE AND OVER THE COURSE OF TREATMENT IN THE COMPARISON GROUPS, $M\pm\sigma$

Группы исследования Study groups	Динамика показателей, M±σ Dynamics of indicators, M±σ			Сравнение в динамике¹ Comparison over time
	1 день 1 day	13 дней 13 days	60 дней 60 days	
TNFα, пг/мл TNFα, pg/ml				
1. Контроль (n = 20) 1. Control (n = 20)	26,0±5,1	19,5±2,3	8,0±2,9	p < 0,001: p¹³ = 0,03, p⁶⁰ < 0,001
2. БЛ (n = 20) 2. BL (n = 20)	26,5±3,7	13,7±3,4	3,8±1,2	p < 0,001: p¹³ = 0,01, p⁶⁰ < 0,001
3. АБ (гр. 3, n = 20) 3. AzB (n = 20)	26,6±4,7	14,8±2,9	4,4±1,2	p < 0,001: p¹³ = 0,01, p⁶⁰ < 0,001
Сравнение групп² Comparison of groups²	p = 0,71	p < 0,001: p¹/² < 0,001, p¹/³ < 0,001, p²/³ = 0,65	p < 0,001: p¹/² = 0,001, p¹/³ = 0,001, p²/³ = 0,33	
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml				
1. Контроль (n = 20) 1. Control (n = 20)	32,7±6,4	28,3±3,2	7,2±1,5	p < 0,001: p¹³ = 0,04, p⁶⁰ < 0,001
2. БЛ (n = 20) 2. BL (n = 20)	32,7±4,1	22,8±3,6	4,2±1,2	p < 0,001: p¹³ = 0,01, p⁶⁰ < 0,001
3. АВЗ (гр. 3, n = 20) 3. AzB (n = 20)	33,2±3,4	23,5±3,8	4,8±1,6	p < 0,001: p¹³ = 0,01, p⁶⁰ < 0,001
Сравнение групп² Comparison of groups²	p = 0,77	p = 0,001: p¹/² = 0,001, p¹/³ = 0,006, p²/³ = 0,85	p < 0,001: p¹/² < 0,001, p¹/³ = 0,001, p²/³ = 0,56	

Примечание. БЛ – бактериальный лизат, АБ – азоксимера бромид. ¹ – применялся критерий Фридмана, в случае его статистической значимости на уровне $p \leq 0,05$ проводились парные сравнения апостериорным критерием Немени, где: p^{13} , p^{60} – статистическая значимость изменений на 13-й и 60-й день исследования соответственно по сравнению с исходным уровнем (1-м днем исследования). ² – применялся критерий Краскела–Уоллиса, в случае его статистической значимости на уровне $p \leq 0,05$ проводились парные сравнения апостериорным критерием Стила–Двасса, где: $p^{1/2}$, $p^{1/3}$, $p^{2/3}$ – статистическая значимость различий между группами БЛ и контроль, АБ и контроль, БЛ и АБ соответственно

Note. BL, bacterial lysate; AB, azoximer bromide; ¹, the Friedman test was used, in case of its statistical significance at the level of $p \leq 0.05$, pairwise comparisons were made using the posteriori Nemeny test, where: p^{13} , p^{60} – statistical significance of changes on the 13th and 60th day of the study, respectively, compared to the baseline (1st day of the study); ², the Kruskal–Wallis test was used, in case of its statistical significance at the level of $p \leq 0.05$, pairwise comparisons were made using the Steele–Dvass aposterior test, where: $p^{1/2}$, $p^{1/3}$, $p^{2/3}$ – statistical significance of the differences between the groups of BC and control, AB and control, BC and AB, respectively.

