

На правах рукописи

Татевосов Виталий Рантикович

**ИММУНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ ЛЁГКОГО ТЕЧЕНИЯ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ НОВОГО
ПОПОЛНЕНИЯ**

3.1.29. Пульмонология

3.2.7. Иммунология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно - исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Научные руководители:

заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, **Михаил Петрович Костинов**
доктор медицинских наук, доцент, **Андрей Дмитриевич Протасов**

Официальные оппоненты:

Фесенко Оксана Вадимовна - доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, кафедра пульмонологии, профессор

Татаурщикова Наталья Станиславовна - доктор медицинских наук, доцент,
ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы",
факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института,
кафедра клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии, заведующая

Ведущая организация:

ФГБУ "Научно-исследовательский институт пульмонологии" Федерального медико-биологического агентства России.

Защита диссертации состоится: «27» мая 2025 года в 14:30 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2

С диссертацией можно ознакомиться: в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г.Москва, ул.Яузская аллея, дом 2; [www. critub.ru](http://www.critub.ru))

Автореферат разослан: « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Болезни органов дыхания (БОД) занимают лидирующее место в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации. В 2020 г. уровень заболеваемости БОД составил 41 509,3 на 100 тыс. человек, в 2021 г. он увеличился до 45 236,7 на 100 тыс., а в 2022 г. достиг 46 949,5 на 100 тыс. человек [Росстат, 2023]. Смертность от болезней органов дыхания в 2022 г. составила 55,6 на 100 тыс. населения [Росстат, 2023]. Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым острым инфекционным заболеваниям.

Заболеваемость ВП остается значимой проблемой в организованных коллективах. Среди военнослужащих она представляет особенно серьезную задачу для медицинской службы, поскольку в 2–3 раза превышает уровень заболеваемости среди гражданского населения. Общий уровень заболеваемости военнослужащих БОД составляет около 42% [Матюхин А.В., Емельянов В.Н., 2019]. Заболевания, обусловленные условно-патогенными микроорганизмами, в большинстве случаев развиваются при транзиторных изменениях иммунной системы. При отсутствии эффективного лечения наблюдается дальнейшее снижение местного и системного иммунитета, приводящие к увеличению тяжести и хронизации патологических изменений. Эти обстоятельства указывают на необходимость внесения изменений в традиционные протоколы лечения и указывают перспективность и направленность внедрения и более широкого использования в практике здравоохранения новых средств и методов вакцинотерапии и вакцинопрофилактики [Костинов М.П., Полищук В.Б., 2017; Коровкина Е.С., Костинов М.П., 2019].

Одним из доступных инструментов влияния на систему врожденного иммунитета являются иммуномодуляторы микробного происхождения и их синтетические аналоги [Климов В.В. и др., 2021]. Применение данных иммуномодуляторов способствует увеличению выработки различных цитокинов, участвующих в воспалительной реакции, включая фактор некроза опухолей α (ФНО- α), моноцитарный хемотаксический протеин, интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8, ИЛ-12, а также интерферон (ИФН)- γ . Эти компоненты регулируют иммунные процессы и способствуют развитию адаптивного иммунного ответа [S. Esposito et al., 2018; A. Flocchi et al., 2012; Костинов М.П. и др., 2021].

Отечественный препарат Иммуновак-ВП-4[©] представляет собой смесь водорастворимых антигенов микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*. Поликомпонентные бактериальные вакцины могут оказывать положительное влияние на течение острых и хронических заболеваний респираторного тракта. В настоящее время их назначение при остром процессе показано только при наличии клинических признаков

иммунокомпроментации [Костинов М.П., Гайнитдинова В.В., Кажарова С.В., Зорина В.Н., Полищук В.Б., Власенко А.Е., 2021].

В то же время в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о применении иммуномодуляторов микробного происхождения в комплексном лечении внебольничной пневмонии с первых дней поступления пациента в стационар. С учетом вышеизложенного представляется перспективным изучение эффективности препарата Иммуновак-ВП-4[®] в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у лиц молодого возраста, в частности у военнослужащих нового пополнения.

Степень разработанности темы исследования

Показана высокая иммунологическая активность Иммуновак-ВП-4[®], которая наряду с активацией системы врождённого иммунитета, характеризуется способностью формирования адаптивного иммунитета к микробам, входящим в состав препарата, что обеспечивает длительный клинический эффект при заболеваниях, связанных с нарушением функции иммунной системы [Костинов М.П., Гайнитдинова В.В., Кажарова С.В., Зорина В.Н., Полищук В.Б., Власенко А.Е., 2021].

Тем не менее, отсутствуют сведения по комплексной клинико-иммунологической оценке применения отечественного препарата Иммуновак-ВП-4[®] в комплексном лечении внебольничной пневмонии у военнослужащих нового пополнения.

Цель исследования

Изучить клинико-иммунологические особенности действия Иммуновак-ВП-4[®] в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения.

Задачи исследования

1. Оценить нежелательные явления при применении препарата Иммуновак-ВП-4[®] в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией лёгкого течения.
2. Изучить клиническую эффективность применения препарата Иммуновак-ВП-4[®] в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией лёгкого течения и респираторную заболеваемость (ОРИ, острый риносинусит, острый бронхит, пневмония) у пациентов в течение 6 месяцев после выписки из стационара.
3. Изучить уровни специфических IgG к антигенам условно-патогенных бактерий, входящих в состав Иммуновак-ВП-4[®], у пациентов с внебольничной пневмонией лёгкого течения в организованном коллективе, получавших препарат Иммуновак-ВП-4[®] в составе комплексной терапии.

4. Оценить в динамике и сравнить параметры цитокинового профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α , ИНФ- α , ИНФ- γ), содержание общего IgE у пациентов с внебольничной пневмонией легкого течения в организованном коллективе, получавших препарат Иммуновак-ВП-4[®].

