

# Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии

А.А. Минаков<sup>1✉</sup>, minakom@mail.ru, В.В. Вахлевский<sup>1</sup>, Н.И. Волошин<sup>1</sup>, М.А. Харитонов<sup>1</sup>, В.В. Салухов<sup>1</sup>, В.В. Тыренко<sup>1</sup>, Ю.В. Рудаков<sup>1</sup>, Е.Н. Вахлевская<sup>2</sup>, Е.В. Алехина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> Консультативно-диагностическая поликлиника Ленинградского военного округа №104; 190031, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 3/5

## Резюме

Пневмония является самой распространенной и смертельно опасной нозологией среди всех болезней органов дыхания, ассоциированной с микроорганизмами. Несмотря на достигнутые успехи в антибактериальной и противовирусной терапии, летальность по причине пневмонии не снижается. Стоит отметить, что сама проблема инфекционной патологии всегда обсуждалась лишь в узких кругах специалистов, что привело к ее недооценке, в т. ч. в период пандемии новой коронавирусной инфекции. В настоящее время научные возможности не достигли своего совершенства в этиологической диагностике пневмонии. Немалую озабоченность вызывает отсутствие в программе обучения врачей-терапевтов и пульмонологов разделов, посвященных иммунологии, и, как следствие, незнание большинством медицинских специалистов основ иммунного ответа при различных инфекционных заболеваниях, в частности различий иммунного ответа макроорганизма при вирусных и бактериальных инфекциях, стадий иммунного ответа, различий между врожденными и адаптивными иммунными реакциями, возможностей иммунокорректирующей терапии. Являясь последователями пульмонологической научной школы академика Н.С. Молчанова, в данном обзоре мы оценили взаимовлияние этиологических факторов и иммунных особенностей организма на течение и исходы пневмонии с учетом современных научных знаний. Сформулировано актуальное определение пневмонии, подробно освещены вопросы этиологии пневмонии с позиции микробиома легких, особенности иммунного ответа макроорганизма при вирусных и бактериальных пневмониях, неосновательность иммунной защиты и влияние на это коморбидности. Понимание процессов, которые приводят к нарушению респираторного микробиома, размножению патобионтов, присоединению полирезистентных патогенных микроорганизмов, и адекватная оценка реактивности макроорганизма будут способствовать разработке новых терапевтических подходов в лечении пневмоний.

**Ключевые слова:** пневмония, микробиом дыхательных путей, этиология пневмонии, иммунология пневмонии, реактивность макроорганизма

**Для цитирования:** Минаков А.А., Вахлевский В.В., Волошин Н.И., Харитонов М.А., Салухов В.В., Тыренко В.В., Рудаков Ю.В., Вахлевская Е.Н., Алехина Е.В. Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии. *Медицинский совет.* 2023;17(4):141–153. <https://doi.org/10.21518/ms2023-056>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia

Alexey A. Minakov<sup>1✉</sup>, minakom@mail.ru, Vitalii V. Vakhlevskii<sup>1</sup>, Nikita I. Voloshin<sup>1</sup>, Mikhail A. Kharitonov<sup>1</sup>, Vladimir V. Salukhov<sup>1</sup>, Vadim V. Tyrenko<sup>1</sup>, Yuri V. Rudakov<sup>1</sup>, Evgeniya N. Vakhlevskaya<sup>2</sup>, Ekaterina V. Alekhina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

<sup>2</sup> Consultative and Diagnostic Polyclinic of the Leningrad Military District No. 104; 3/5, Sadovaya St., St Petersburg, 190031, Russia

## Abstract

Pneumonia is the most common and deadly nosology among all respiratory diseases associated with microorganisms. Despite advances in antibacterial and antiviral therapy, mortality due to pneumonia is not decreasing. It should be noted that the problem of infectious pathology has always been discussed only in narrow circles of specialists, which led to its underestimation, including during the pandemic of a new coronavirus infection. At present, scientific possibilities have not reached their perfection in the etiological diagnosis of pneumonia. Of no small concern is the lack of sections on immunology in the training program for general practitioners and pulmonologists and, as a result, the lack of knowledge by most medical specialists of the basics of the immune response in various infectious diseases, in particular, the differences in the immune response of a macroorganism in viral and bacterial infections, the stages of the immune response, differences between innate and adaptive immune responses, possibilities of immunocorrective therapy. Being followers of the scientific school of pulmonology of academician N.S. Molchanov, in this review, we evaluated the features of etiological factors and immune characteristics of the body on the course and outcomes of pneumonia, taking into account modern scientific knowledge. The current definition of pneumonia is formulated, the issues of the etiology of pneumonia from the perspective of the lung microbiome, the features of the immune response of the macroorganism in viral and bacterial pneumonia, the inconsistency of immune protection and the impact of comorbidity on this

are covered in detail. Understanding the processes that lead to the disruption of the respiratory microbiome, the multiplication of pathobionts, the attachment of multiresistant microorganisms and the reactivity of the macroorganism will contribute to the development of new therapeutic approaches in the treatment of pneumonia.

**Keywords:** pneumonia, respiratory microbiome, etiology of pneumonia, immunology of pneumonia, reactivity of macroorganism

**For citation:** Minakov A.A., Vakhlevskii V.V., Voloshin N.I., Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Tyrenko V.V., Rudakov Yu.V., Vakhlevskaya E.N., Alekhina E.V. Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):141–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-056>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Пневмония была хорошо известна со времен Гиппократ и Аретей, однако относилась к общему заболеванию организма. Выделение в качестве самостоятельного заболевания произошло лишь в XVIII–XIX вв., после внедрения в клиническое обследование больных методов пальпации, перкуссии и аускультации. Многочисленные клинические наблюдения над частым развитием пневмоний после переохлаждения организма позволяли длительное время считать их простудными «поветренными» болезнями. Выделение из мокроты у больных пневмонией А. Вексельбаумом в 1886 г. *Diplococcus pneumonia* (пневмококка) привело к причислению пневмонии в ряд инфекционных заболеваний.

После открытия в 1895 г. рентгеновских лучей стала возможной прижизненная визуализация пневмонии. Обнаружение в 1938 г. вирусов способствовало появлению этиологической классификации пневмоний с акцентом на этиологию возбудителя. Стоит отметить, что эволюция представлений об этиологии пневмонии все еще продолжается. На основе этого представления строится модель терапии заболевания. На определенных этапах терапия пневмонии включала: кровопускание, назначение каломели и сулемы, назначение *cardiac*, после открытия пневмококка – использование специфической антипневмококковой сыворотки, назначение оптохина и хинина. Но ни один из применяемых методов не смог снизить заболеваемость и смертность от пневмоний, а некоторые к тому же обладали сильными токсическими действиями. Отдельным стало внедрение сульфаниламидов и антибиотиков. Однако стоит отметить, что еще Н.С. Молчанов указывал на то, что применение сульфаниламидов и антибиотиков быстро снижает синдром воспалительной интоксикации, но не оказывает значительного влияния на ускорение обратного развития морфологических изменений [1]. Изучение факторов, влияющих на развитие и течение пневмонии, способствовало расширению представлений о болезни, однако и сегодня пневмония остается загадкой по причине возникновения и возможных исходов заболевания.

## ПОНЯТИЙНЫЙ АППАРАТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПНЕВМОНИИ

Пневмония является полиэтиологичной болезнью. Именно поэтому в определении пневмонии неуместно ставить акценты лишь на бактериальных возбудителях.

Во-первых, воспаление определяется структурно-функциональным поражением конкретного органа. Во-вторых, визуализация процессов в легких и тонкости выявления патологии зависят от используемого диагностического метода (например, возможности по визуализации у флюорографии и компьютерной томографии легких значительно отличаются, так же как и возможности конфокальной лазерной эндомикроскопии в сравнении с классической бронхоскопией).

Пневмония – полиэтиологичное заболевание, характеризующееся острым началом, наличием воспаления в респираторных отделах легких любой локализации и объема (сегмент, доля, одно- или двустороннее), эндогенизацией<sup>1</sup> и определенным последовательным клинико-лабораторным течением.

Респираторный отдел легких – это совокупность легочных ацинусов (*acinus pulmonis*), которые являются структурно-функциональной единицей легких, включающих в себя следующие элементы: дыхательную (респираторная) бронхиолу, альвеолярные ходы, альвеолярные мешочки, альвеолы, соединительную ткань (эластические и ретикулярные волокна), дыхательную (респираторная) капиллярную сеть.

Независимо от возможности обнаружения этиологического фактора, выявление воспаления в респираторных отделах легких будет соответствовать диагнозу «пневмония». Помимо клинической картины и данных физикального обследования, ключевым доступным способом визуализации воспаления легочных ацинусов сегодня является лучевой метод. Другими дополнительными способами диагностики могут являться лабораторные методы, оценивающие изменения показателей крови – ткани, способной отражать системный воспалительный ответ организма и активно участвующей в сано-генных реакциях организма.