уровнем (в группе контроля $p = 0,03$ для $TNF\alpha$ и $p = 0,04$ для IL-6, в группах исследования $p = 0,01$ в каждом случае) Снижение уровня $TNF\alpha$ и IL-6 было статистически значимо более выражено (по сравнению с группой пациентов без иммуномодуляторов) в группах больных, получавших как бактериальный лизат: до 13,7 $\pm$ 3,4 пг/мл – на 44 (-64 – -32) % относительно исходного уров-

ня ($p = 0,004$) для $TNF\alpha$ и 22,8 $\pm$ 3,6 пг/мл – на 32 (-40 – -18) % ($p = 0,007$) для IL-6, так и Азоксимера бромид: до 14,8 $\pm$ 2,9 пг/мл – на 45 (-53 – -38) % ($p = 0,02$) для $TNF\alpha$ и 23,5 $\pm$ 3,8 пг/мл – на 28 (-40 – -20) % ($p = 0,004$) для IL-6. В группе контроля концентрация $TNF\alpha$ снизилась на 18 (-32 – -8) %, (до 19,5 $\pm$ 2,3 пг/мл), IL-6 – на 11 (-20 – -1) % (до 28,3 $\pm$ 3,2 пг/мл).

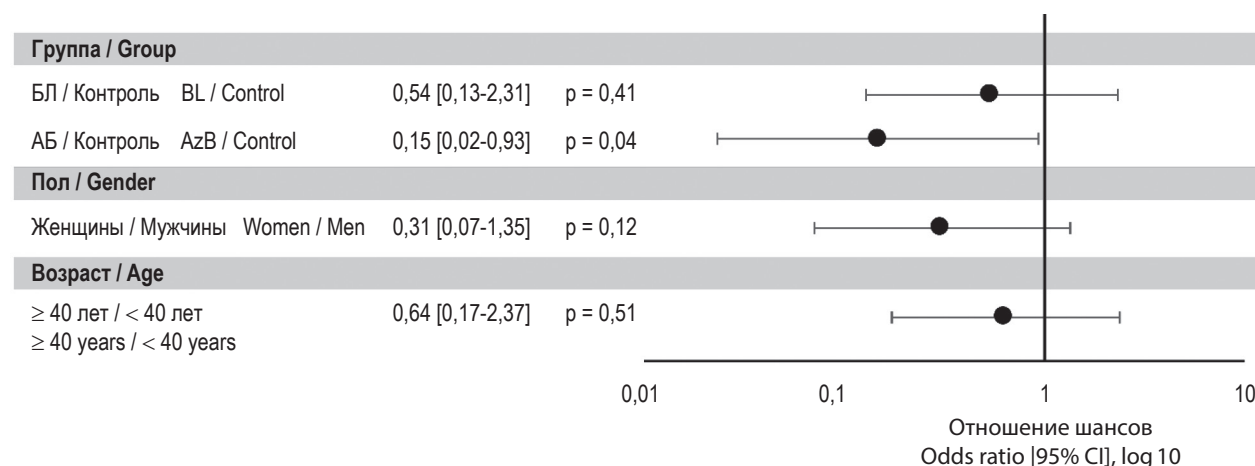


Рисунок 3. Отношения шансов развития инфекции нижних дыхательных путей в течение 2 лет после перенесенной ВП, применялась многофакторная логистическая регрессия модель: group + gender + age

Figure 3. Ratios of odds of developing lower respiratory tract infection within 2 years after the CAP variable, multivariate logistic regression model was used: group + gender + age

На 60-й день исследования было выявлено дальнейшее статистически значимое снижение уровня TNFα и IL-6 во всех группах. Максимально низкие и статистически значимо отличавшиеся от контроля показатели определяемых биомаркеров выявлены у пациентов, получавших БЛ и АБ (p = 0,001 в обоих случаях).

Сравнение динамики снижения TNFα и IL-6 в группах на 60-й день исследования по сравнению с исходным уровнем показало интенсивность снижения их содержания в группе БЛ на 85 (-89 – -82) % и 86 (-90 – -85) %; в группе АБ на 82 (-86 – -80) % и 86 (-88 – -84) %, соответственно. В группе контроля зарегистрировано снижение концентрации TNFα и IL-6 на 64 (-78 – -56) % и 75 (-81 – -74) %, что статистически значимо отличается от группы БЛ (p < 0,001 для TNF и p = 0,001 для IL-6) и группы АБ (p = 0,002 для TNF и p = 0,007 для IL-6). В группе БЛ на 60-й день наблюдения динамика снижения концентрации TNFα была несколько выше, но без статистически значимых различий, чем в группе АБ (p = 0,24) (рис. 2А). Интенсивность снижения концентрации IL-6 на 60-й день в группах БЛ и АБ не различалась (p = 0,72) (рис. 2Б).