Научная новизна исследования

Впервые проведена иммунотерапия препаратом Иммуновак-ВП-4[®] по назально-подкожной схеме в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения в организованных коллективах и показана её клиническая эффективность в течение 6 месяцев;

- выявлено снижение при иммунотерапии Иммуновак-ВП-4[®] заболеваемости пневмонией и острым риносинуситом по сравнению с пациентами, получавшими стандартную базисную терапию;

- проведён анализ влияния препарата Иммуновак-ВП-4[®] на продукцию цитокинов в сыворотке крови у военнослужащих нового пополнения с внебольничной пневмонией лёгкого течения, выявлено снижение активности системного воспаления в виде уменьшения сывороточного уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ ;

- установлено, что применение Иммуновак-ВП-4[®] вызывало образование специфических IgG-антител к антигенам клеточной стенки (КС) бактерий, входящих в состав препарата на 15 сутки от первого введения, при этом, у пациентов, не получавших иммунотерапию, значимых изменений данного параметра не было выявлено;

- обнаружено, что применение Иммуновак-ВП-4[®] не приводит к формированию перекрёстных антител к антигенам микробов, являющимся возбудителями пневмоний;

- научно обоснован способ применения Иммуновак-ВП-4[®] в комплексной терапии у военнослужащих нового пополнения с внебольничной пневмонией лёгкого течения по результатам наблюдения в течение 6 месяцев.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны практические рекомендации по применению препарата Иммуновак-ВП-4[®], позволившие усовершенствовать комплекс лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с внебольничной пневмонией лёгкого течения у лиц молодого возраста в организованных коллективах.

Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности включения препарата Иммуновак-ВП-4[®], в комплексную терапию внебольничной пневмонией лёгкого течения у лиц молодого возраста в организованных коллективах.

Подкожно-назальная схема применения Иммуновак-ВП-4 может быть использована для комплексного лечения внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения.

Включение подкожно-назальной схемы применения Иммуовак-ВП-4 в комплексное лечение внебольничной пневмонии лёгкого течения может быть рекомендовано как один из способов иммунореабилитации данной когорты пациентов.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа представляет собой исследование, в котором решается задача применения различных иммуномодуляторов в клинической практике при лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение Иммуовак-ВП-4[®] у военнослужащих нового призыва способствовало снижению частоты случаев пневмонии и острого риносинусита в течение следующих 6 месяцев по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими только стандартную базисную терапию.

2. Применение Иммуовак-ВП-4[®] способствует выработке IgG-антител к КС условно-патогенных микроорганизмов входящих в состав препарата в ранние и отдаленные сроки наблюдения, что приводит к формированию адаптивного иммунитета к микробам, входящим в состав иммуномодулятора по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию, не приводя к формированию перекрестных протективных антител к возбудителями пневмонии (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*).

3. Применение Иммуовак-ВП-4[®] в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения оказывает иммунокорректирующее влияние на продукцию цитокинов, что обеспечивает длительный клинический эффект.

4. Применение Иммуовак-ВП-4[®] в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии у военнослужащих нового пополнения способствует повышению показателей пиковой объемной скорости (ПОС), максимальной объемной скорости при выдохе на уровне форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) 25% (МОС₂₅) и 50% (МОС₅₀). В группе, получавшей Иммуовак-ВП-4[®], наблюдается значительное увеличение ПОС по сравнению с контрольной группой. Эти результаты свидетельствуют о более быстром восстановлении функции дыхания после перенесенной пневмонии благодаря применению Иммуовак-ВП-4[®] и его положительному влиянию на процесс реабилитации.

5. Клинический эффект и выявленные закономерности механизма действия Иммуовак-ВП-4[®] позволили внести дополнения в схему ведения пациентов с внебольничной пневмонией легкого течения.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты научного исследования используются в работе пульмонологического отделения Главного военного клинического госпиталя войск национальной гвардии РФ.

Степень достоверности и апробация диссертационной работы

Достоверность полученных результатов работы обеспечивается всесторонним изучением отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, репрезентативным объемом проведенного исследования, использованием адекватных методов диагностики и лечения, соответствующих цели и поставленным задачам с применением современных методов статистического анализа. Научные выводы обоснованы и вытекают из поставленных задач.

Результаты работы доложены и обсуждены на XXII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания 26 октября 2012 года, г. Москва; научно-практической конференции молодых учёных «Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных и онкологических заболеваний», НИИВС им. И.И. Мечникова, НИИИНА им. Г.Ф. Гаузе 2017 г., г. Москва; на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» 18 ноября 2022 года, г. Москва; на X юбилейной межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика», г. Москва. 17 мая 2024 г.; на XXXIV Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания 18 октября 2024 года, г. Москва.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Положения диссертационной работы соответствуют требованиям паспорта научной специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки) Результаты проведенного исследования охватывают следующие направления данной специальности в соответствии с паспортом научных специальностей ВАК: пункт 1 – исследование органов дыхания у человека и в эксперименте с использованием инструментальных методов, и пункт 5 – изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование подходов к лечению и профилактике заболеваний дыхательной системы.

Положения диссертации соответствуют требованиям паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки). Результаты работы охватывают пункт 6, который включает разработку и улучшение методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.

Связь темы диссертации с планом научных работ организации

Исследование выполнено в рамках плана НИОКТР ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» на 2019–2023 гг. «Разработка инновационных технологий молекулярной диагностики и предикции аллергических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний для персонификации методов их лечения и профилактики». Рег. № АААА-А19-119021890056-4

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в подготовке обзора литературы, разработке дизайна и проведении диссертационного исследования, клиническом обследовании 88 военнослужащих по призыву из числа нового пополнения, поступивших на стационарное лечение по поводу внебольничной пневмонии лёгкого течения, их вакцинации препаратом Иммуновак-ВП-4[©], взятии биоматериала для иммунологических исследований, анализе всех полученных данных, их интерпретации, оформлении научных публикаций.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 15 научных работ, из них 4 — в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура работы.