Для клинициста диагноз «пневмония» является определенным при наличии совокупности клинических признаков, характеризующих процесс воспаления: островозникшей лихорадки в начале заболевания; кашля; физикальных признаков (голосовое дрожание, укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, крепитация/мелкопузырчатые звучные хрипы, положительная бронхофония на стороне воспаления); лейкоцитоза  $> 10 \times 10^9/\text{л}$  или лейкопения  $< 4 \times 10^9/\text{л}$  – и рентгенологических

<sup>1</sup> Потеря связи патологического процесса с действием первоначального этиологического фактора. Проявляется взаимодействием нарушений гомеостаза и расстройств функциональных систем и противодействующих им реакций саногенеза.

признаков воспалительного процесса в легких (очаговый, альвеолярный (паренхиматозный) или интерстициальный тип инфильтрации) [2].

Клинико-лабораторное течение пневмонии всегда зависит от совокупности факторов: вирулентности этиологического агента, реактивности и особенностей иммунитета макроорганизма. Течение воспаления может характеризоваться как благоприятным с полным выздоровлением, так и неблагоприятным с вовлечением дополнительных анатомических структур и органов (плеврит, эмпиема, менингит, миокардит и т. д.) прогрессированием воспалительного процесса до большего объема и формированием осложнений в виде дыхательной недостаточности, абсцесса (гангрены) легкого, остро-го респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности.

## ЭТИОЛОГИЯ ПНЕВМОНИИ

Бронхолегочная система относится к открытой системе, и в связи с постоянным взаимодействием с окружающей средой органы дыхания, в т. ч. и легкие, постоянно «обогащаются» различными, в т. ч. патогенными, микроорганизмами [3]. Благодаря использованию молекулярно-генетических методов догму «здоровые легкие свободны от микроорганизмов» сегодня следует признать окончательно развенчанной. Важно отметить, что обнаружение микроорганизмов в легких является состоявшимся фактом и зависит лишь от технических возможностей. Состав микроорганизмов дыхательных путей различается в норме и при патологии. С точки зрения экологии биота дыхательная система – это последовательность ниш от носовых ходов к легким, в которых «проживают» различные микроорганизмы (табл. 1).

Действующая парадигма о респираторном микробиоме представляется следующим образом:

- нижние дыхательные пути в норме содержат микроорганизмы, отличающиеся от микроорганизмов верхних отделов;
- дыхательные пути пациентов с респираторными заболеваниями содержат микроорганизмы, отличающиеся от таковых у здоровых людей.

Доказано, что верхние дыхательные пути – экологическая ниша для патобионтов: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. aureus*, которые являются фактически резидентными участниками микробиома [4]. Используя только культуральные методы, в 93% случаев у детей до 2 лет в верхних дыхательных путях выявляется хотя бы один из данных микроорганизмов [5].

Сегодня становится понятно, что наличие патобионтов нетождественно причине болезни, как считалось с 1886 г. Ряд исследователей уже переквалифицировали их из группы патогенов в группу факторов риска, а некоторые даже предполагают, что наличие патобионтов обеспечивает устойчивость макроорганизма к приобретению новых патогенных штаммов [5]. Недавние исследования доказали, что состав микробиома нижних дыхательных путей коррелирует с аналогичным составом верхних

● **Таблица 1.** Состав микробиома верхних и нижних дыхательных путей у здорового человека

● **Table 1.** The composition of the microbiome of the upper and lower respiratory tract in a healthy person

Область	Температура области	Характер микробиома	Плотность микробиома, ед.	Особенности
Полость носа	31–34 °C	<i>Corynebacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Proteobacterium</i> , <i>Staphylococcus spp.</i>	10 <sup>3</sup>	Профиль варьирует от сезона года
Носоглотка	31–34 °C	<i>Alloicoccus</i> , <b><i>Corynebacterium</i></b> , <i>Dolosigranulum</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Staphylococcus spp.</i>	10 <sup>3</sup>	Динамичная экосистема с превалированием <b><i>Corynebacterium</i></b>
Ротоглотка	36,5–36,7 °C	<i>H. influenzae</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , <i>Leptotrichia spp.</i> , <i>Neisseria spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i>	10 <sup>5</sup>	Наиболее вариабельная экосистема
Легкие	37–38 °C	<i>Alloicoccus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Dolosigranulum</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , <i>Leptotrichia spp.</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Neisseria spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Proteobacterium</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i>	10 <sup>2</sup>	Значительно коррелирует с аналогичным составом верхних дыхательных путей, особенно ротоглоткой

дыхательных путей, особенно ротоглотки, но отличается лишь более низкой плотностью микроорганизмов (10<sup>5</sup>→10<sup>2</sup> в 1 мл соответственно), увеличиваясь в количестве и снижая разнообразие и равномерность распределения при пневмонии (табл. 1).

Микробиом легких определяется особенностями баланса факторов: 1) местными условиями существования микроорганизмов; 2) миграцией микроорганизмов; 3) элиминацией микроорганизмов; 4) особенностями воспроизводства микроорганизмов; 5) реактивностью макроорганизма; 6) состоянием иммунного статуса макроорганизма.

Стоит отметить, что в настоящее время научные возможности не достигли своего совершенства в этиологической диагностике пневмоний. Несмотря на множество предлагаемых методов верификации (от классической микроскопии до современных молекулярно-генетических – секвенирования) и возможности определения

антител к конкретному патогену, твердого утверждения о роли выявленного этиологического агента в возникновении и течении пневмонии нет.

Мы можем эмпирически на основе клинико-лабораторной картины, подкрепив это весьма ограниченными возможностями этиологической диагностики, предполагать, что именно данный агент явился причиной пневмонии. Однако более чем в половине случаев возбудитель не удается верифицировать [6]. Обнаружение в 1882 г. *K. pneumoniae* и в 1886 г. *S. pneumoniae* явилось лишь своевременным событием [7]. Если бы ученые того времени обладали методами и возможностями обнаружения вирусов, то в медицине внутренних болезней остался бы, по всей вероятности, постулат, что именно вирусы являются возбудителями пневмоний. Но так сложилось, что «фильтрующиеся вирусы» были описаны несколько позже (в 1892 г.), визуализировать их удалось только в конце 1930-х гг., а возможности их обнаружения в живых организмах и в наше время остаются проблемной зоной вирусологической диагностики в реальной клинической практике [8].

Первыми в СССР этиологический компонент в классификацию пневмоний предложили вносить в 1960 г. М.Д. Тушинский и И.А. Кассирский. Наиболее простую и приемлемую этиологическую классификацию пневмоний, которая была принята XV Всесоюзным съездом терапевтов в 1962 г., предложил Н.С. Молчанов (табл. 2).

Интересно отметить, что развитие пульмонологии в СССР опережало международные тенденции. Этиологические рубрики пневмоний в статистической классификации ВОЗ появились лишь спустя 3 года (в 1965 г.), а в руководство вошли только в 1968 г. До этого ВОЗ рекомендовала классифицировать пневмонию лишь по морфологическим принципам [1].

Сегодня, после полувекового изучения возбудителей, этиологическую классификацию пневмоний можно уточнить и дополнить (табл. 3).

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПНЕВМОНИИ И ЧАСТОТА КОИНФЕКЦИИ

До пандемии SARS-CoV-2 на территории России, по данным МЗ и регистра учета пневмоний, заболеваемость в России наблюдалась в пределах 3–4‰, однако, по мнению академика РАН А. Чучалина, реальное число больных пневмониями гораздо выше и может достигать 14–15‰ в зависимости от эпидемической обстановки,

● **Таблица 2.** Классификация острых пневмоний Н.С. Молчанова  
● **Table 2.** Classification of acute pneumonia by N.S. Molchanov

По этиологии	По клинико-морфологическим признакам	По течению
<ul style="list-style-type: none"> <li>Бактериальные.</li> <li>Вирусные и Ку-рикеттсиозные</li> <li>Обусловленные химическими и физическими раздражениями</li> <li>Смешанные</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Паренхиматозная:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Крупозная</li> <li>– Очаговая</li> </ul> </li> <li>Интерстициальная</li> <li>Смешанная</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Остротекущая</li> <li>Затяжная</li> </ul>

