

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Научная статья
УДК 616.24-002

3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-101-110

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ ЛЁГКОГО ТЕЧЕНИЯ В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ

Виталий Ранतिकович Татевосов¹, Михаил Петрович Костинов²,
Андрей Дмитриевич Протасов³, Валерий Николаевич Осипцов¹,
Вилия Вилевна Гайнитдинова⁴, Валентина Борисовна Полищук²,
Александр Владимирович Поддубиков²

¹Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, Балашиха, Россия

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва, Россия

³Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация. Внебольничная пневмония является одним из наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний, особенно в организованных коллективах. Она является серьезной проблемой в работе медицинской службы в среде военнослужащих и диагностируется в 2–3 раза чаще, чем среди гражданских лиц. Цель исследования – изучить клинические особенности действия «Иммуновак-ВП-4®» в комплексном лечении внебольничной пневмонии у военнослужащих нового пополнения. Исследуемая группа включала в себя 88 военнослужащих по призыву из числа нового пополнения, госпитализированных с диагнозом «Внебольничная пневмония лёгкого течения». В основную группу вошли 35 пациентов, получавших базисную антибактериальную терапию в сочетании с терапевтической вакциной «Иммуновак-ВП-4®». Группа контроля включала в себя 53 пациента, получавших только стандартную базисную антибактериальную терапию. В основной группе частота повторных респираторных инфекций по всем нозологиям была ниже, чем в группе контроля, статистически достоверные отличия отмечены в отношении пневмонии и острого риносинусита. Выявлено снижение уровня содержания ИЛ-1β в сыворотке крови через 15 суток ($p = 0,05$) и через 6 месяцев после выписки из стационара ($p = 0,002$) в основной группе по сравнению с группой контроля. Через 15 суток в группе пациентов, получавших «Иммуновак-ВП-4®», отмечалось снижение уровня ИЛ-6 относительно исходного ($p = 0,04$) и стало ниже группы контроля ($p = 0,04$). Применение вакцины «Иммуновак-ВП-4®» можно рассматривать как способ совершенствования терапии внебольничной пневмонии: она может являться препаратом лечения, профилактики осложнений, инструментом в иммунореабилитации. Применение «Иммуновак-ВП-4®» в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения сопровождается снижением активности системного воспаления: уменьшением сывороточных уровней ИЛ-1β, ИЛ-6.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, вакциноterapia, поликомпонентные бактериальные вакцины, иммунотерапия

Для цитирования: 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 лёгкого течения в организованных коллективах // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 101–110. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-101-110.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA OF MILD COURSE IN ORGANIZED GROUPS

Vitaliy R. Tatevosov¹, Mikhail P. Kostinov²,
Andrey D. Protasov³, Valeriy N. Osiptsov¹,
Viliya V. Gainitdinova⁴, Valentina B. Polishchuk²,
Alexandr V. Poddubikov²

¹Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Balashikha, Russia

²I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia

³Samara State Medical University, Samara, Russia

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

© Татевосов В. Р., Костинов М. П., Протасов А. Д., Осипцов В. Н., Гайнитдинова В. В., Полищук В. Б., Поддубиков А. В., 2024

Abstract. Community-acquired pneumonia is one of the most common acute infectious diseases, especially in organized groups. Community-acquired pneumonia in military personnel is a serious problem of the medical service and is diagnosed 2–3 times more often than among civilians. The purpose of the study. To study the clinical features of the action of “Immunovac-VP-4®” in the complex treatment of community-acquired pneumonia in new recruits. Materials and methods. The study group included 88 conscripted military personnel from among the new recruits who were hospitalized with a diagnosis of mild community-acquired pneumonia. The main group of the study included 35 patients receiving basic antibacterial therapy in combination with the therapeutic vaccine “Immunovac-VP-4®”. The control group included 53 patients who received only standard basic antibacterial therapy. Results. In the main study group, the frequency of repeated respiratory infections in all nosologies was lower than in the control group, statistically significant differences were noted in relation to pneumonia and acute rhinosinusitis. A decrease in the level of IL-1 β in blood serum was revealed after 15 days ($p = 0.05$) and 6 months after discharge from the hospital ($p = 0.002$) in the main group compared with the control group. After 15 days, in the group of patients receiving “Immunovac-VP-4®”, there was a decrease in IL-6 levels relative to the baseline ($p = 0.04$) and it became lower than the control group ($p = 0.04$). Conclusion. The use of the “Immunovac-VP-4®” vaccine can be considered as a way to improve the treatment of community-acquired pneumonia: it can be a drug for treatment, prevention of complications, and an instrument in immunorehabilitation. The use of “Immunovac-VP-4®” in the complex treatment of community-acquired pneumonia of mild course is accompanied by a decrease in the activity of systemic inflammation: a decrease in serum levels of IL-1 β , IL-6.