Диссертационная изложена на 107 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главы, посвященные материалам и методам исследования, а также результатам, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы из 228 источников, в том числе 133 отечественных и 95 зарубежных. Работа иллюстрирована 3 рисунками и 8 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось с сентября 2011 г. по декабрь 2021 г. на базе пульмонологического отделения Главного военного клинического госпиталя войск национальной гвардии РФ (начальник – Багаев О.Я.), а также в ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова (директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор О.А. Свитич). В исследование включены 88 военнослужащих по призыву из числа нового пополнения, поступивших на стационарное лечение по поводу внебольничной пневмонии легкого течения. Тяжесть ВП определяли, руководствуясь клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования.

В основную группу включены 35 пациентов, которым помимо базисной антибактериальной терапии вводился препарат Иммуновак-ВП-4[®]. Контрольную группу составили 53 пациента, получавших базисную антибактериальную терапию (табл.1).

Таблица 1 – Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика больных с внебольничной пневмонией

Показатели	Пациенты с внебольничной пневмонией легкого течения (n=88)
Возраст, годы	19,5±1,82
ИМТ, кг/м ²	20,83±2,36
CRB-65, баллы	1,15±0,04
ЧДД, мин	18,11±1,21
SpO ₂ , %	96,55±1,11
ЧСС, мин	76,38±9,54
САД, мм рт.ст.	127,18±16,51
ДАД, мм рт.ст	77,13±8,57
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	8,63±1,67
Общий белок, г/л	62,61±4,31
Креатинин, мкмоль/л	78,77±15,34
Общий холестерин, ммоль/л	5,09±0,97
Глюкоза крови, ммоль/л	4,47±1,01
СРБ, мг/мл	42,07±4,77

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, CRB-65 - шкала (спутанность сознания, частота дыхания, артериальное давление, возраст>65 лет); ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ - сатурация крови кислородом, ЧСС - частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СРБ – С - реактивный белок.

В соответствии с целями и задачами, определёнными в исследовании, после выписки из стационара проводилось наблюдение за пациентами в течение 6 месяцев.

Этапы исследования:

1 этап:

- заполнение регистрационной карты с персональными данными;
- изучение анамнеза (лечение на предыдущих этапах оказания медицинской помощи, антибиотикотерапия на догоспитальном этапе, наличие пневмонии в анамнезе);
- физикальное обследование (аускультация, перкуссия), антропометрические показатели (рост, вес, окружность грудной клетки);
- клинический анализ крови (на 1-е и 15-е сутки от момента госпитализации);
- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, общий билирубин, альбумин, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, глюкоза);
- анализ крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В и С;
- общий анализ мочи;

- имидж-диагностика (рентгенография органов грудной клетки/компьютерная томография органов грудной клетки при поступлении в стационар, через 15 дней и при выписке из стационара), рентгенография ППН по показаниям;
- пульсоксиметрия;
- электрокардиограмма.
- иммунологическое обследование: определение общего IgE, уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α, ИФН-γ, ИФН-α;
- определение уровней IgG-антител к компонентам вакцины: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherihia coli*.

2 этап — через 6 месяцев, проведение контрольного обследования пациентов и оценка терапевтической эффективности Иммуновак-ВП-4®:

- изучение анамнеза и амбулаторной карты (наличие госпитализаций или амбулаторного лечения по поводу респираторных инфекций и пневмоний);
- физикальное обследование (аускультация, перкуссия), антропометрические показатели (рост, вес, окружность грудной клетки);
- клинический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- имидж-диагностика (рентгенография органов грудной клетки/компьютерная томография органов грудной клетки), рентгенография ППН по показаниям;
- пульсоксиметрия;
- иммунологическое обследование: определение общего IgE, уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α, ИФН-γ, ИФН-α;
- определение уровней IgG-антител к компонентам вакцины: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherihia coli*.

Схема применения препарата Иммуновак-ВП-4 (ампулы с лиофилизатом для приготовления раствора для подкожного введения, в 1 ампуле содержатся антигены условно-патогенных микроорганизмов - 0,5 мг).

Препарат Иммуновак-ВП-4® применялся по назально-подкожной схеме.

В ампулу с препаратом непосредственно перед применением с помощью шприца вносили 0,5 мл растворителя (натрия хлорид для инъекций 0,9%)

- в 1-е сутки лечения — интраназально 1 капля в 1 ноздрю + подкожно в дозе 0,05 мл;
- на 2-е сутки лечения — интраназально по 1 капле в обе ноздри;
- на 3-и сутки лечения — интраназально по 2 капли в обе ноздри;
- на 4-е сутки лечения — подкожно в дозе 0,1 мл;
- на 7-е сутки лечения — подкожно в дозе 0,2 мл;
- на 10-е сутки лечения — подкожно в дозе 0,2 мл;
- на 13-е сутки лечения — подкожно в дозе 0,3 мл.

Методы оценки нежелательных явлений при иммунотерапии

При применении препарата Иммуовак-ВП-4[®] в течение всего периода нахождения на стационарном лечении все участники исследования ежедневно осматривались врачом, заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта (ИРК), в которой отмечались все нежелательные явления. К регистрируемым нежелательным явлениям относили болезненность в месте введения препарата (да/нет), симптомы ринита, повышение температуры тела, озноб, недомогание, размеры гиперемии, инфильтрата (в сантиметрах), наличие/отсутствие лимфаденита.

Методы определения клинической и иммунологической эффективности иммунотерапии

Клиническая и иммунологическая эффективность иммунотерапии оценивалась по следующим критериям:

- Сроки нормализации температуры тела.
- Сроки выздоровления.
- Количество пациентов, повторно перенёсших респираторную инфекцию (ОРИ, бронхит, синусит), в том числе пневмонию, после выписки из стационара.
- Оценка уровня IgG антител к антигенам клеточной стенки *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*. Для определения уровней IgG антител к антигенам клеточной стенки микроорганизмов использовался способ определения состояния гуморального иммунитета к условно-патогенным бактериям одновременным выявлением IgG антител (Патент на изобретение RU 2213972 C1, 10.10.2003. Заявка № 2002124823/14 от 19.09.2002.).
- Оценка уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α , ИФН- γ , в образцах сыворотки крови, определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Методы статистической обработки полученных данных

Для анализа количественных данных между двумя группами использовались критерий Манна-Уитни для независимых выборок и критерий Вилкоксона для связанных выборок. Для анализа данных, включающих три и более связанных выборок, применялся критерий Фридмана, а для множественных сравнений – критерий Данна.