● **Таблица 3.** Современная этиологическая классификация пневмоний

● **Table 3.** Modern etiological classification of pneumonia

По этиологии	Возбудители
<b>1. Вирусные</b>	
А. Пневмотропные вирусы	Вирусы гриппа А (H5N1, H1N1) или В; Респираторно-синцициальный вирус (RSV); Риновирусы виды А, В, С (HRVs); Вирусы парагриппа (PIV) 1, 2 и 3-го типа; Аденовирусы (Adenoviridae) (серотипы 3, 7 и 14); Метапневмовирус (HMPV); Коронавирусы (MERS, SARS, SARS-CoV-2).
Б. Провоцирующие вирусы	Бокавирусы (Human bocavirus); Вирус простого герпеса (HSV); Вирус ветряной оспы (HHV-3); Вирус кори (Measles virus); Цитомегаловирусы (CMV); Хантавирус (Hantaviridae); Коронавирусы (HCoV): 229E, OC43, NL63, HKU1; Энтеровирус (Enterovirus)
<b>2. Бактериальные</b>	
А. Антибиотик-чувствительные возбудители	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>H. influenzae</i> ; Метициллин-чувствительные штаммы <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA); <i>Legionella pneumophila</i>
Б. Полирезистентные возбудители (% резистентных штаммов)	<i>Enterobacterales</i> (45–85%): • <i>K. pneumoniae</i> , • <i>E. coli</i> ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (40–65%); <i>Acinetobacter baumannii</i> (52–98%); Метициллин-резистентные штаммы <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (25–70%); <i>Enterococcus faecium</i> (2–8%); <i>Enterococcus faecalis</i> (2–4%)
<b>3. Внутриклеточные микроорганизмы (возбудители атипичной пневмонии)</b>	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (агент Итона); <i>Chlamydia pneumoniae</i> ; <i>Coxiella burnetii</i> ; <i>Chlamydia psittaci</i> ; <i>Rickettsia</i> ; <i>Francisella tularensis</i>
<b>4. Грибковые (структура микозов, %)</b>	
	<i>Candida spp.</i> : • <i>C. albicans</i> (42–48%), • <i>C. glabrata</i> (14–24%), • <i>C. parapsilosis</i> (2–17%), • <i>C. tropicalis</i> (5–15%), • <i>C. krusei</i> (5–16%); <i>Aspergillus spp.</i> : • <i>A. fumigatus</i> (50–70%), • <i>A. flavus</i> (10–20%), • <i>A. niger</i> (10–20%); <i>Pneumocystis jirovecii</i> (при ВИЧ-инфекции)
<b>5. Паразитарные</b>	
	<i>Paragonimus westermani</i> ( <i>P. ringeri</i> ); <i>Echinococcus</i> ; <i>Taenia solium</i> ; <i>Ascaris lumbricoides</i> ; <i>Strongyloides stercoralis</i> ; <i>Ancylostoma duodenale</i> ; <i>Necator americanus</i> ; <i>Trichinella spiralis</i> ; <i>Strongyloides stercoralis</i>

региона проживания, социальных факторов и др. Это мнение было подтверждено реальными событиями в период настоящей пандемии, когда заболеваемость пневмониями в РФ выросла в 28 раз в 2021 г.

В допандемический период наиболее высокая заболеваемость отмечена в Северо-Западном и Сибирском федеральных округах (3,69 и 4,18‰ соответственно), наименьшая – в Центральном федеральном округе (3,07‰). При этом в отдельных группах и категориях населения она существенно варьировала: в старших возрастных группах – 25–44%, среди военнослужащих по призыву – 29,6‰.

Частота выявления предполагаемого возбудителя имеет довольно широкие границы, что не позволяет утверждать об истинном влиянии того или иного микроорганизма на факт заболевания. По данным российских авторов, с помощью методов этиологической диагностики удалось выделить: *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* – от 3 до 20% случаев (в ряде данных до 40%), *Staphylococcus aureus* – от 3 до 10%, *H. influenzae* – около 6%, *Legionella spp.* – от 2 до 8%, *Chlamydia psittaci* – от 3 до 6%. Принято считать, что на долю пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*, приходится от 60 до 90% случаев [9].

В общей структуре внутрибольничных инфекций нозокомиальные пневмонии составляют от 9 до 28%, а по уровню летальности занимают первое место [10]. Этиология пневмонии в данном случае варьирует в зависимости от профиля отделения и микробиологических особенностей стационара. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), заболеваемость пневмониями составляет от 30 до 200% с очень высокой летальностью – от 25 до 70% в отделении интенсивной терапии (ОИТ). При этом риск развития пневмонии возрастает на 1% каждые три дня ИВЛ [11].

Широкое использование этиологической классификации в практической медицине России сегодня недоступно в силу неразвитой диагностической базы. Именно поэтому возможные возбудители пневмонии просто не выявляются, а лечение основывается на эмпирических принципах в зависимости от предполагаемого возбудителя. В период пандемии COVID-19 широко внедрился метод ПЦР-диагностики только SARS-CoV-2 и практически не выполнялись исследования других возбудителей, которые могли составлять конкурирующую и отягощающую коинфекцию.

Обнаружение вирусов в верхних дыхательных путях сегодня не означает, что вирус является причиной пневмонии: присутствие респираторных вирусов может указывать на обсеменение верхних дыхательных путей отдельно от причины пневмонии, так же как и длительное выделение вируса, периодически наблюдаемое у лиц с ослабленным иммунитетом [12].

В 2005 г. стало известно, что американские исследователи смогли реконструировать и восстановить вирус испанки после полного секвенирования его генома [13]. Как оказалось, возбудителем хорошо задокументированной пандемии 1918–1920-х гг. явился вирус

гриппа А ( $H_1N_1$ ). Однако врачи того времени, работающие в период пандемии, при исследовании материалов всегда выявляли бактериальную флору (*H. influenzae* и *S. pneumoniae*) [14]. Оказывалось, что 95% летальных исходов сопровождалось наличием бактериальных патогенов.

Во время пандемии гриппа 2009 г. в большинстве случаев причинами смерти были вторичные бактериальные пневмонии. Американские исследователи выявили ассоциацию летальных исходов с бактериальными инфекциями, 46% из которых были вызваны *S. pneumoniae*, 9% – *S. aureus* и 1% – *H. influenzae*. Тяжесть заболевания коррелировала с выделением *S. pneumoniae* [15]. В исследовании A.G. Randolph et al. 838 детей в США показано, что в течение 72 ч после госпитализации в ОИТ у 33% детей развивалась бактериальная суперинфекция. При этом 48% выделенных патогенов относились к MRSA, 5,5% – к *S. pneumoniae* и 5% – к *H. influenzae* [16].

По какой-то причине было принято считать, что присоединение бактериальной флоры является редким для COVID-19, как и выявление бактериальных возбудителей из исследуемого материала от таких больных. Диагностику присоединения бактериальной инфекции при COVID-19 рекомендовалось осуществлять в основном по уровню прокальцитонина (ПКТ) [17] – прогормону кальцитонина, синтезируемому С-клетками щитовидной железы, а при наличии бактериальных токсинов – нейроэндокринными клетками печени, почек, легких, мышечной ткани и адипоцитами. Только следует отметить, что при наличии вирусной инфекции экспрессия ПКТ отсутствует или будет подавлена [18].

Начиная с 10-й версии временных методических рекомендаций по лечению COVID-19 (от 08.02.2021 г.) авторы, ссылаясь на результаты метаанализа от апреля 2020 г. [19], отмечают, что частота бактериальной коинфекции составляет 3,5% на момент обращения за медицинской помощью, а в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями не превышает 6,9%. И действительно, уже в самом начале пандемии (май 2020 г.) британские ученые L. Lansbury et al. опубликовали метаанализ, в котором указывалось, что только 7% пациентов с COVID-19 в общих отделениях и 14% в ОИТ имели бактериальную коинфекцию, а наиболее распространенными бактериями были *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae* [20]. Но уже в апреле 2021 г. этот же коллектив авторов публикует результаты ретроспективного когортного исследования взрослых с COVID-19, поступивших в ОИТ до 18 мая 2020 г., где у 32,7% пациентов выявлены клинически значимые бактериальные возбудители. При этом отмечено, что доля обнаруженных патогенов увеличивалась с продолжительностью пребывания в ОИТ [21].

Иранские коллеги через 6 мес. после объявления пандемии опубликовали исследование, согласно которому у пациентов с COVID-19, находящихся в ОИТ, в 100% случаев обнаруживается бактериальная коинфекция, включая устойчивые к антибиотикам штаммы *Acinetobacter baumannii* [22].

И сегодня все больше и больше появляется интересных публикаций, характеризующих частоту коинфекции в период провозглашенной пандемии COVID-19. У пациентов с COVID-19 и пневмонией более чем в 1/3 случаев выявлялась бактериальная флора при использовании всего лишь культуральных методов. В 53,3% случаев были выявлены бактерии в эндотрахеальном аспирате, в 17,88% случаев – при исследовании крови на стерильность. Были выявлены как типичные возбудители (*S. pneumoniae*, *MSSA*), так и внутрибольничные (*Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium striatum*) [23].