На следующем этапе было проанализировано отдаленное влияние иммуномодулирующей терапии на частоту возникновения инфекций нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострения хронического бронхита, внебольничная пневмония) у перенесших ВП пациентов. Длительность наблюдения составила 2 года. Частота встречаемости таких заболеваний за 2 года наблюдения составила 47% (n = 7) в группе контроля, 30% (n = 6) в группе БЛ (p = 0,31 по

сравнению с контролем) и 10% (n = 2) в группе АБ (p = 0,02 по сравнению с контролем). Скорректированное на пол и возраст отношение шансов развития заболевания нижних дыхательных путей (в течение 2 лет после перенесенной ВП) в группе АБ составило 0,15 (0,02-0,93) (p = 0,04), что свидетельствует о его протективном эффекте (рис. 3).

Обсуждение

В нашем исследовании у пациентов внебольничная пневмония соответствовала критериям нетяжелого течения. Сопутствующая патология была представлена артериальной гипертензией, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), хроническим бронхитом. Большинство пациентов не имели анамнеза курения. У всех исследуемых пациентов отмечались клинические проявления нетяжелой внебольничной пневмонии в виде кашля, синдрома интоксикации и общевоспалительных изменений.

Для оценки влияния иммуномодулирующей терапии на продолжительность отдельных симптомов и в целом длительности ВП применялся метод Каплана–Мейера. Было выявлено, что общая продолжительность всех симптомов (длительность сохранения симптомов) была ниже в группах иммуномодуляторов, по сравнению с группой контроля. Между собой группы АБ и БЛ статистически значимо не различались: продолжительность одышки, крепитации, потливости статистически значимо не различалось в группах исследования.

Отдельно стоит отметить такой симптом, как кашель с мокротой, в обеих группах иммуномодуляторов продолжительность данного симпто-

ма была ниже, чем в группе контроля, но также было выявлено, что продолжительность кашля с мокрой в группе АБ была ниже, чем в группе БЛ. Аналогичная ситуация наблюдалась и для такого симптома, как лихорадка: в группе БЛ продолжительность симптома была ниже, чем в группе контроля, но наименьшая продолжительность лихорадки наблюдалась в группе АБ.

На следующем этапе исследования был проведен анализ влияния иммуномодуляторов на маркеры острой фазы воспаления (TNF α и IL-6). Концентрация TNF α , IL-6 в исследуемых нами группах больных с нетяжелой внебольничной пневмонией была исходно статистически высокозначимо повышена по сравнению с группой здоровых лиц. На фоне терапии на 13-й и 60-й день выявлено снижение концентрации TNF α , IL-6 у всех больных, при этом у пациентов, получавших иммуномодуляторы, указанные показатели достоверно были ниже по сравнению с таковыми у лиц со стандартной схемой лечения нетяжелой ВП.

Анализ отдаленных результатов влияния проведенной иммуномодулирующей терапии у исследуемых пациентов на частоту возникновения инфекций нижних дыхательных путей за 2 года наблюдения показал, что встречаемость ИНДП была статистически значимо меньшей в группе пациентов, получивших АБ. Скорректированное на пол и возраст отношение шансов развития инфекций нижних дыхательных путей (в течение 2 лет после перенесенной ВП) в группе АБ составило 0,15 (0,02-0,93) ($p = 0,04$), что свидетельствует о его протективном эффекте.