Для оценки изменений в уровнях цитокинов использовалась робастная линейная модель смешанных эффектов (LMEM), что было обусловлено отклонением распределения данных от нормального, наличием пропусков и широким диапазоном измерений. Время после начала наблюдения ("Время") и группа исследования ("Группа") учитывались как фиксированные факторы, а отдельные пациенты – как случайные. Сравнение групп на различных контрольных точках и между точками в рамках каждой группы проводилось с помощью контрастов, построенных на основе модели с поправкой Холма.

Для сравнения двух групп по качественным номинальным данным использовался χ^2 -квадратный тест (или точный критерий Фишера, если частоты составляли менее 5%). Статистически значимыми считались различия при значении $p \leq 0,05$. Все расчеты и построение графиков проводились с использованием программ GraphPad Prism (v.9.3.0, лицензия GPS-1963924) и статистической среды R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучение нежелательных явлений при применении Иммуновак-ВП-4[®] в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения

Пациентам 1 группы помимо базисной антибактериальной терапии проводилась иммунотерапия препаратом Иммуновак-ВП-4[®] по назально - подкожной схеме. Иммунотерапию проводили в условиях стационара во время госпитализации военнослужащих нового пополнения с внебольничной пневмонии лёгкого течения.

Таблица 2 – Характеристика поствакцинального периода (первые 15 дней) у пациентов 1 группы при введении Иммуновак-ВП-4[®] (n = 33)

Симптомы		Дни с момента вакцинации					
		1	2	3	4	5-16	
Местные реакции	Болезненность в месте инъекции, n/%	10/30,3	8/24,2	6/18,2	1/3,0	-	
	Гиперемия ≥ 1 см, n/%	1/3,0	1/3,0	-	-	-	
Системные (общие) реакции	Температура, n/%	37,0–37,5	8/24,2	1/3,0	1/3,0	-	-
		37,6–38,5	-	-	-	-	-
		$\geq 38,6$	-	-	-	-	-
	Головная боль, n/%	-	-	-	-	-	
	Недомогание, n/%	1/3,0	-	-	-	-	
	Боль в суставах, n/%	-	-	-	-	-	
	Боль в мышцах, n/%	-	-	-	-	-	

Нежелательные явления оценивали с помощью специально разработанной анкеты, которая заполнялась исследуемыми пациентами (n = 33) в течение 15 дней после введения первой дозы препарата. В эти сроки оценивали местные и общие реакции на подкожное введение, возникшие при введении Иммуновак-ВП-4[®] (таб.2).

Иммуновак-ВП-4[®] хорошо переносился участниками исследования. Начиная с 4-го дня, у всех пациентов 1-й группы наблюдалась нормализация температуры тела. Это может быть связано с проводимой антибактериальной терапией основного заболевания, однако в то же время указывает на отсутствие пирогенного потенциала Иммуновак-ВП-4[®], так как в указанные дни продолжалось введение препарата по назально-подкожной схеме. Других нежелательных явлений при применении Иммуновак-ВП-4[®] в течение 15 дней наблюдения выявлено не было.

Клиническая эффективность Иммуновак-ВП-4[®] в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения

Клиническая эффективность иммунотерапии оценивалась по количеству пациентов, повторно перенёвших респираторную инфекцию (ОРИ, бронхит, синусит), в том числе пневмонию, в течение 6 месяцев после выписки из стационара (таб.3).

Таблица 3 – Частота повторных пневмоний, ОРИ, острого бронхита, острого риносинусита в анализируемых группах военнослужащих в течение 6 месяцев

Нозология	Иммуновак-ВП-4 [®]		Группа сравнения		ТКФ p
	Абс.	%	Абс.	%	
ОРИ	6	17	12	23	0,598
Острый бронхит	3	9	9	17	0,349
Острый риносинусит	0	0	9	17	0,012*
Пневмония	3	9	15	28	0,031*

Примечание: * - p < 0,05

Анализ данных свидетельствует о том, что, несмотря на наблюдавшуюся меньшую частоту повторных респираторных инфекций по всем изучаемым нозологиям, статистически значимо снижение частоты отмечено только в отношении пневмонии и острого риносинусита в группе военнослужащих, получивших препарат Иммуновак-ВП-4[®], по сравнению с пациентами, получавшими стандартную базисную терапию.

Динамика показателей клинического анализа крови у военнослужащих нового пополнения с внебольничной пневмонией лёгкого течения

Оценивали следующие параметры: число лейкоцитов, нейтрофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ (таб.4).

Таблица 4 – Динамика показателей клинического анализа крови у военнослужащих исследуемых групп