Исследование Е. Максимовой и соавт. по результатам культуральных методов 230 образцов мокроты в 206 (90%) случаях и 260 образцов аутопсийного материала легких в 252 (97%) случаях выявило рост микрофлоры. Так, в мокроте у пациентов с COVID-19 выявлялись грамположительные микроорганизмы (50,5%), микроорганизмы из группы *Enterobacteriales* (9,6%), неферментирующие грамотрицательные бактерии (9,3%), прочие грамотрицательные бактерии (1,8%), грибы (28,8%). При этом микрофлора из аутопсийного материала от пациентов с COVID-19 имела достоверное различие с результатами из мокроты. В аутопсийном материале легких у пациентов с COVID-19 грамположительные бактерии выявлялись в 1,5 раза реже (34,4%), а микроорганизмы из группы *Enterobacteriales* – в 2,3 раза чаще (21,6%), неферментирующие грамотрицательные бактерии – в 2,5 раза чаще (23,7%), дрожжеподобные грибы – в 1,8 раза реже (15,8%). Приоритетными патогенами пневмонии у больных COVID-19 с доминированием грамотрицательной микрофлоры явились *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, а также определялись несколько реже *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, грибы рода *Candida* [24].

В экспериментах на животных и в клинических исследованиях четко показано, что чаще всего триггерами колонизации респираторного тракта патогенной бактериальной флорой служат вирусы [25]. Первичное заражение мышей сублетальными дозами бактерий с последующим заражением сублетальной дозой вируса гриппа не приводило к бактериальной пневмонии, в то время как обратная последовательность заражения вызывала пневмонию с летальным исходом [26].

Отмечено, что при вирусных инфекциях бактериальная флора присоединяется и развивается от 4–7 до 6–14 сут. от первичного вирусного инфицирования [27, 28].

Сегодня сохраняется научная неясность взаимодействия между вирусами и бактериальной флорой и влиянием коинфекции на исход пневмонии, однако отмечена наиболее часто встречаемая ассоциация вирусов и вторичной инфекции (табл. 4).

Доказано, что у детей наиболее частой причиной возникновения пневмонии, независимо от типа предшествующего вируса, является микоплазменная инфекция (*Mycoplasma pneumoniae*) [29].

Несмотря на широкое внедрение сезонных вакцин, противовирусных препаратов и антибиотиков, проблема бактериальных осложнений вирусных инфекций

● **Таблица 4.** Вирус-ассоциированные микроорганизмы  
● **Table 4.** Virus-associated microorganisms

Вирус	Ассоциируемая микрофлора
Вирусы гриппа	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>N. meningitidis</i>
RSV	<i>S. pneumoniae</i>
Adenoviridae	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
HRVs	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
PIV	<i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
HMPV	<i>S. pneumoniae</i>
SARS-CoV-2	<i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , грибы рода <i>Candida</i>

не потеряла актуальности, а рост заболеваемости пневмониями это подтверждает. Исследования, проведенные в различных регионах мира, при общности выводов о связи вирусных и бактериальных инфекций могут различаться, поскольку климатические условия и генетические особенности населения могут существенно влиять на распространенность того или иного вирусного и бактериального возбудителя. Однако постулат опытных врачей прошлого века, что «бактерия въезжает в легкие верхом на вирусе», пока остается незыблемым, так же как и остроумное высказывание знаменитого французского врача Louis Cruveilhier, изучавшего в 1919 г. взаимодействие вируса гриппа и условно-патогенных бактерий: «Если вирус выносит приговор пациенту, то бактерии приводят его в исполнение» [30].

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОНИЙ

У здорового человека в верхних дыхательных путях клетки иммунной системы не обнаруживаются или выявляются единичные макрофаги, лимфоциты и сегментоядерные нейтрофилы. В перибронхиальной соединительной ткани содержатся скопления лимфоцитов, формирующих лимфоидные образования, а в респираторном отделе присутствуют макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и лимфоциты.

В ранние сроки пневмонии (3–4-е сут.) активизируются компоненты врожденного иммунитета – в респираторном отделе отмечается увеличение количества макрофагов, Т-цитотоксических лимфоцитов, Т-лимфоцитов – клеток памяти и натуральных киллеров (НК-клеток). Цитотоксические Т-лимфоциты участвуют преимущественно в элиминации вирусов и внутриклеточных микроорганизмов. Выявление большого количества цитотоксических Т-лимфоцитов в легких свидетельствует о наличии вирусной (внутриклеточной) инфекции [31]. Макрофаги обеспечивают ранний опсонин-зависимый фагоцитоз внутриклеточных микроорганизмов и бактерий с их последующим уничтожением и привлечением сегментоядерных лейкоцитов, которые осуществляют последующий фагоцитоз. При этом макрофаги и сегментоядерные нейтрофилы выделяют цитокины,

осуществляющие активацию остальных элементов иммунной системы легких [32]. В уничтожении бактерий также участвует оксид азота, активные компоненты кислорода, гидролазы и ферменты [33].

На 10–14-е сут. течения пневмонии активируются компоненты специфической иммунной системы легких, отвечающие за выработку антител – в респираторном отделе обнаруживаются скопления В-лимфоцитов и плазматических клеток. В условиях пневмонии миграция лимфоцитов в легкие опосредована молекулами адгезии и хемокинами. Истощение лимфатических фолликулов при пневмониях является признаком недостаточности иммунной системы легких, что, вероятно, определяет более тяжелое течение болезни. Особенностью пневмонии тяжелого течения является значительное снижение содержания лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах [10].

Таким образом, если в процессе жизнедеятельности макроорганизма произошло нарушение баланса микробиома дыхательных путей и компонентам врожденного иммунитета не удалось своевременно элиминировать попавший в респираторный отдел чужеродный агент, вызывающий воспаление, формируется острый процесс, называемый пневмонией. Развитие пневмонии будет характеризоваться стадийной активацией компонентов врожденного и адаптивного иммунитета, выраженного во всех компартментах легких.

Задействованные иммунные компоненты организма имеют особенности в зависимости от вида чужеродного агента (табл. 5).

● **Таблица 5.** Сравнительная характеристика противовирусного и противобактериального иммунного ответа

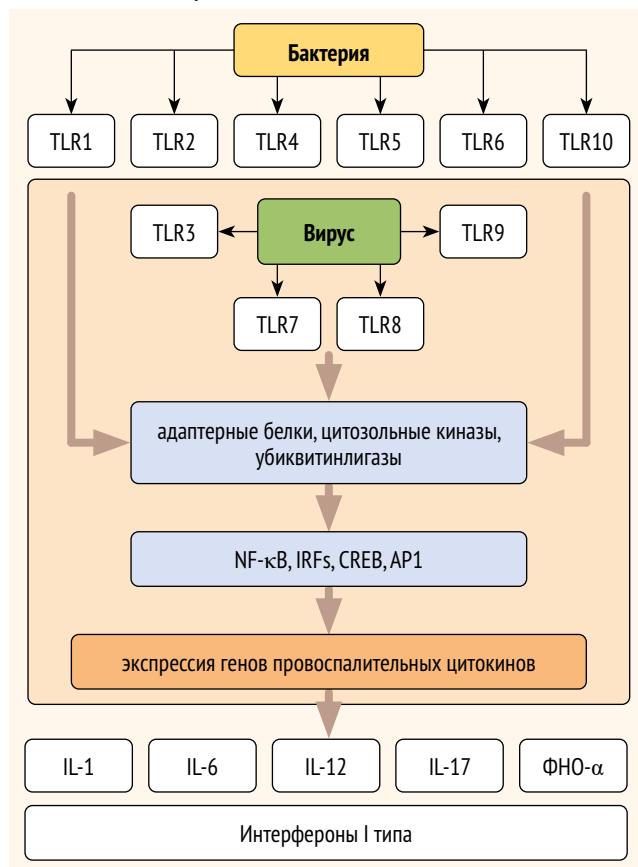
● **Table 5.** Comparative characteristics of antiviral and antibacterial immune response

Вирусы	Бактерии
Клетки врожденного иммунитета	
Макрофаги. Дендритные клетки. ILC 1. NK-клетки	Макрофаги. Дендритные клетки. ILC 2. Нейтрофильные гранулоциты
Клетки адаптивного (приобретенного) иммунитета	
Цитотоксические Т-лимфоциты. Субпопуляция Th 1-го типа. B2-лимфоциты	Субпопуляция Th 2-го типа. Субпопуляция Th 17-го типа. B1- и B2-лимфоциты
Рецепторы	
TLR3, TLR7, TLR8, TLR9	TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10
Цитокины	
IL-1, IL-6, IL-12, ФНО- $\alpha$ , интерфероны 1-го и 2-го типа	IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, ФНО- $\alpha$ , интерфероны 1-го типа
Факторы неспецифической защиты	
Белки с ферментативной активностью: дефенсины, каталицидины, лизоцим слюны, гистатины, фосфолипаза A2, лектины, система комплемента. Белки-опсоныны: муцины слизи, система комплемента, СРБ, легочный сурфактант, секреторный IgA	