Keywords: community-acquired pneumonia, vaccine therapy, multicomponent bacterial vaccines, immunotherapy

For citation: Tatevosov V. R., Kostinov M. P., Protasov A. D., Osiptsov V. N., Gainitdinova V. V., Polishchuk V. B., Poddubikov A. V. The effectiveness of immunotherapy in the complex treatment of community-acquired pneumonia of mild course in organized groups. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 101–110. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-101-110. (In Russ.).

Введение. В структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации болезни органов дыхания (БОД) занимают лидирующее положение. В 2022 г. заболеваемость БОД по сравнению с 2021 г. выросла на 4 %, с 2020 г. – на 12 % и составила 46949,5 на 100 тыс. населения [1]. Смертность от БОД в 2022 г. составила 55,6 случаев на 100 тыс. населения [1].

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний, особенно в организованных коллективах. ВП у военнослужащих является серьезной проблемой медицинской службы и диагностируется в 2–3 раза чаще, чем среди гражданских лиц. Такая ситуация объясняется скученностью проживания, увеличением числа контактов, особенностями эпидемического процесса при формировании нового коллектива. Уровень заболеваемости БОД у военнослужащих достигает 42 % [2].

Заболеваемость и смертность от ВП связаны с сезонами эпидемического роста острых респираторных инфекций (ОРИ) и характеризуются осенне-зимним подъемом. Среди этиологических факторов ВП преобладают *Streptococcus pneumoniae* [3], *Legionella spp.* и вирусы гриппа [3–4]. Иммунопрофилактика гриппа и пневмококковой инфекции являются эффективными методами профилактики ВП [5, 6].

Заболевания, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, в большинстве случаев развиваются на фоне снижения защитных свойств организма. По данным А. С. Полякова, доля лиц с признаками вторичных иммунодефицитных состояний среди больных ОРИ составляет 52,5 %. Заболеваемость ВП среди военнослужащих со вторичными иммунодефицитными состояниями в 1,2 раза выше, чем при их отсутствии [7]. Эти наблюдения указывают на необходимость внедрения в тактику лечения средств и методов вакцинопрофилактики и вакцинотерапии [8]. Инструментом воздействия на систему врожденного иммунитета являются иммуномодуляторы микробного происхождения и их синтетические аналоги [9]. В настоящее время широко используются препараты: глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), ИРС-19®, рибомунил, анатоксин стафилококковый очищенный (АСО), «Иммуновак-ВП-4®» и др. [10].

Применение указанных иммуномодуляторов повышает выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), моноцитарный хемотаксический протеин, интерлейкинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, интерферона (ИФН)- γ , с последующим формированием адаптивного иммунного ответа [11, 12, 3]. При лечении БОД в 60 странах мира используют лизаты бактерий, вызывающие формирование иммунного ответа в отношении наиболее распространенных возбудителей [11–13]. Бактериальные лизаты имеют неспецифическое иммуностимулирующее и иммунопрофилактическое действие. Терапевтическая вакцина «Иммуновак-ВП-4®» является комплексом водорастворимых антигенов *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*. Воздействуя на антигенпрезентирующие клетки через Toll-подобные рецепторы TLR-1, TLR-4, TLR-6, антигены бактериальных лизатов способствуют их созреванию и обеспечивают презентацию инфекционных паттернов, усиливают миграцию комплекса «антиген – антигенпрезентирующая клетка» в периферические органы лимфатической системы, где формируются факторы противомикробного иммунного ответа [14]. Анти-токсический и иммуномодулирующий эффекты бактериальных вакцин обусловлены накоплением цинка в мононуклеарных клетках [15]. Зрелые дендритные клетки слизистых оболочек обеспечивают презентацию антигена, что индуцирует CD4+-зависимый переход В-лимфоцитов в плазматические клетки, вызывая продукцию IgA, формируя мукозальный иммунитет [16]. Стимулирование врожденного иммунного ответа бактериальными вакцинами положительно влияет на течение и исход БОД. Применение бактериальных лизатов при остром течении заболевания показано только при наличии признаков иммунокомпрометации. [17]. В случае хронических форм