Показатели	Период исследования	Иммуновак-ВП-4, (гр.1)	Контроль, (гр.2)	p(гр. 1 – гр. 2) ²
Лейкоциты×10 ⁹ /л	Исходно	9,2(7,7-12,4)	9,3(7,4-11,3)	p=0,89
	15 сутки	6,7(5,7-7,6)	7,8(5,9-8,9)	p=0,04
	6 мес.	6,9(5,4-8,9)	6,9(5,9-7,7)	p=0,85
Нейтрофилы, %	Исходно	67,5(60-73,8)	64(54-75)	p=0,58
	15 сутки	55,5(47-59,4)	53(45,5-60,2)	p=0,60
	6 мес.	56,3(53-67,8)	58(55,9-65)	p=0,90
Палочкоядерные нейтрофилы, %	Исходно	7(5-10)	7,5(5-10,3)	p=0,50
	15 сутки	3(1-5)	5(3-6)	p=0,02
	6 мес.	3(1-5)	3(2-5)	p=0,61
Сегментоядерные нейтрофилы,%	Исходно	58,0(52,5-68,5)	61,0(49,0-71,0)	p=0,75
	15 сутки	54,0(46,0-56,8)	54,0(48,5-63,0)	p=0,51
	6 мес.	55,5(49,3-64,8)	58,0(57,0-63,0)	p=0,47
Лимфоциты,%	Исходно	22,5(18,3-31,8)	22(17-30)	p=0,88
	15 сутки	38(34,3-43)	35(31-40)	p=0,04
	6 мес.	30,5(23,1-37)	27,2(24,4-31,8)	p=0,20
Моноциты,%	Исходно	7,5(4-10,8)	7,2(5,8-10)	p=0,86
	15 сутки	8,5(6-10,5)	6,0(4,0-8,1)	p=0,02
	6 мес.	6,5(4,7-8)	6,0(5,0-8,0)	p=0,83
СОЭ, мм/ч	Исходно	18(10,3-29,8)	19(10,8-30)	p=0,88
	15 сутки	12(7-17,8)	15,5(11-25)	p=0,03
	6 мес.	4(3-5,8)	3,5(3-5)	p=0,91

Динамика показателей функции внешнего дыхания при применении Иммуновак-ВП-4[®] в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения

При исследовании динамики показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в исследуемых группах исходно и через 6 месяцев были изучены следующие показатели ФВД: ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅.

Через 6 месяцев после начала наблюдения у пациентов 1 группы отмечалось статистически значимое увеличение показателей пиковой объемной скорости (ПОС (p<0,001), максимальной объемной скорости при выдохе 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅))

P. vulgaris, у.е./мл	Исходно	63,7(51,8-72,4)	65,8(51,8-80,1)	p=0,76
	15 сутки	146,4(104,9-187)	64,3(56,7-84,8)	p<0,001
	6 мес.	88,5(74,6-129,2)	61,4(57,2-86,5)	p<0,001
S. aureus, у.е./мл	Исходно	73,2(47,6-88,5)	67,0(56,1-73,6)	p=0,16
	15 сутки	87,7(75,6-96,6)	65,5(56,3-69,9)	p<0,001
	6 мес.	96,5(76,2-105,6)	64,6(53,3-74,4)	p<0,001
S. pneumoniae, у.е./мл	Исходно	72,1(53,1-93,4)	75,5(60,8-90)	p=0,68
	15 сутки	71,4(60,8-91,2)	74,1(62,5-86,6)	p=0,70
	6 мес.	76,6(57,4-101,2)	69,3(61,1-81,5)	p=0,31

На 15 сутки и через 6 месяцев у пациентов I группы определены статистически значимо более высокие показатели уровней IgG-антител к компонентам препарата Иммуновак-ВП-4[®], при этом у пациентов из II группы в аналогичные сроки значимых изменений данных параметров не выявлено.

Динамика уровня цитокинов у военнослужащих нового пополнения с внебольничной пневмонией лёгкого течения

Анализ данных свидетельствует о том, что у военнослужащих нового пополнения из обеих групп исходно при внебольничной пневмонии лёгкого течения содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови находится на верхней границе диапазона нормы (<5 нг/мл), что объясняется индуцированием неспецифической активации Т-лимфоцитов. Интересным является обнаруженная разнонаправленная динамика содержания ИЛ-1 β через 15 суток (p=0,05) и через 6 месяцев после выписки из стационара (p=0,002), а именно статистически значимое снижение в группе пациентов, получавших Иммуновак-ВП-4[®], рисунок 2а. Через 6 месяцев после выписки из стационара разница между группой контроля и группой пациентов, получавших Иммуновак-ВП-4[®], также оставалась статистически значимой.

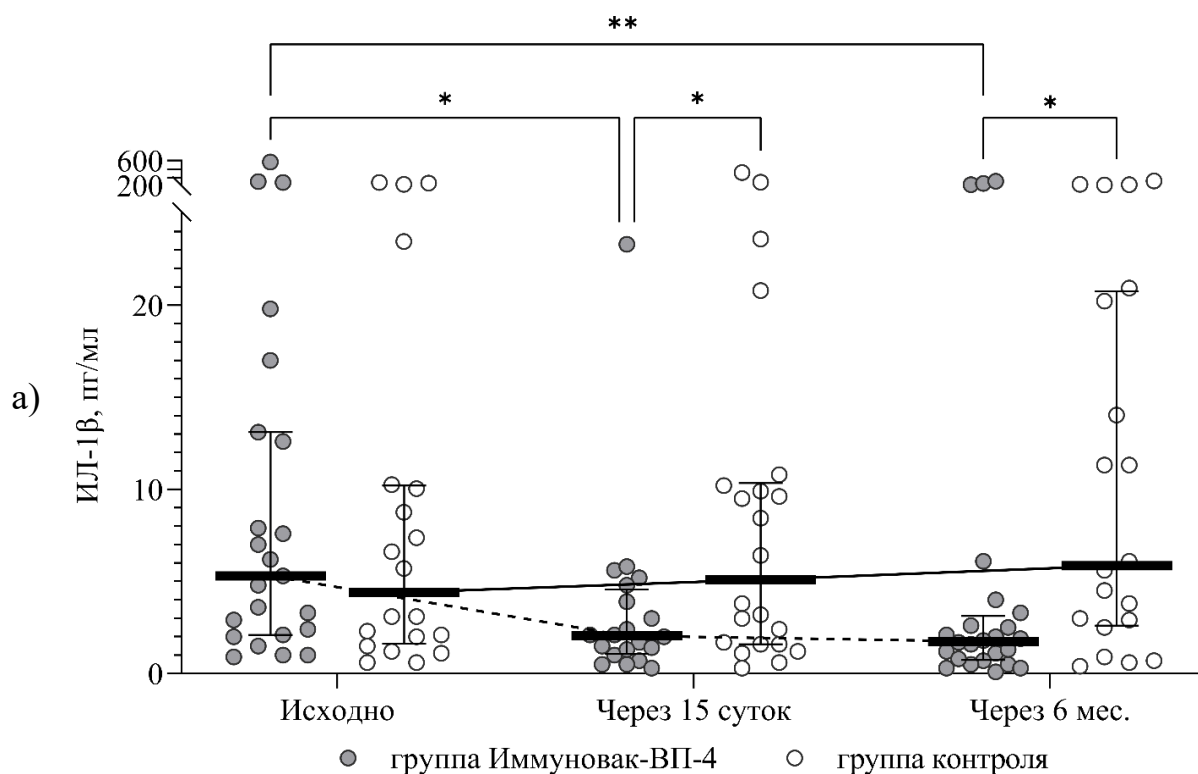
Аналогичная динамика наблюдалась и для содержания ИЛ-6: разнонаправленное изменение в группах исследования через 15 суток (p=0,05) и через 6 месяцев после выписки (p=0,05) – рисунок 2б. Через 6 месяцев после выписки из стационара в группе пациентов, получавших Иммуновак-ВП-4[®], содержание ИЛ-6 оставалось ниже исходного.