Любой чужеродный агент, попав в легкие, взаимодействует с сенсорными клетками врожденной иммунной системы за счет распознавания консервативных участков молекул антигена (PAMPs – Pathogen-associated molecular patterns) Toll-подобными рецепторами (TLR – Toll-like receptors). Основными клетками, имеющими данные рецепторы, являются макрофаги и дендритные клетки. Активация макрофагов различными бактериальными или вирусными антигенами зависит лишь от репертуара задействованных рецепторов, которые условно разделяют на два класса по отношению к цитоплазматической мембране. Расположенные на клеточной мембране рецепторы (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10) направлены на распознавание бактериальных липидов, липопротеинов, гликопротеинов и протеинов. В противоположность им рецепторы TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 локализованы внутри клетки и отвечают за распознавание вирусных и внутриклеточных бактериальных антигенов [34]. При этом, независимо от активации определенных видов рецепторов, дальнейшие механизмы иммунного ответа, происходящие в клетках врожденного иммунитета, протекают стереотипно (рис. 1). Эта стереотипность процессов объясняется тем, что активируются адаптерные белки, ассоциированные с TIR-доменом: MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88), TIRAP (Toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein),

● **Рисунок 1.** Механизмы иммунного ответа в клетках врожденного иммунитета

● **Figure 1.** Mechanisms of the immune response in cells of innate immunity



TRIF (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$ ), TRAM (TIR-domain-containing adaptor molecule 1) [35, 36]. Стимуляция различных комбинаций Toll-подобных рецепторов приводит к активизации различных цитозольных киназ (IRAK4, IRAK1, IRAK2, TBK1, IKK $\epsilon$ ) и убиквитинлигаз (TRAF6, Pellino-1). В конечном итоге это приводит к стимуляции таких факторов транскрипции, как NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), IRFs (Interferon-Regulatory Factors), CREB (Cyclic AMP-Responsive Element-Binding protein), AP1 (Activating Protein 1) [37–40].

Итогом активации внутриклеточных мессенджеров является экспрессия генов провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-12, IL-17) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в макрофагах [41, 42], интерферонов (ИФН) I типа в плазмоцитоидных дендритных клетках [43]. Данные механизмы направлены на развитие воспалительного процесса как защитной функции макроорганизма на вторжение чужеродного агента.

Целью острого воспалительного ответа является ограничение очага воспаления, привлечение иммунокомпетентных клеток, гуморальных факторов защиты и элиминация антигена. Как видно из вышеизложенного, общими цитокинами, поддерживающими воспалительную реакцию независимо от возбудителя, являются IL-1, IL-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН I типа. Продуктируемый макрофагами IL-12 отвечает за активацию NK-клеток и дифференцировку Т-лимфоцитов – хелперов 1-го типа (Th1), которые синтезируют ИФН- $\gamma$  [44], что в конечном итоге приводит к активации защитных функции от внутриклеточных микроорганизмов. Продукция такого цитокина, как IL-17, приводит к миграции в очаг воспаления нейтрофильных гранулоцитов и направлена главным образом против внеклеточных бактерий и грибов [45]. Такая особенность в наборе продуцируемых цитокинов, вероятнее всего, возможна при взаимодействии с внутриклеточными TLR для продукции IL-12 и внеклеточными – для IL-17.

При нормальной работе врожденной иммунной системы после уничтожения вероятных возбудителей и прекращения действия антигенов на TLR в антигенпрезентирующих клетках (макрофагах и дендритных клетках) запускается генетическая программа на подавление воспаления. Одним из таких механизмов является переход макрофагов из M1-провоспалительного в M2-противовоспалительный фенотип с синтезом противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta) [46]. Основной функцией IL-10 является подавление провоспалительной активности M1-макрофагов, обильно экспрессирующих IL-10R [47]. Таким образом, большинство инфекционных процессов заканчивается на доиммунных этапах с привлечением только клеток и гуморальных факторов врожденной иммунной системы.

Механизмы врожденного иммунитета не всегда могут сдержать развитие инфекции. В таких случаях запускается адаптивный иммунный ответ. В отличие от врожденного иммунитета, реализуемого клетками независимо от контакта с патогенными микроорганизмами, адаптивный иммунный ответ развивается только в ответ на контакт

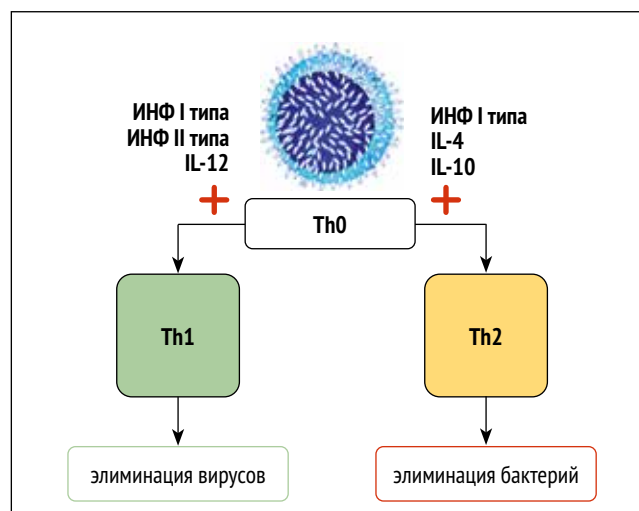
с конкретным антигеном. Затем выбирается направление дальнейшего развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному пути через индукцию дифференцировки разновидностей Т-лимфоцитов – хелперов (Th1, Th2, Th17 и др.) [48]. Для развития клеточно-опосредованных иммунных реакций (рис. 2) по Th1-типу, направленных на элиминацию внутриклеточных микроорганизмов, необходимым условием является преобладание таких цитокинов, как ИФН I и II типов (ИФН- $\gamma$ ) и IL-12 [49], в то время как для дифференцировки наивных Т-хелперов в Th2, участвующих в борьбе с внеклеточными бактериями посредством синтеза антител, необходимы ИФН I типа, IL-4 и IL-10 [50].

Таким образом, активация адаптивной иммунной системы практически невозможна без активации врожденной иммунной системы. Кроме того, вирусы имеют более высокую репликативную активность, чем бактерии, и по этой причине клеточно-опосредованные реакции, направленные на защиту от внутриклеточных микроорганизмов, развиваются в первые минуты с момента попадания чужеродного агента в организм, а выработка антител как главного фактора защиты организма от внеклеточных микроорганизмов занимает в среднем 5–7 дней.

## НЕОБСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

В результате эволюции вирусы и микроорганизмы приобрели способность обходить защитные механизмы иммунной системы человека. Одним из таких механизмов является блокада различных внутриклеточных мессенджеров на пути от TLR до интерфероновых генов. Наиболее яркими примерами этого действия является блокада RIG-1 – вирусами гриппа; MAVS – RSV-вирусами, MERS; TRAF3 – коронавирусами; TBK1 – вирусом герпеса, MERS; IFR7 – цитомегаловирусами, вирусами Эпштейна – Барра. Второй механизм – это блокирование рецепторов ИФН либо блокирование пути JAK-STAT (Signal Transducers

- **Рисунок 2.** Клеточно-опосредованная дифференцировка нативных Т-лимфоцитов
- **Figure 2.** Cell-mediated differentiation of native T-lymphocytes





and Activators of Transcription). Данным способом обладают: вирус гриппа, RSV-вирусы, метапневмовирусы. Третий механизм – продукция вирусами аналогов цитокинов и хемокинов человека. Этим обладают цитомегаловирусы и вирусы Эпштейна – Барра, которые вырабатывают IL-10-подобную субстанцию, имитирующую эффекты данного цитокина в организме хозяина [51].

При бактериальных инфекциях не так важны механизмы блокирования интерферонного ответа, как важно само влияние и длительность интерферонемии. В отношении таких возбудителей, как *S. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, ИФН I типа обладают протективными свойствами. В то же время повышенная продукция ИФН I типа при *Listeria monocytogenes* и *Mycobacterium tuberculosis* сопровождается снижением функции клеток врожденного иммунитета и приводит к более тяжелому течению инфекции за счет увеличения синтеза иммуносупрессивного IL-10 [52].

Иные механизмы персистенции бактерий в организме связаны с действием бактериальных токсинов. В качестве примера можно привести пневмолизин *S. pneumoniae*, который связывается с MRC-1 (Mannose receptor C-type 1) на дендритных клетках и альвеолярных макрофагах, что препятствует слиянию пневмококков в покрытых MRC-1 вакуолях с кислыми лизосомами макрофагов. Это помогает *S. pneumoniae* внутриклеточно персистировать в дендритных клетках и макрофагах, использует их для своего распространения [53].