иммуномодуляторы данной группы можно использовать в ремиссии с целью ее продления, и в фазе обострения – для сокращения сроков лечения, снижения потребности в основной и симптоматической терапии, профилактики последующих осложнений [18].

По данным F. Braido и соавторов, при назначении поливалентных бактериальных лизатов больным с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) удавалось добиться снижения частоты обострений и улучшения показателей дыхания [19].

В отечественной и зарубежной литературе не удалось найти данных о применении бактериальных вакцин для лечения ВП с первых дней поступления пациента в стационар. С учетом изложенной информации о роли бактериальных иммуномодуляторов в лечении и профилактике БОД представляется перспективным изучение эффективности препарата «Иммуновак-ВП-4®» в комплексном лечении ВП лёгкого течения у лиц молодого возраста, проходящих службу в организованных воинских коллективах.

Цель: изучить клинические особенности действия «Иммуновак-ВП-4®» в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в пульмонологическом отделении Главного военного клинического госпиталя войск национальной гвардии Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования НИИВС имени И. И. Мечникова. Исследуемая группа включала в себя 88 военнослужащих по призыву из числа нового пополнения, госпитализированных с диагнозом «Внебольничная пневмония лёгкого течения». Тяжесть ВП определяли, руководствуясь клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых. Основанием для включения в группу исследования являлось подписание добровольного информированного согласия на проведение исследования.

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);
- спирометрия (определение объёмных и скоростных показателей);
- пульсоксиметрия;
- электрокардиограмма.
- иммунологическое обследование: определение общего IgE, уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, ФНО-α, ИФН-γ, ИФН-α;
- определение уровней IgG-антител к компонентам вакцины: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*.

2 этап – через 6 месяцев, проведение контрольного обследования пациентов и оценка терапевтической эффективности вакцины «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);
- спирометрия (определение объёмных и скоростных показателей);
- 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*, *Escherichia coli*.

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.).

Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, ФНО- α , ИФН- γ (ООО «Цитокин», Россия) и IgE (ООО «Иммунотэкс», Россия) в образцах сыворотки крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Основная группа включала в себя 35 пациентов, получавших базисную антибактериальную терапию в сочетании с терапевтической вакциной «Иммуновак-ВП-4[®]». В группу сравнения вошли 53 пациента, получавших только стандартную базисную антибактериальную терапию (табл. 1).

Характеристика препарата. Вакцина поликомпонентная «Иммуновак-ВП-4[®]» разработана в ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, разрешена к применению приказом № 270 МЗ России от 17.11.1993 г. При разработке вакцины были использованы новые подходы к селекции штаммов, основанные на перекресте антигенных свойств условно-патогенных микроорганизмов. Так, например, штамм *Escherichia coli* имеет общий антиген с *Haemophilus influenzae*. Механизм действия препарата обусловлен активацией эффекторов врождённого и адаптивного иммунитета. Препарат запускает фагоцитарную активность макрофагов, оказывает влияние на количество и функциональную активность субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD72), обеспечивает пролиферацию и активацию CD4 Т-лимфоцитов по Th1 пути, стимулирует продукцию ИФН- γ , ИФН- α , нормализует соотношение изотипов иммуноглобулинов, снижая IgE и повышая IgG, IgA, sIgA.