Главным возбудителем ВП независимо от тяжести течения по-прежнему является пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*). Значительное число случаев ВП обусловлено ассоциацией пневмококка с *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. В зависимости от использованных методик верификации возбудителей частота случаев смешанной инфекции варьирует от 18% до 50%. При этом *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* сами по себе редко вызывают пневмонию тяжелого течения. Большинство случаев заболевания хламидийной и микоплазменной этиологии протекают легко и не требуют госпитализации. *Haemophilus influenzae* вызывают ВП у лиц старших возрастных групп, отягощенных сопутствующей патологией, а также у пациентов, страдающих ХОБЛ. *Staphylococcus aureus* — один из редких возбудителей ВП, однако в последнее время он привлекает повышенное внимание, что обусловлено распространением во внебольничных условиях метициллин-резистентных штаммов (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA) [4, 21].

Основанием для диагностики пневмонии в амбулаторных условиях являются следующие симптомы или, по крайней мере, два из ниже перечисленных: острое начало, повышение температуры тела $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$; кашель с мокротой, возможно, малопродуктивный; физикальные признаки инфильтрации в легочной ткани (крепитация, хрипы, бронхиальное дыхание, притупление при перкуссии) [13]. Больные, переносящие пневмонию, часто жалуются на немотивированную слабость, утомляемость, сильное потоотделение по ночам [4, 6, 12].

Воспаление, в том числе и при внебольничной пневмонии, развивается в ответ на повреждение и проникновение в ткани патогенов при участии провоспалительных цитокинов, к которым относятся IL-1, TNF α , IL-6, хемокины и некоторые другие цитокины [7].

Регуляция воспалительного ответа при бактериальной пневмонии зависит от сложных взаимодействий между иммунными клетками и провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. IL-1 β и TNF α являются важными провоспалительными цитокинами и медиаторами раннего ответа, которые регулируют ряд клеточных функций и диктуют события, ведущие к инициации, поддержанию и восстановлению повреждения ткани [5, 7].

В исследованиях показано, что у больных с легким и очаговым течением заболевания отмечается равноценная активация оппозиционных пулов цитокинов в начале заболевания (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF α) с повышением IL-2, IL-4 и снижением IL-6, IL-8 и TNF α в динамике [13, 24, 25]. В другом исследовании на основании иммунологического обследования больных с ВП при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания на фоне выраженной активации провоспалительных механизмов межклеточного взаимодействия (цитокинов) выявлена недостаточная активность факторов естественной резистентности, дисбаланс клеточных и гуморальных механизмов защиты [7].

В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется противовоспалительным и иммуномодулирующим препаратам. Иммунологический мониторинг группы больных с ВП, получавших базисную терапию в сочетании с иммуномодуляторами, показал уменьшение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), С-реактивного белка (СРБ), повышение относительного содержания CD3⁺ лимфоцитов, фагоцитарного индекса (ФИ), иммунорегуляторного индекса, значимый рост CD16⁺ NK-клеток, что значительно опережало таковые показатели пациентов в группе контроля (без иммунокоррекции). Активнее снижались показатели воспа-

лительных интерлейкинов (IL-6, IL-4), фактора некроза опухоли α (TNF α). Назначение вышеуказанных препаратов сопровождалось уменьшением длительности интоксикационного периода, сокращением времени регрессирования очага пневмонии и числа возможных осложнений, что отражалось на процессе выздоровления, уменьшалось количество проведенных в больнице койко-дней [3, 8].

В исследовании по изучению эффективности традиционного лечения (без иммуномодуляторов) больных с ВП на показатели сывороточных цитокинов, показано достоверное снижение IL-6, TNF α , IL-4 по сравнению с исходными значениями, хотя уровни их оставались выше показателей здоровых лиц. Однако в случае применения иммуномодуляторов (гексапептида и АБ), динамика снижения провоспалительных цитокинов была более выраженной у пациентов, получавших иммунотропный препарат, в сравнении с группой контроля, получавшей традиционную терапию [8]. Также есть данные, что БЛ способствуют благоприятному действию для организма изменению состава цитокинов, содержащихся в

сыворотке крови, предотвращая повторные инфекции дыхательных путей [20, 25].