Таким образом, механизмы, блокирующие эффекты клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета, приводят к несвоевременной воспалительной реакции, персистенции микроорганизмов в макрофагах и альтерации большого количества органов и тканей. Создаются благоприятные условия для нарушения микробиома легких и размножения патобионтов, которые колонизируют верхние и нижние дыхательные пути. В нормальных условиях продукты жизнедеятельности бактерий представляют собой толерогены, но в результате подавления вирусами фагоцитоза происходит неконтролируемый рост бактериальных колоний и увеличение продуктов их жизнедеятельности, которые из толерогенов преобразуются в токсины, обладающие определенными антигенными свойствами. При этом тяжелые пневмонии формируются чаще при попадании в респираторный тракт уже заведомо патогенных и полирезистентных микроорганизмов, а также грибов.

## КОМОРБИДНОСТЬ И ИММУННЫЙ СТАТУС

Наличие соматических заболеваний всегда сопутствует изменению иммунного статуса макроорганизма. Воспаление у пациента с метаболическими нарушениями, ожирением, коморбидностью будет иметь особенности. Поэтому стоит говорить не столько о влиянии коморбидности на болезнь – пневмонию, сколько об особенностях воспаления у коморбидного пациента. Ожирению всегда соответствует гипертрофия адипоцитов, гипоксия, повышенная гибель клеток. Дисфункция жировой ткани

способствует формированию микроокружения, в котором адипоциты начинают секретировать провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , IL-6, IL-8) и хемокины (MCP-1 и др.), которые способствуют повышенному проникновению циркулирующих моноцитов и других иммунных клеток в жировую ткань [54]. У людей с ожирением выявлена иммуносупрессия Т- и В-лимфоцитов, что предполагает повышенную восприимчивость к вирусным заболеваниям [28]. Также ожирение непосредственно коррелирует с уровнем адипина – фактором комплемента D, необходимого для нормального функционирования альтернативного пути активации системы комплемента [55].

Сегодня доказано, что атеросклероз ассоциирован с высоким уровнем таких цитокинов, как IL-6 и ФНО- $\alpha$ , а также проатерогенным IL-1 $\beta$ . IL-6 является биомаркером воспаления кровеносных сосудов и важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, играя ключевую роль в воспалительной реакции и атеросклерозе [56]. Отмечено, что с IL-1 $\beta$  связан высокий риск прогрессирования атеросклероза, а недостаток IL-1 $\beta$  снижал развитие атеросклероза [57].

Цитокины IL-6 и IL-1 $\beta$  стимулируют в паравентрикулярном ядре гипоталамуса секрецию кортикотропин-рилизинг фактора, который в свою очередь повышает продукцию адренкортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. АКТГ инициирует выброс из клеток коры надпочечников в кровь глюкокортикостероидных гормонов, что в конечном итоге приводит к ингибированию экспрессии в клетках генов интерлейкинов. Также глюкокортикостероиды (ГКС) приводят к изменению баланса Th1- и Th2-субпопуляций лимфоцитов в сторону преобладания Th2-клеток, что способствует более выраженному гуморальному ответу [58].

Данные изменения приводят к увеличению продукции противовоспалительного цитокина IL-10, который, как уже было сказано, является мощным ингибитором макрофагов [59], что в конечном итоге приводит к угнетению синтеза ИФН. В свою очередь, макрофаги из дирижеров иммунного ответа переходят в роль троянского коня и способствуют распространению вируса по организму. Стоит отметить, что к макрофагам также относятся гистиоциты соединительной ткани, купферовские клетки печени, макрофаги селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, брюшной полости, остеокласты, клетки микроглии нервной системы [60]. Распространение вируса по органам и системам приводит к альтерации большого количества тканей.

Таким образом, гиперинтерферонемия, в т. ч. и за счет ИФН II типа – мощного активатора макрофагов [61], в начале заболевания является залогом лучшего прогноза заболевания и фактором снижения риска тяжелого течения инфекционного процесса.

Как видно из вышеописанных особенностей иммунной системы, главными цитокинами являются IL-10 – супрессор макрофагов и ИФН – активаторы макрофагов. Здесь особенностью является своевременность и соразмерность выработки данных цитокинов в различные

фазы инфекционного процесса. Но как особенности самих возбудителей, так и коморбидность приводит к инверсии иммунного ответа, что в конечном итоге способствует длительной персистенции возбудителя и более тяжелому течению пневмонии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы фармакологической коррекции иммунореактивности макроорганизма начали обсуждаться в середине XX в. Приоритетная идея назначения системных ГКС при пневмониях принадлежит И.А. Кассирскому и И.Б. Лихциеру и основана на цели «воздействия на реактивность макроорганизма». Выбор данной группы препаратов был отнюдь не эмпирическим, а как результат изучения функциональных нарушений коры надпочечников при острых пневмониях [62].

В последующем И.А. Кассирский и Н.С. Молчанов пришли к выводу, что назначение ГКС-терапии оправданно только при затяжном течении пневмонии и при развитии первичной интерстициальной пневмонии [1, 62]. В этой связи можно констатировать, что спустя десятилетия мы вновь можем наблюдать положительные эффекты ГКС-терапии в лечении интерстициальных пневмоний, диагностированных у больных в период пандемии COVID-19 [63]. Как показала практика, применение ГКС оправданно (коронавирусная пневмония, осложнения пневмонии в виде инфекционно-токсического шока или ОРДС) и, наоборот, весьма чревато серьезными последствиями при лечении банальной внебольничной или госпитальной пневмонии.

Так, бездумное применение клиницистами системных ГКС, обладающих уже доказанными иммуносупрессивными свойствами, без учета стадии инфекционного процесса может привести к более тяжелому течению пневмонии, поскольку ГКС в начале заболевания будут подавлять клетки врожденной иммунной системы и физиологическое интерференообразование. В то же время, как доказали в своих исследованиях А. Чугунов и соавт., назначение невысоких доз ГКС у пациентов с COVID-19 на 7–8-е сут. заболевания в дополнение к проводимой терапии будет снижать гиперцитокинемию, а также увеличивать концентрацию IgG к S-белку SARS-CoV-2 [64, 65].

Лечение пневмонии должно основываться на современных концепциях медицины с обязательным учетом знаний и научных достижений прошлого. Для подбора индивидуальных схем лечения необходимо выполнение этиологической диагностики с определением чувствительности к этиотропным препаратам. Сегодня абсолютно не оценивается иммунный статус пациентов, роль которого в наибольшей степени будет влиять на исходы выздоровления. В арсенале современной фармакотерапии имеется достаточный набор препаратов с доказанной иммуномодулирующей активностью. По нашему мнению, их применение под контролем ключевых показателей иммунной системы является весьма перспективной задачей для новых научных исследований с позиций доказательной медицины.



Поступила / Received 08.02.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2023  
Принята в печать / Accepted 01.03.2023

## Список литературы / References

1. Молчанов Н.С. *Клиника и лечение острых пневмоний*. Л.; 1971. 295 с. Molchanov N.S. *Clinic and treatment of acute pneumonia*. Leningrad; 1971. 295 p. (In Russ.)
2. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А. и др. *Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. 126 с. Режим доступа: <https://www.antibiotic.ru/files/306/kr654.pdf>. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaitsev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A. et al. *Clinical recommendations: community-acquired pneumonia in adults*. Moscow; 2021. 126 p. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotic.ru/files/306/kr654.pdf>.
3. Стома И.О. *Микробиом в медицине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 320 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5844-0-MIM-2020-1-320>. Stoma I.O. *The Microbiome in Medicine*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 320 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/9704-5844-0-MIM-2020-1-320>.
4. Bos L.D.J., Rylance J., Gordon S.B. The lung bacterial microbiome in community-acquired and nosocomial pneumonia. In: Cox M.J., Ege M.J., von Mutius E. (eds.). *The Lung Microbiome (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society; 2019, pp. 188–194. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10016418>.
5. Стома И.О. *Микробиом дыхательных путей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 104 с. Stoma I.O. *Microbiome of the respiratory tract*. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 104 p. (In Russ.)
6. Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Пащенко М.Б., Рудаков Ю.В., Богомолов А.В. и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2021;(16):60–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>. Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Kryukov E.V., Patsenko M.B., Rudakov Yu.V., Bogomolov A.V. et al. Viral pneumonia: a new look at an old problem (review). *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):60–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>.
7. Austrian R. The Gram stain and the etiology of lobar pneumonia, an historical note. *Bacterial Rev*. 1960;24(3):261–265. <https://doi.org/10.1128/br.24.3.261-265.1960>.
8. Тяпкина Д.А., Бородай А.А., Тяпаева А.Р., Семенова О.Н., Наумова Е.А. Лабораторно-инструментальная диагностика вирусных пневмоний (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021;17(1):13–18. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2021/1/13>. Tyapkina D.A., Boroday A.A., Tyapayeva A.R., Semenova O.N., Naumova E.A. Laboratory and instrumental diagnostics of viral pneumonia (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021;17(1):13–18. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2021/1/13>.
9. Яковенко О.Н., Кравченко Н.А. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;125(2):8–11. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-epidemiologii-vnebolnichnyh-pnevmoniy>. Yakovenko O.N., Kravchenko N.A. Epidemiology features of community-acquired pneumonia. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014;125(2):8–11. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-epidemiologii-vnebolnichnyh-pnevmoniy>.
10. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н. *Нозокомиальная пневмония. Избранные вопросы диагностики и лечения*. М.: Креативная экономика; 2019. 238 с. <https://doi.org/10.18334/9785912922930>. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N. *Nosocomial pneumonia. Selected issues in diagnosis and treatment*. Moscow: Kreativnaya ekonomika; 2019; 238 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.18334/9785912922930>.
11. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Яковлев С.В. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. *Пульмонология*. 2005;(3):13–36. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-3-13-36>. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Strachunsky L.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Yakovlev S.V. et al. Nosocomial pneumonia in adults: practical recommendations on diagnosis, treatment and prevention. Medical supplementation. *Pulmonologiya*. 2005;(3):13–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-3-13-36>.