Схема назначения препарата. Пациенты основной группы получали антибактериальную терапию (амоксциллин / клавулановая кислота по 1,2 г внутривенно 3 раза в день или цефтриаксон (цефоперазон) по 1,0 г внутримышечно 2 раза в день) и «Иммуновак-ВП-4[®]» по подкожно-назальной схеме: в 1 сутки лечения – интраназально 1 капля в 1 ноздрю + подкожно в дозе 0,05 мл; на 2 сутки – интраназально по 1 капле в обе ноздри; на 3 сутки – интраназально по 2 капли в обе ноздри; на 4 сутки – подкожно в дозе 0,1 мл; на 7 сутки – подкожно в дозе 0,2 мл; на 10 сутки – подкожно в дозе 0,2 мл; на 13 сутки лечения – подкожно в дозе 0,3 мл.

Пациенты контрольной группы получали антибактериальную терапию, аналогичную описанной для основной группы.

Таблица 1. Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с внебольничной пневмонией при поступлении ($M \pm m$)
Table 1. Clinical and laboratory-instrumental characteristics of patients with community-acquired pneumonia upon admission ($M \pm m$)

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

Note: BMI – body mass index; CRB-65 – scale (confusion, respiratory rate, blood pressure, age > 65 years); RR – respiratory rate; SpO₂ – blood oxygen saturation; heart rate – heart rate; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; CRP – C-reactive protein.

Анализ двух групп по количественному показателю проводился с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для связанных. Для анализа трёх и более связанных выборок применялся критерий Фридмана, для множественных апостериорных сравнений использовался критерий Данна.

Для анализа динамики содержания цитокинов применялась робастная линейная модель смешанных эффектов (LMEM). Выбор метода обусловлен законом распределения данных, отличным от нормального, а также наличием в данных пропусков и широким диапазоном измеряемых концентраций. Время после начала наблюдения («время») и группа исследования («группа») были определены как фиксированные факторы, отдельные пациенты – случайные. Апостериорные сравнения (между группами в контрольных точках и между контрольными точками для каждой группы) проводились с помощью построения соответствующих контрастов на основе расчитанной модели с применением поправки Холма.

Сравнения двух групп по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряжённости критерием χ^2 (точным критерием Фишера в случае наличия частот менее 5 %).

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

Результаты исследований и их обсуждение. При исследовании иммунобиологических препаратов в первую очередь необходимо провести оценку безопасности их применения у людей, а затем его эффективности. Вакцина «Иммуовак-ВП-4®» была разработана более 40 лет назад и изучена при различных клинических состояниях, но при острых пневмониях у пациентов с первых дней поступления в стационар ранее не применялась. Новыми являются данные по изучению безопасности применения препарата у молодых людей, с присущей им высокой гиперчувствительностью ко многим антигенам, аллергенам, с одной стороны, и с высокой степенью носительства условно-патогенных микроорганизмов, с другой стороны.

Переносимость назначения препарата «Иммуовак-ВП-4®» оценивали с помощью специально разработанной анкеты, которую заполняли пациенты основной группы исследования ($n = 35$) в течение 15 дней после введения первой дозы препарата с уточнением определенных проявлений введения препарата врачом-исследователем. Оценивали как местные, так и системные (общие) реакции на подкожное введение, возникшие при введении вакцины.

При введении вакцины «Иммуовак-ВП-4®» отмечали местные побочные реакции: болевые ощущения в месте введения у 10 (30,3 %) пациентов в первые 4 суток, гиперемию – у 1 (3,0 %) человека в первые 2 суток – и общие реакции: субфебрильную температуру в первые 3 суток у 8 (24,2 %) пациентов, недомогание в первый день – у 1 (3,0 %) больного. Подобные нежелательные явления свойственны большинству иммуномодуляторов бактериального происхождения с подкожным введением, например, рузаму или рибомунилу [13]. Начиная с 4 дня у всех пациентов основной и контрольной группы исследования температура тела была нормальной, что может являться следствием проводимой антибактериальной терапии основного заболевания, и в то же время указывает на отсутствие пирогенного действия «Иммуовак-ВП-4®» при назально-подкожной схеме введения. Других нежелательных явлений при применении «Иммуовак-ВП-4®» в течение 15 дней наблюдения выявлено не было.