Использование иммуномодулирующих препаратов приводит к благоприятному клиническому исходу, но качество некоторых клинических испытаний по профилактике острых инфекций дыхательных путей (ОРДП) должно быть улучшено. Вероятнее, использование ИМ для профилактики ОРДП у взрослых оно должно быть показано пациентам с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ) с высоким риском обострения [11].

Заключение

Таким образом, включение иммуномодуляторов в базисное лечение нетяжелой внебольничной пневмонии приводит к сокращению длительности симптомов, сопровождается улучшением профиля провоспалительных цитокинов. Отдаленные эффекты проведенной иммуномодулирующей терапии за 2 года наблюдения показали статистически значимо меньшую частоту инфекций нижних дыхательных путей в группе пациентов, получивших АБ.

Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Гайнитдинова В.В., Баймаканова Г.Е., Со А.К., Мержоева З.М. Клиническая эффективность механического бактериального лизата в профилактике инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив, 2020. Т. 92, № 4. С. 57-63. [Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Gaynitdinova V.V., Baymakanova G.E., So A.K., Merjoeva Z.M. Clinical efficacy of mechanical bacterial lysate in the prevention of infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2020, Vol. 92, no. 4, pp. 57-63. (In Russ.)]
2. Бурместер Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммунология: Пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. 321 с. [Burmester G.R., Petsutto A. Visual immunology: Translated in English]. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2007. 321 p.
3. Караулов А.В. Иммунология внебольничных пневмоний. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Чернеховской Н.Е. Пневмония. М.: Экономика и информатика, 2002. С. 67-93. [Karaulov A.V. Immunology of community-acquired pneumonia. Ed. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Chernehovskaya N.E. Pneumonia. Moscow: Ekonomika i informatika, 2002. pp. 67-93.
4. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). 2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/внебольничная-пневмония-у-взрослых-кп-рф-2021/16909>. [Clinical guidelines for community-acquired pneumonia in adults. Russian Respiratory Society (RRS), Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC)]. 2021. [Electronic resource]. Access mode: <https://diseases.medelement.com/disease/внебольничная-пневмония-у-взрослых-кп-рф-2021/16909>.
5. Костинов М.П., Гайнитдинова В.В., Кажарова С.В., Зорина В.Н., Полищук В.Б., Власенко А.Е. Влияние иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией // Туберкулез и болезни легких, 2021. Т. 99, № 4. С. 36-43. [Kostinov M.P., Gaynitdinova V.V., Kazharova S.V., Zorina V.N., Polishchuk V.B., Vlasenko A.E. Effect of immunomodulators on various markers of the acute phase of inflammation in patients with nonsevere community-acquired pneumonia. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, pp. 36-43.