12. Hong H.L., Hong S.B., Ko G.B., Huh J.W., Sung H., Do K.H. et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095865>.
13. Dandachi D., Rodriguez-Barradas M.C. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med*. 2018;66(6):957–965. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000712>.
14. Глинчиков В.И. *Клиника испанской болезни (из лекций, читаемых студентам Военно-медицинской академии и Государственного института медицинских знаний в 1919–1920 гг.)*. М., Петроград: Государственное издательство; 1922. 78 с.  
Glinchikov V.I. *Clinic of Spanish disease (From lectures given to students of the Military Medical Academy and the State Institute of Medical Knowledge in 1919–1920)*. Moscow, Petrograd: Gosudarstvennoe izdatelstvo; 1922. 78 p. (In Russ.)
15. Palacios G., Hornig M., Cisterna D., Savji N., Bussetti A.V., Kapoor V. et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS ONE*. 2009;4(12):e8540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008540>.
16. Randolph A.G., Vaughn F., Sullivan R., Rubinson L., Thompson B.T., Yoon G. et al. Critically ill children during the 2009–2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1450–1458. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0774>.
17. Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 17)*. М.; 2022. 260 с. Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_347896/?ysclid=ldh4z9qlmc823781520](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/?ysclid=ldh4z9qlmc823781520).  
Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alexeyeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary methodological recommendations: prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) (version 17)*. Moscow; 2022. 260 p. (In Russ.) Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_347896/?ysclid=ldh4z9qlmc823781520](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/?ysclid=ldh4z9qlmc823781520).
18. Linscheid P., Seboek D., Nylen E.S., Langer I., Schlatter M., Becker K.L. et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003;144(12):5578–5584. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0854>.
19. Rodriguez-Morales A., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E., Villamizar-Pena R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:1016–1023. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.
20. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.
21. Baskaran V., Lawrence H., Lansbury L.E., Webb K., Safavi S., Zainuddin N.I., Huq T. et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol*. 2021;70(4):001350. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001350>.
22. Sharifipour E., Shams S., Esmkhani M., Khodadadi J., Fotouhi-Ardakani R., Koohpaei A. et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):646. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>.
23. Розанова С.М., Кырф М.В., Перевалова Е.Ю., Шевелева Л.В., Оленькова О.М., Бейкин Я.Б. Вторичная бактериальная пневмония у пациентов с COVID19: распространение и этиология. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(1):34–35. Режим доступа: <https://www.antibiotic.ru/files/413/xxiii-makmah-tezisy.pdf>.  
Rozanova S.M., Korf M.V., Perevalova E.Yu., Sheveleva L.V., Oleinikova O.M., Beikin Ya.B. Secondary bacterial pneumonia in patients with COVID19: distribution and etiology. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2021;23(1):34–35. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotic.ru/files/413/xxiii-makmah-tezisy.pdf>.
24. Максимова Е.А., Козлов А.В., Лямин А.В., Жестков А.В., Гусякова О.А., Золотов М.О. Микрофлора мокроты и аутопсийного материала пациентов с COVID-19. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022;67(6):380–384. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-380-384>.  
Maksimova E.A., Kozlov A.V., Lyamin A.V., Zhestkov A.V., Gusyakova O.A., Zolotov M.O. Microflora of sputum and autopsy material of patients with COVID-19. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022;67(6):380–384. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-380-384>.
25. Jia L., Xie J., Zhao J., Cao D., Liang Y., Hou X. et al. Mechanisms of Severe Mortality-Associated Bacterial Co-infections Following Influenza Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:338. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00338>.
26. Lee L.N., Dias P., Han D., Yoon S., Shea A., Zakharov V. et al. A mouse model of lethal synergism between influenza virus and *Haemophilus influenzae*. *Am J Pathol*. 2010;176(2):800–811. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090596>.
27. Егоров А. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal)*. 2018;5(1):1–11. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11>.  
Egorov A. The problem of bacterial complications post respiratory viral infections. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal)*. 2018;5(1):1–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11>.
28. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Одириев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019;(71):120–134. [https://doi.org/10.12737/article\\_5c89acc410e1f3.79881136](https://doi.org/10.12737/article_5c89acc410e1f3.79881136).  
Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Odireev A.N. Modern aspects of community-acquired pneumonia. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;(71):120–134. (In Russ.) [https://doi.org/10.12737/article\\_5c89acc410e1f3.79881136](https://doi.org/10.12737/article_5c89acc410e1f3.79881136).
29. Jung H.S., Kang B.J., Ra S.W., Seo K.W., Jegal Y., Jun J.B. et al. Elucidation of Bacterial Pneumonia-Causing Pathogens in Patients with Respiratory Viral Infection. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80(4):358–367. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.0044r>.
30. Cruveilhier L. Action du serum antipneumococcique au cours de la pneumonie et dans les complications de la grippe. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1919;33:448–461.
31. Rabst R., Tschernig T. Perivascular capillaries in the lung: an important but neglected vascular bed in immune reactions? *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):209–214. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.126836>.
32. Qiu H., Kuolee R., Harris G., Harris G., Rooijen N.V., Patel G.B., Chen W. Role of macrophages in early host resistance to respiratory *Acinetobacter baumannii* infection. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e40019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040019>.
33. Hartl D., Tirouvanziam R., Laval J., Greene C.M., Habel D., Sharma L. et al. Innate Immunity of the Lung: From Basic Mechanisms to Translational Medicine. *J Innate Immun*. 2018;10(5–6):487–501. <https://doi.org/10.1159/000487057>.
34. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11(5):373–384. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>.
35. xO'Neill L.A.J., Fitzgerald K.A., Bowie A.G. The Toll-IL-1 receptor adaptor family grows to five members. *Trends Immunol*. 2003;24(6):286–289. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(03\)00115-7](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(03)00115-7).
36. Peng J., Yuan Q., Lin B., Panneerselvam P., Wang X., Luan X.L. et al. SARM inhibits both TRIF – and MyD88-mediated AP-1 activation. *Eur J Immunol*. 2010;40(6):1738–1747. <https://doi.org/10.1002/eji.200940034>.
37. Kawai T., Akira S. Signaling to NF- $\kappa$ B by Toll-like receptors. *Trends Mol Med*. 2007;13(11):460–469. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.09.002>.
38. Negishi H., Fujita Y., Yanai H., Sakaguchi S., Ouyang X., Shinohara M. et al. Evidence for licensing of IFN- $\gamma$  induced IFN regulatory factor 1 transcription factor by MyD88 in Toll-like receptor-dependent gene induction program. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(41):15136–15141. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607181103>.
39. Mellett M., Atzei P., Jackson R., Jackson R., O'Neil L.A., Moynagh P.N. Mal mediates TLR-induced activation of CREB and expression of IL-10. *J Immunol*. 2011;186(8):4925–4935. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002739>.
40. Jones B.W., Means T.K., Heldwein K.A., Keen M.A., Hiil P.G., Belisle J.T., Fenton M.J. Different Toll-like receptor agonists induce distinct macrophage responses. *J Leukoc Biol*. 2001;69(6):1036–1044. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11404392>.
41. Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):633–652. <https://doi.org/10.1038/nrd3800>.
42. Wajant H., Pfizenmaier K., Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ*. 2003;10:45–65. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401189>.
43. Swiecki M., Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:471–485. <https://doi.org/10.1038/nri3865>.
44. Olson B.M., Sullivan J.A., Burlingham W.J. Interleukin 35: a key mediator of suppression and the propagation of infectious tolerance. *Front Immunol*. 2013;4:315. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00315>.
45. Conti H., Gaffen S. IL – 17 mediated immunity to the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans*. *J Immunol*. 2015;195:780–788. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00315>.
46. Xue J., Schmidt S., Sander J., Draffehn A., Krebs W., Quester I. et al. Transcriptome – based network analysis reveals a spectrum model of human macrophages activation. *Immunity*. 2014;40:274–288. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.01.006>.
47. Von Lanzanauer S.H., Wolk K., Hoflich C., Kunz S., Grunberg B.H., Docke W-D. et al. Interleukin-10 receptor-1 expression in monocyte-derived antigen-presenting cell populations: dendritic cells partially escape from IL-10's inhibitory mechanisms. *Genes Immunity*. 2015;16:8–14. <https://doi.org/10.1038/gene.2014.69>.
48. Хаитов Р.М. *Иммунология: структура и функции иммунной системы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 280 с.