Клиническая эффективность вакцины «Иммуовак-ВП-4®» в комплексном лечении ВП лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения. Клиническую эффективность вакцинотерапии оценивали по количеству пациентов, повторно перенесших респираторную инфекцию (ОРИ, бронхит, синусит), в том числе пневмонию, в течение 6 месяцев после выписки из стационара.

Наблюдалась следующая картина:

- ОРИ – 6 (17 %) случаев в группе исследования и 12 (22,6 %) эпизодов – в группе контроля;
- острый бронхит – 3 (9 %) и 9 (17 %) наблюдений соответственно;
- острый риносинусит – ни одного эпизода в основной группе ($p = 0,012$) и 9 (17 %) случаев – в группе контроля;
- повторная пневмония – 3 (9 %) случая в основной группе и 15 (28 %) эпизодов – в группе контроля ($p = 0,031$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в основной группе частота повторных респираторных инфекций по всем нозологиям была ниже, чем в группе контроля, статистически достоверные отличия отмечены в отношении пневмонии и острого риносинусита.

Динамика показателей функции внешнего дыхания при применении вакцины «Иммуовак-ВП-4®» в комплексном лечении ВП лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения. В таблице 2 представлены показатели функции внешнего дыхания (ФВД) в группах исследования в динамике: исходные значения и через 6 месяцев после выписки из стационара.

У пациентов основной группы через 6 месяцев после начала наблюдения отмечалось статистически достоверное увеличение показателей ПОС ($p < 0,001$), МОС₂₅ при выдохе 25 % ФЖЕЛ ($p = 0,002$) и МОС₅₀ при выдохе 50 % ФЖЕЛ ($p = 0,007$). В группе контроля статистически достоверных изменений показателей ФВД не наблюдали. Через 6 месяцев после начала наблюдения отмечали статистически значимый прирост показателя ПОС в группе «Иммуовак-ВП-4®» по сравнению с группой контроля, разница медиан составила 46 [95 % ДИ = от 4 до 81] л/с ($p = 0,02$). Полученные результаты указывают на ускорение восстановления дыхательной функции лёгких после перенесённой ВП как следствие применения вакцины «Иммуовак-ВП-4®» и её положительного влияния на процесс реабилитации.

Аналогичная динамика была ранее отмечена у переболевших ВП военнослужащих при включении в терапию иммуномодулирующего препарата «Мидэл»: уменьшение интенсивности клинических симптомов заболевания, снижение частоты осложнений на 50,5 %, ускорение клинического восстановления на 3,1 суток, уменьшение риска повторных заболеваний, что свидетельствует о необходимости включения иммуномодуляторов в состав комплексной терапии [19].

Таблица 2. Динамика показателей функции внешнего дыхания в группах исследования
Table 2. Dynamics of indicators of respiratory function in the study groups

Показатели	Основная группа («Иммунавак-ВП-4®»), n = 23			Группа контроля, n = 23			p (гр. 1 – гр. 2) ²	
	Исходно, Me (Q1-Q3)	Через 6 мес., Me (Q1-Q3)	p ¹	Исходно, Me (Q1-Q3)	Через 6 мес., Me (Q1-Q3)	p ¹	Исходно	Через 6 мес.
ФЖЕЛ, л	5,2 (4,7–5,8)	5,6 (5,0–6,0)	0,09	4,9 (4,5–5,4)	5,1 (4,5–5,6)	0,33	0,10	0,13
ОФВ ₁ , л/с	4,6 (4,2–5,2)	4,6 (4,3–5,4)	0,22	4,4 (3,8–4,8)	4,5 (4,1–4,9)	0,11	0,17	0,33
ПОС, л/с	472 (428–547)	537 (511–574)	<0,001*	454 (433–503)	491 (460–536)	0,08	0,42	0,02
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	85,5 (74,5–89,3)	83,0 (77,5–88,5)	0,83	86,5 (74,5–93,8)	88,0 (81,0–93,0)	0,66	0,53	0,13
МОС ₂₅ , л/с	7,6 (6,7–8,7)	8,6 (7,6–9,7)	0,002*	7,5 (7,1–7,9)	7,9 (7,2–8,6)	0,13	0,55	0,06
МОС ₅₀ , л/с	4,7 (4–6,3)	6,2 (4,4–7,1)	0,007*	4,9 (4,1–5,6)	5,1 (4,6–5,7)	0,14	0,52	0,08
МОС ₇₅ , л/с	2,3 (1,7–3,3)	2,6 (1,7–3,6)	0,63	2,6 (1,8–3,4)	2,7 (2,1–3,4)	0,21	0,50	0,42