6. Лещенко И.В. Внебольничная пневмония у взрослых: возможности лечения в амбулаторных условиях // Медицинский совет, 2017. № 18. С. 108-114. [Leshchenko I.V. Community-acquired pneumonia in adults: treatment options in outpatient settings. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2017, no. 18, pp. 108-114. (In Russ.)]
7. Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Тюрина Е.Б., Хайруллина Р.М., Бикметова Н.Р. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях // Медицинская иммунология, 2007. Т. 9, № 6. С. 605-612. [Mavzyutova G.A., Fazlyeva R.M., Tyurina E.B., Hairullina R.M., Bickmetova N.R. Features of immune disorders in community-acquired pneumonia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2007, Vol. 9, no. 6, pp. 605-612. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2007-6-605-612.
8. Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Бикметова Н.Р. Клинико-иммунологическая эффективность имунофана и полиоксидония в комплексной терапии внебольничной пневмонии // Медицинская иммунология, 2009. Т. 11, № 1. С. 57-62. [Mukhamadieva L.R., Mavzyutova G.A., Fazlyeva R.M., Bikmetova N.R. Clinical and immunological efficiency of Imunophan and Polioxidonium in complex therapy of community-acquired pneumonia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, Vol. 11, no. 1, pp. 57-62. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2009-1-57-62.
9. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 376 с. [Nikulin B.A. Evaluation and correction of immune status]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 376 p.
10. Пинегин Б.В., Варфоломеева М.И. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферона // Лечащий врач, 2010. № 10. С. 2-5. [Pinegin B.V., Varfolomeeva M.I. Immunomodulator effect on interferon synthesis. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2010, no. 10, pp. 2-5. (In Russ.)]
11. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление, 2004. Т. 3, № 3. С. 41-47. [Pinegin B.V., Nekrasov A.V., Khaitov R.M. Immunomodulator Polioxidonium: mechanisms of action and aspects of clinical application. *Tsitokiny i vospaleniye = Cytokines and Inflammation*, 2004, Vol. 3, no. 3, pp. 41-47. (In Russ.)]
12. Синопальников А.И., Фесенко О.В. Внебольничная пневмония. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 112 с. [Sinopalnikov A.I., Fesenko O.V. Out-of-hospital pneumonia]. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 112 p.
13. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2010, Т. 12, № 3. С. 186-225. [Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Tyurin I.E., Rachina S.A. Community-acquired pneumonia in adults. Practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention (handbook for physicians). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2010, Vol. 12, no. 3, pp. 186-225. (In Russ.)]
14. Bousquet J., Oliveri D. Role of ribomunyl(r) in the prevention of recurrent respiratory tract infections in adults : overview of clinical results. *Treat. Respir. Med.*, 2006, Vol. 5, no. 5, pp. 317-324.
15. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Routledge, 2013. Available at: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.4324/9780203771587/statistical-power-analysis-behavioral-sciences-jacob-cohen>.
16. File T.M.Jr, Marrie T.J. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad. Med.*, 2010, Vol. 122, no. 2, pp. 130-141.
17. Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.
18. Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A., Giske C.G., Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, Vol. 50, pp. 202-209.
19. Liang A., Zhang Y., Wang F. Clinical observation on 73 cases of repeated respiratory tract infections treated by Broncho-Vaxom. *J. Clin. Pulm. Med.*, 2011, Vol. 16, no. 2, pp. 284-285.
20. Nascimento-Carvalho E.C., Vasconcellos Â.G., Clarêncio J., Andrade D., Barral A., Barral-Netto M., Nascimento-Carvalho C.M. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies. *Pediatr. Pulmonol.*, 2020, Vol. 55, no. 1, pp. 169-176.
21. Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P., Arnold F.W., Kelley R., Mattingly W.A., Nakamatsu R., Pena S., Guinn B.E., Furmanek S.P., Persaud A.K., Raghuram A., Fernandez F., Beavin L., Bosson R., Fernandez-Botran R., Cavallazzi R., Bordon J., Valdivieso C., Schulte J., Carrico R.M.; University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, Vol. 65, no. 11, pp. 1806-1812.

22. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., Viegi G., Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014, Vol. 33, no. 7, pp. 1065-1079.
23. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*, 2012, Vol. 67, no. 1, pp. 71-79.
24. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.*, 2018, Vol. 54, pp. 198-209.
25. Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D., Stankiewicz W. Effectiveness of Broncho-Vaxom in prevention of recurrent upper respiratory tract infection in children. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2005, Vol. 19, no. 113, pp. 625-629.

Авторы:

Костинов М.П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Гайнитдинова В.В. — д.м.н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет); старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Authors:

Kostinov M.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Head, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Institute of Professional Education, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Gainitdinova V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, N. Sklifosovsky Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Research Associate, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Кажарова С.В. — аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Власенко А.Е. — к.т.н., преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Полищук В.Б. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Аллабердина Д.У. — доцент ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Kazharova S.V., Postgraduate Student, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Vlasenko A.E., PhD (Engineering), Lecturer, Department of Medical Cybernetics and Informatics, Novokuznetsk State Institute of Advanced Training of Doctors, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Polishchuk V.B., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Allaberdina D.U., Associate Professor, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Поступила 17.05.2024
Принята к печати 28.08.2024

Received 17.05.2024
Accepted 28.08.2024