Значимых изменений концентрации ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α в сыворотке крови у пациентов из обеих групп исходно, через 15 дней и 6 месяцев выявлено не было.

Исходно концентрация ИФН- γ в сыворотке крови пациентов группы контроля и пациентов, получавших Иммуновак-ВП-4[®], были сопоставимы (p=1,00). Дальнейший анализ показал, что динамика данного показателя в группах исследования различается – рисунок 2в. На 15 сутки у пациентов из группы I

концентрация ИФН- γ на фоне применения Иммуновак-ВП-4[®] снизилась, в то время как у пациентов из группы II без применения Иммуновак-ВП-4[®] значение данного показателя оставалось без изменений относительно исходного уровня ($p=0,57$). Различия между группой контроля и группой Иммуновак-ВП-4[®] через 15 суток после начала исследования были статистически значимы. Через 6 месяцев при применении Иммуновак-ВП-4[®] отмечалось дальнейшее уменьшение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови.

ИФН- γ воздействует на клетки врожденной иммунной системы, усиливая фагоцитоз, презентацию антигена и экспрессию TLR. Воздействие ИФН- γ на Т-клетки памяти приводит к усилению антигенспецифической пролиферации. В патогенезе ВП ИФН- γ способствует генерации активных кислородсодержащих метаболитов, продукции хемокинов, привлекающих эффекторные клетки. За счет ИФН- γ усиливается бактерицидная активность макрофагов, что приводит к снижению бактериальной нагрузки при внебольничной пневмонии. Таким образом, значимо меньшая концентрация ИФН- γ в основной группе, наблюдаемая через 6 месяцев, по сравнению с пациентами 2 группы, не получавшими Иммуновак-ВП-4[®], по нашему мнению, является благоприятным фактором, свидетельствующим об иммуномодулирующем эффекте Иммуновак-ВП-4[®] и разрешении воспаления.