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$); ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с; ОФВ₁/ФЖЕЛ – модифицированный индекс Тиффно; ПОС – пиковая объемная скорость; МОС_{25–75} – максимальная объемная скорость при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ. Результаты представлены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана; Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили соответственно. Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах: ¹применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок; ²применялся критерий Манна – Уитни.

Note: *differences in indicators are statistically significant ($p \leq 0.05$); FVC – the forced vital capacity of the lungs, OFV1 – the volume of forced exhalation in 1 second; OFV1/FVC – the modified Tiffno index, PIC is the peak volume velocity; MOS_{25–75} – the maximum volume velocity during exhalation of 25–75 % of FVC. The results are presented as Me (Q1; Q3), where Me – the median; Q1 and Q3 – the lower and upper quartiles, respectively. Variables are presented as median and interquartile range: ¹the Wilcoxon test for related samples was used; ²the Mann – Whitney test was used.

Динамика уровня цитокинов у военнослужащих нового пополнения с ВП лёгкого течения. Для оценки влияния адаптивного иммунитета на течение ВП лёгкого течения при разных подходах к терапии у военнослужащих нового пополнения в обеих группах исследовали содержание цитокинов в сыворотке крови в динамике: исходный уровень, на 15 сутки заболевания и через 6 месяцев. Результаты свидетельствуют о том, что в обеих группах исходно содержание ИЛ-1β в сыворотке крови было на верхней границе диапазона нормы (< 5 нг/мл), что можно объяснить неспецифической активацией Т-лимфоцитов. Продукция ИЛ-1β способствует привлечению нейтрофилов в пневмонический очаг за счет активации внутриклеточных сигнальных путей MyD88/IRAK/NF-κB и вызывает продукцию соответствующих хемокинов [20].

Таблица 3. Динамика содержания цитокинов (базальный уровень) у военнослужащих нового пополнения с внебольничной пневмонией лёгкого течения в группах исследования
Table 3. Dynamics of cytokine content (basal level) in new recruits with community-acquired pneumonia of mild course in the study groups

Показатели	Исходно	15 сут.	6 мес.
ИЛ-1β, пг/мл			
Иммунавак-ВП-4®	5,3 (2,1–13,1) [23]	2,0 (1,1–4,6) [22]	1,8 (0,7–3,1) [24]
Контроль	4,4 (1,6–10,2) [20]	5,1 (1,6–10,4) [22]	5,9 (2,6–20,8) [20]
LMEM ¹ : время (15 сут.): $t = 1,2, p = 0,22$; время (6 мес.): $t = 1,7, p = 0,09$. Группа: $t = 0,9, p = 0,35$. Время (15 сут.) × группа: $t = 2,2, p = 0,05$; время (6 мес.) × группа: $t = 3,2, p = 0,002$. Апостериорные тесты: между группами: $p^0 = 0,70, p^{15} = 0,04, p^6 = 0,01$; динамика («Иммунавак-ВП-4®»): $p^{0/15} = 0,05, p^{0/6} = 0,008$; (контроль): $p^{0/15} = 0,99, p^{0/6} = 0,33$			
ИЛ-6, пг/мл			
Иммунавак-ВП-4®	9,2 (6,1–34,2) [14]	3,3 (1,7–14,8) [11]	4,4 (1,6–7,2) [9]
Контроль	9,7 (8,2–15,8) [26]	9,1 (8,4–9,8) [22]	8,7 (8,2–10,1) [26]
LMEM: время (15 сут.): $t = 0,9, p = 0,33$; время (6 мес.): $t = 0,1, p = 0,92$. Группа: $t = 1,9, p = 0,06$. Время (15 сут.) × группа: $t = 2,1, p = 0,05$; время (6 мес.) × группа: $t = 2,2, p = 0,05$. Апостериорные тесты: между группами: $p^0 = 0,58, p^{15} = 0,03, p^6 = 0,05$; динамика («Иммунавак-ВП-4®»): $p^{0/15} = 0,04, p^{0/6} = 0,05$; (контроль): $p^{0/15} = 0,81, p^{0/6} = 0,70$.			