- Khaitov R.M. *Immunology: structure and functions of the immune system: acquired state*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 280 p. (In Russ.)
49. Kallies A., Good-Jacobson K. Transcription Factor T-bet Orchestrates Lineage Development and Function in the Immune System. *Trends Immunol.* 2017;38:287–297. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.02.003>.
  50. Nakayama T., Hirahara K., Onodera A., Endo Y., Hosokawa H., Shinoda K. et al. Th2 Cells in Health and Disease. *Annu Rev Immunol.* 2016;35:53–84. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052350>.
  51. Симбирцев А.С. *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека*. СПб.: Фолиант; 2018. 512 с. Режим доступа: <https://znanium.com/catalog/document?id=350313&ysclid=lf9f8jzbb2398418280#ant>.
  52. Simbircev A.S. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases*. St Petersburg: Foliant; 2018. 512 p. (In Russ.) Available at: <https://znanium.com/catalog/document?id=350313&ysclid=lf9f8jzbb2398418280#ant>.
  53. Kovarik P., Castiglia V., Ivin M., Ebner F. Type I Interferons in Bacterial Infections: A Balancing Act. *Front Immunol.* 2016;7:652. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00652>.
  54. Subramanian K., Neill D.R., Malak H.A., Spelmink L., Khandaker S., Marchiori G.D.L. Pneumolysin binds to the mannose receptor C type 1 (MRC-1) leading to anti-inflammatory responses and enhanced pneumococcal survival. *Nature Microbiology.* 2019;4(1):62–70. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0280-x>.
  55. Duffaut C., Zakaroff-Girard A., Bourlier V., Decaunes P., Maumus M., Chiotasso P. et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1608–1614. <https://doi.org/10.1161/ATV.109.192583>.
  56. Салухов В.В., Лопатин Я.Р., Минаков А.А. Адипсин – подводя масштабные итоги. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):317–323. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201280>.
  57. Salukhov V.V., Lopatin Ya.R., Minakov A.A. Adipsin – summing up large-scale results. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):317–323. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201280>.
  58. Bermudez E.A., Rifai N., Buring J., Manson J.A.E., Ridker P.M. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1668–1673. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000029781.31325.66>.
  59. Kirii H., Niwa T., Yamada Y., Wada H., Saito K., Iwakura Y. et al. Lack of Interleukin-1 $\beta$  decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(4):656–660. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000064374.15232.C3>.
  60. Козлов В.К. *Цитокиноterapia: патогенетическая направленность и клиническая эффективность при инфекционных заболеваниях*. СПб.: Альтер Эрго; 2010. 148 с.
  61. Kozlov V.K. *Cytokinotherapy: pathogenetic orientation and clinical efficacy in infectious diseases*. St Petersburg: Alter Ergo; 2010. 148 p. (In Russ.)
  62. Ip W., Hoshi N., Shouval D., Snapper S., Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL – 10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science.* 2017;356:513–519. <https://doi.org/10.1126/science.aal3535>.
  63. Семенов Б.Ф., Каулен Д.Р., Баландин И.Г. *Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета*. М.: Медицина; 1982. 240 с.
  64. Semenov B.F., Kaulen D.R., Balandin I.G. *Cellular and molecular foundations of antiviral immunity*. Moscow: Meditsina; 1982. 240 p. (In Russ.)
  65. Vilchek J. Recent progress in elucidation of interferons –  $\alpha/\beta$  and interferon –  $\gamma$  actions. *Semin Hematol.* 1993;30:9–10. <https://doi.org/10.1159/000236685>.
  66. Кассирский И.А. *Вопросы клиники и терапии острых пневмоний. Острые пневмонии*. М.: Медгиз; 1961. 201 с.
  67. Kassirsky I.A. *Questions of the clinic and therapy of acute pneumonia. Acute pneumonia*. Moscow: Medgiz; 1961. 201 p. (In Russ.)
  68. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
  69. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Болехан А.В., Аржавкина Л.Г. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. *Медицинский альянс.* 2021;9(1):43–51. Режим доступа: <http://med-alyans.spbniif.ru/index.php/Hahn/article/view/708>.
  70. Chugunov A.A., Salukhov V.V., Dontsova O.V., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Bolekhan A.V., Arzhavkina L.G. Some aspects of the use of glucocorticoid drugs in the complex treatment of a new coronavirus infection. *Medical Alliance.* 2021;9(1):43–51. (In Russ.) Available at: <http://med-alyans.spbniif.ru/index.php/Hahn/article/view/708>.
  71. Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Андрейчук Ю.В., Денисов Д.Г. и др. Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Медицинский совет.* 2022;4(4):51–65. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65>.
  72. Kryukov E.V., Salukhov V.V., Kotiv B.N., Ovchinnikov D.V., Andreychuk Yu.V., Denisov D.G. et al. Factors affecting the content of Ig G-antibodies to S-protein SARS-CoV-2 in the blood of reconvalescents after new coronavirus infection (COVID-19). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;4(4):51–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65>.

### Вклад авторов.

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

### Contribution of authors.

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

### Информация об авторах:

**Минаков Алексей Александрович**, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; SPIN-код: 5344-7883; minakom@mail.ru

**Вахлевский Виталий Васильевич**, адъюнкт кафедры факультетской терапии имени С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-5699-2414>; SPIN-код: 4796-5338; vahlewsky@yandex.ru

**Волошин Никита Игоревич**, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>; SPIN-код: 6061-4342; nikitavoloshin1990@gmail.com

**Харитонов Михаил Анатольевич**, д.м.н., профессор, профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; SPIN-код: 7678-2278; micjul11@yandex.ru

**Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н., доцент, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

**Тыренко Вадим Витальевич**, д.м.н., профессор, начальник кафедры и клиники факультетской терапии имени С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>; SPIN-код: 3022-5038; vadim\_tyrenko@mail.ru

**Рудаков Юрий Викторович**, к.м.н., доцент 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>; SPIN-код: 5864-3853; rudakov\_yura@mail.ru

**Вахлевская Евгения Николаевна**, врач-невролог, заведующая неврологическим отделением, Консультативно-диагностическая поликлиника Ленинградского военного округа №104; 190031, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0001-7411-5845>; [a.e.n.6284@yandex.ru](mailto:a.e.n.6284@yandex.ru)

**Алехина Екатерина Владимировна**, курсант факультета подготовки врачей для ВМФ, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-5525-4655>; SPIN-код: 7670-9317; [alekhina\\_ev00@mail.ru](mailto:alekhina_ev00@mail.ru)

#### **Information about the authors:**

**Alexey A. Minakov**, Adjunct of the 1<sup>st</sup> Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; [minakom@mail.ru](mailto:minakom@mail.ru)

**Vitalii V. Vakhlevskii**, Adjunct of the Department of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5699-2414>; [vahlewsky@yandex.ru](mailto:vahlewsky@yandex.ru)

**Nikita I. Voloshin**, Adjunct of the 1<sup>st</sup> Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>; [nikitavolos-hin1990@gmail.com](mailto:nikitavolos-hin1990@gmail.com)

**Mikhail A. Kharitonov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 1<sup>st</sup> Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; [micjul11@yandex.ru](mailto:micjul11@yandex.ru)

**Vladimir V. Salukhov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1<sup>st</sup> Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; [vlasaluk@yandex.ru](mailto:vlasaluk@yandex.ru)

**Vadim V. Tyrenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>; [vadim\\_tyrenko@mail.ru](mailto:vadim_tyrenko@mail.ru)

**Yuri V. Rudakov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1<sup>st</sup> Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>; [rudakov\\_yura@mail.ru](mailto:rudakov_yura@mail.ru)

**Evgeniya N. Vakhlevskaya**, neurologist, Head of the Neurological Department, Consultative and Diagnostic Polyclinic of the Leningrad Military District No. 104; 3/5, Sadovaya St., St Petersburg, 190031, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7411-5845>; [a.e.n.6284@yandex.ru](mailto:a.e.n.6284@yandex.ru)

**Ekaterina V. Alekhina**, Cadet of the Navy Medical Faculty, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5525-4655>; [alekhina\\_ev00@mail.ru](mailto:alekhina_ev00@mail.ru)