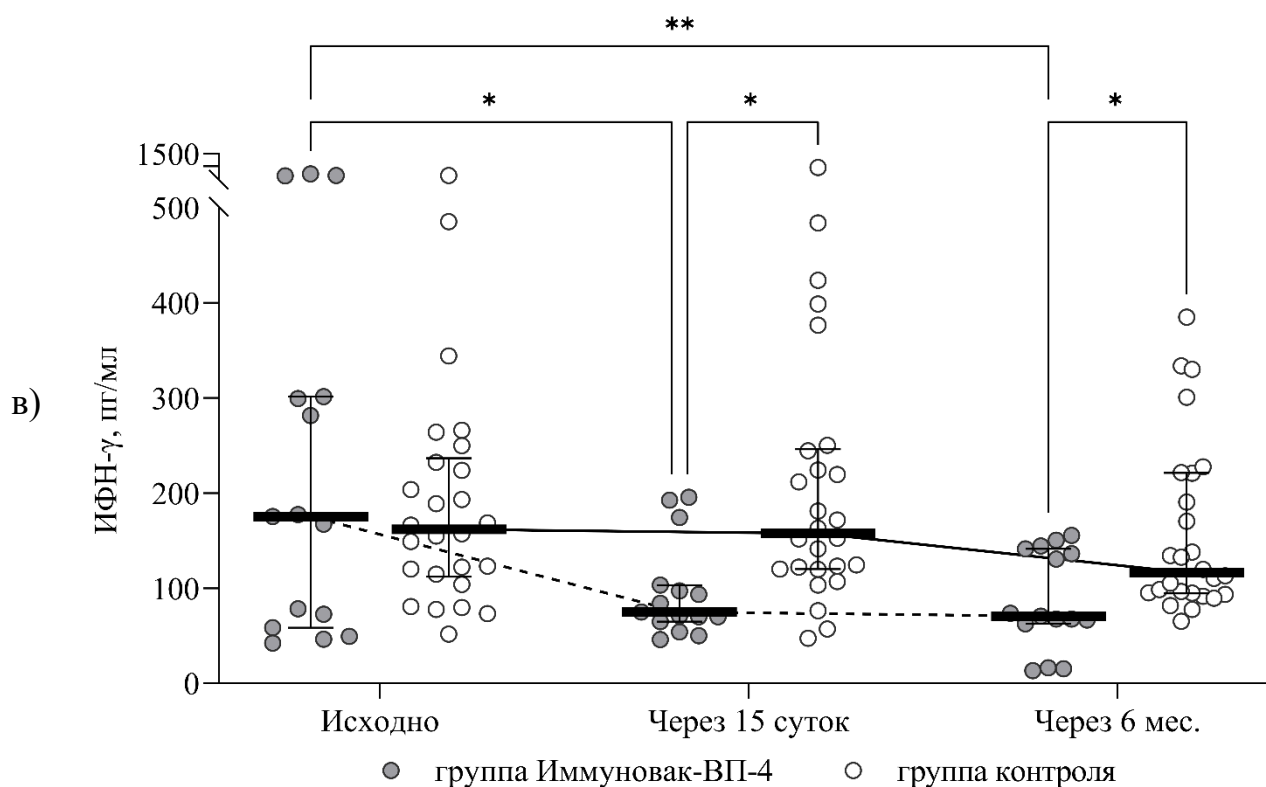
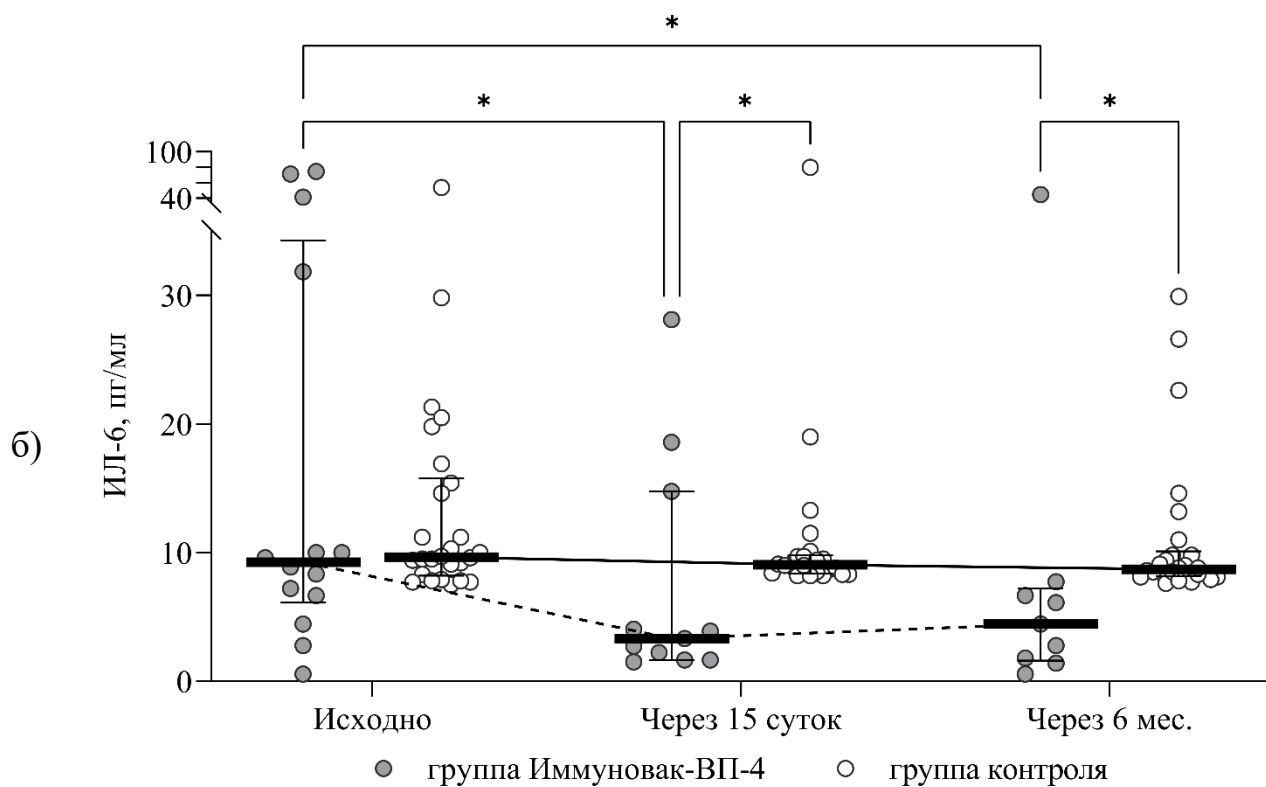


Рисунок 2 – Динамика содержания ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИФН-γ, приведены индивидуальные значения, медиана и интерквартильный размах

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ для расчета использовалась робастная линейная модель смешанных эффектов, апостериорный сравнения проводились с поправкой Холма

ВЫВОДЫ

1. Использование препарата Иммуновак-ВП-4[®] методом назально-подкожного введения в рамках комплексного лечения внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения не сопровождается развитием нежелательных явлений. Отсутствие значимых изменений уровня общего IgE в сыворотке крови при сравнении между исследуемыми группами свидетельствует о том, что Иммуновак-ВП-4[®] не вызывает сенсibilизации.
2. У военнослужащих с внебольничной пневмонией легкого течения, получивших Иммуновак-ВП-4[®], через 6 месяцев наблюдения была зафиксирована значительно реже возникающая пневмония и острый риносинусит по сравнению с контрольной группой.
3. У пациентов, получавших Иммуновак-ВП-4[®], через 6 месяцев после выписки наблюдалось статистически значимое улучшение показателей пиковой объемной скорости (ПОС), максимальной объемной скорости при выдохе на 25 и 50% от форсированной жизненной емкости легких (МОС₂₅ и МОС₅₀). Кроме того, через 6 месяцев в основной группе был зафиксирован значительный прирост ПОС по сравнению с контрольной группой, что подтверждает ускорение восстановления функции дыхательной системы после перенесенной пневмонии благодаря использованию Иммуновак-ВП-4[®].
4. Увеличение уровня IgG-антител к компонентам клеточной стенки микроорганизмов, входящих в состав Иммуновак-ВП-4[®], в основной группе не привело к образованию перекрестных протективных антител к клеточной стенке возбудителей пневмоний, таких как *H. influenzae*, *P. aeruginosa* и *S. pneumoniae*.
5. Включение Иммуновак-ВП-4[®] в схему комплексного лечения внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения в организованных коллективах способствует снижению активности системного воспаления, что проявляется в снижении уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИФН- γ в сыворотке крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Препарат Иммуновак-ВП-4[®] может быть предложен для использования в рамках комплексного лечения внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения.
2. Подкожно-назальная схема введения Иммуновак-ВП-4[®] может быть применена в сочетании с другими методами лечения внебольничной пневмонии легкого течения у военнослужащих нового пополнения..
3. Использование подкожно-назальной схемы применения Иммуновак-ВП-4[®] в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии легкого течения может

быть рекомендовано как один из методов иммунореабилитации этой группы пациентов.