Была обнаружена разновекторная динамика содержания ИЛ-1β через 15 суток ($p = 0,05$) и через 6 месяцев после выписки из стационара ($p = 0,002$), а именно – статистически достоверное снижение в исследуемой группе, получавшей «Иммунавак-ВП-4®», с 5,3 (2,1–13,1) до 2,0 (1,1–4,6) пг/мл через 15 суток ($p = 0,05$) и до 1,8 (0,7–3,1) пг/мл через 6 мес. ($p = 0,008$) по сравнению с группой контроля, в которой достоверных изменений содержания ИЛ-1β в указанные сроки не наблюдали ($p = 0,99$ – через 15 сут., $p = 0,33$ через 6 мес.). Исходно сопоставимый

в группах исследования уровень ИЛ-1 β ($p = 0,70$) через 15 сут. после начала наблюдения достоверно снижался в группе пациентов, получавших «Иммуновак-ВП-4[®]»: 2,0 (1,1–4,6) пг/мл против 5,1 (1,6–10,4) пг/мл ($p = 0,04$), разница медиан между группами 3,1 [95 % ДИ = от 0,1 до 7,5] пг/мл. Через 6 месяцев разница между группой контроля и группой пациентов, получавших «Иммуновак-ВП-4[®]», оставалась статистически значимой: 1,8 (0,7–3,1) пг/мл против 5,9 (2,6–20,8) пг/мл ($p = 0,01$), разница медиан между группами 4,1 [95 % ДИ = от 0,5 до 10,8] пг/мл.

С содержанием ИЛ-6 наблюдали аналогичную динамику: разнонаправленное изменение в группах исследования через 15 сут. ($p = 0,05$) и через 6 мес. после выписки ($p = 0,05$). Исходно, содержание ИЛ-6 в группах исследования имело сравнимый уровень ($p = 0,58$), но через 15 суток в группе пациентов, получавших «Иммуновак-ВП-4[®]», отмечали статистически достоверное снижение уровня ИЛ-6 относительно исходного с 9,2 (6,1–34,2) до 3,3 (1,7–14,8) пг/мл ($p = 0,04$), в результате которого содержание ИЛ-6 в группе «Иммуновак-ВП-4[®]» стало ниже группы контроля: 3,3 (1,7–14,8) пг/мл против 9,1 (8,4–9,8) пг/мл ($p = 0,04$), разница медиан между группами 5,7 [95 % ДИ = от 4,3 до 7,1] пг/мл. Через 6 месяцев в группе получавших «Иммуновак-ВП-4[®]» содержание ИЛ-6 оставалось ниже исходного уровня 4,4 (1,6–7,2) пг/мл ($p = 0,05$) и ниже, чем в группе контроля: 4,4 (1,6–7,2) пг/мл против 8,7 (8,2–10,1) пг/мл ($p = 0,05$), разница медиан между группами 4,2 [95 % ДИ = от 2,1 до 7,4] пг/мл.