4. Разработаны практические рекомендации для применения Иммуновак-ВП-4[®] в рамках комплексных лечебно-профилактических мероприятий для военнослужащих нового пополнения с внебольничной пневмонией легкого течения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка эффективности вакцинотерапии нетяжёлой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах / Татевосов В.Р., Шубин И.В., Костинов М.П., Райчева М.В. // Актуальные проблемы респираторной медицины. Сборник материалов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова. – М. – КГ МСЧ ГУВД по г. Москве, 2010. – С. 117-118.
2. Оценка эффективности вакцинотерапии в комплексном лечении нетяжёлой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах / Шубин И.В., Татевосов В.Р., Костинов М.П., Воробьёва В.А. // Сборник тезисов 2-й Всероссийской научно-практической конференции «Вакцинопрофилактика и иммунореабилитация в практике врача». – М., 2011. – С. 41-42.
3. Влияние вакцинотерапии на респираторную заболеваемость у лиц молодого возраста в организованных коллективах с нетяжёлой внебольничной пневмонией / Шубин И.В., Татевосов В.Р., Костинов М.П., Строганова Л.Г., Хвостункова И.Н., Теплинская Н.П. // Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М. - РРО, 2011. – С.217.
4. Влияние вакцинотерапии на спирометрические показатели у лиц молодого возраста в организованных коллективах с нетяжёлой внебольничной пневмонией / Шубин И.В., Татевосов В.Р., Костинов М.П., Степанов А.В., Евстратова С.Х. // Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М. - РРО, 2011. – С. 218.
5. Влияние вакцинотерапии на отдалённые показатели периферической крови у лиц молодого возраста в организованных коллективах с нетяжёлой внебольничной пневмонией / Татевосов В.Р., Шубин И.В., Костинов М.П., Егоров О.В., Кунич Ю.В. // Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М. - РРО, 2011. – С. 219.
6. Влияние вакцинотерапии на показатели периферической крови у лиц молодого возраста в организованных коллективах с нетяжёлой внебольничной пневмонией / Шубин И.В., Татевосов В.Р., Костинов М.П., Лазарева Н.М., Шабунина И.В. // Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М. - РРО, 2011. – С. 220.

7. Оценка эффективности вакцинотерапии в комплексном лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах / Шубин И.В., Татевосов В.Р., Костинов М.П., Чучалин А.Г. // **Практическая медицина**. - 2013. - № 5 (74). - С. 110-113.
8. Оценка результатов вакцинотерапии в комплексном лечении внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах / Татевосов В.Р., Шубин И.В., Костинов М.П., Чучалин А.Г. // **Медицинский вестник МВД**. – 2013. – Т. LXVII. - № 6.– С. 60-63.
9. Опыт применения вакцинотерапии в комплексном лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах / Шубин И.В., Татевосов В.Р., Костинов М.П., Чучалин А.Г. // Актуальные вопросы терапии в практике войскового врача. Сборник материалов 1-й Всевоисковой научно-практической конференции. – 2014. - Балашиха: ГВКГ ВВ МВД России. – С. 233-239.
10. Татевосов, В.Р. Клинический эффект назначения поликомпонентной антибактериальной вакцины в комплексном лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах / Татевосов В.Р., Костинов М.П., Шубин И.В. // Тезисы научно-практической конференции молодых учёных «Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных и онкологических заболеваний». – 2017. - М.: НИИВС им. И.И. Мечникова, НИИИНА им. Г.Ф. Гаузе. – С. 37.
11. Оценка эффективности терапии нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах с применением иммуномодулятора микробного происхождения / Татевосов В.Р., Цвигун О.В., Шубин И.В., Костинов М.П. // **Медицинский вестник МВД**. - 2018. - Т. ХСVI. - № 5. – С. 36-39.
12. Татевосов, В.Р. Применение вакцинотерапии в комплексном лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах / Татевосов В.Р., Костинов М.П., Протасов А.Д. // Сборник трудов ХХIX Национального конгресса по болезням органов дыхания. – 2019. - М. : РРО. – С. 47.
13. Вакцинация против *Staphylococcus aureus* и некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения / Татевосов В.Р., Костинов М.П., Протасов А.Д., Гайнитдинова В.В., Сизов А.В. // **Медицинский вестник МВД**. – 2021. – Т. 115. - № 6. – С. 23-29.
14. Татевосов В.Р., Костинов М.П., Полищук В.Б., Мамедов И.Г., Пахомов Д.В. Иммунотерапия в комплексном лечении и профилактике внебольничной пневмонии

у военнослужащих нового пополнения. // **Медицинский вестник МВД.** – 2024. – Т. СХХІХ. - № 2.– С. 88-92.

15. Татевосов В.Р., Костинов М.П., Протасов А.Д., Осипцов В.Н., Гайнитдинова В.В., Полищук В.Б., Поддубиков А.В. Эффективность иммунотерапии в комплексном лечении внебольничной пневмонии легкого течения в организованных коллективах. // **Астраханский медицинский журнал.** 2024. Т. 19. № 2. С. 101-110.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВП – внебольничная пневмония

БОД – болезни органов дыхания

ОРИ – острая респираторная инфекция

PRRs - pattern recognition receptors (образраспознающих рецепторов)

PAMPs - pathogen-associated molecular patterns (патогенассоциированные молекулярные структуры)

ЛПС – липополисахарид

ГМДП - глюкозаминилмурамилдипептид

АСО - анатоксин стафилококковый очищенный

БА – бронхиальная астма

ИДП – инфекции дыхательных путей

ИЛ – интерлейкин

ДН – дыхательная недостаточность

ВДП – верхние дыхательные пути

КС – клеточная стенка

SA-MRSA - метициллин-резистентный штамм *S. aureus*

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких

ОФВ1 – объём форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПОС – пиковая объёмная скорость

ОФВ1/ЖЕЛ – индекс Тифно

МОС 25,50,75 – максимальная объёмная скорость в интервале 25-75% ФЖЕЛ