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

Заключение. Включение вакцины поликомпонентной «Иммуновак-ВП-4[®]» назально-подкожным методом при комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения у военнослужащих нового пополнения является безопасным. Положительный эффект комплексной терапии является следствием иммуномодулирующего действия отечественной терапевтической вакцины и может быть использован для создания благоприятной эпидемической ситуации в коллективах. Применение вакцины «Иммуновак-ВП-4[®]» можно рассматривать как способ усовершенствования терапии внебольничной пневмонии: она может являться препаратом лечения, профилактики осложнений [14–15]. Применение «Иммуновак-ВП-4[®]» в комплексном лечении внебольничной пневмонии лёгкого течения сопровождается снижением активности системного воспаления: уменьшением сывороточных уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также улучшением вентиляционной функции лёгких.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2022 г. / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2023. 32 с.
2. Матюхин А. В., Емельянов В. Н. Эпидемиологическая и социально-экономическая оценка значимости внебольничных пневмоний в Вооруженных силах Российской Федерации // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. № S1-2. С. 12–14.
3. Rendon A., Rendon-Ramirez E. J., Rosas-Taraco A. G. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia // Current Infectious Disease Reports. 2016. Vol. 18, no. 10. doi: 10.1007/s11908-016-0516-y.
4. Ishiguro T., Takayanagi N., Yamaguchi Sh. et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia // Internal Medicine. 2013. Vol. 52, no. 3. P. 317–324. doi: 10.2169/internalmedicine.52.8830.
5. Чучалин А. Г., Биличенко Т. Н., Зверев В. В. и др. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции. Изд. офиц.-е. Москва, 2008. 14 с.
6. Костинов М. П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей. Москва: Группа МДВ, 2020. 248 с.
7. Поляков А. С. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых болезней органов дыхания у военнослужащих и обоснование применения иммунокорректирующих средств в их профилактике и лечении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2009. 22 с. EDN WJLOPL.
8. Коровкина Е. С., Костинов М. П. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной патологией этих заболеваний,

и пути возможной иммунокоррекции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. № 2. С. 100–109.

9. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Ярилин А. А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

10. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей / под ред. М. П. Костинова. Москва: Арт-студия «Созвездие», 2013. 112 с.

11. Княжеская Н. П. Бактериальные лизаты (Бронхо-Ваксом) в лечении и профилактике респираторных аллергических заболеваний // Эффективная фармакотерапия. 2014. Т. 44. С. 20–23.

12. Абабий И. И., Данилов Л. А., Гинда С. С. и соавт. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной детей с компенсированным хроническим тонзиллитом // Педиатрия. 2018. Т. 97, № 2. С. 134–139.

13. Фошина Е. П., Костинов М. П., Поддубиков А. В. Влияние бактериальных вакцин на состояние микробиоценоза носоглотки и оценка их клинической эффективности у детей с хроническими риносинуситами и тонзиллофарингитами // Педиатрия. 2018. Т. 97, № 2. С. 129–133.

14. Giovannini M., Salvini F., Riva E. Bacterial extracts as immunomodulators for the prevention of recurrent respiratory infections in children // Journal of Medical Microbiology & Diagnosis. 2014. Vol. 3. P. 136.

15. Shi J. H., Li T. S., Lin Y. G. The evolvement of Th1/Th2 imbalance accommodates to the progress of airway inflammation in asthmatic subjects and rat model // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2004. Vol. 84, no. 17. P. 1440–1444.

16. Esposito S., Marchisio P., Prada E., et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection // Vaccine. 2014. Vol. 32, no. 22. P. 2546–2552.

17. Костинов М. П., Лавров В. Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. 2-е изд., доп. Москва: МДВ, 2010. 192 с.

18. Поддубикова А. М., Костинов М. П. Вакцина Иммуновак-ВП-4® в комплексе аллергенспецифической иммунотерапии больных поллинозами // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2010. № 4. С. 44–48.

19. Braido F., Melioli G., Cazzola M. et al. AIACE Study Group. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation) // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2015. Vol. 33. P. 75–80. Epub 2015 May 5. doi: 10.1016/j.pupt.2015.03.006.

20. Camporeale A., Poli V. IL-6, IL-17 and STAT3: a holy trinity in auto-immunity? Frontiers in Bioscience-Landmark. 2012. Vol. 17. P. 2306–2326.

References

1. Zaboлева most v zroslogo naseleniya Rossii v 2022 g. = Morbidity of the adult population of Russia in 2022. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2023; 32 p. (In Russ.).

2. Matyukhin A. V., Emel'yanov V. N. Epidemiological and socio-economic assessment of the importance of community-acquired pneumonia in the Armed Forces of the Russian Federation. Izvestiya rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Proceedings of the Russian Military Medical Academy. 2019; S1-2: 12–14. (In Russ.).

3. Rendon A., Rendon-Ramirez E. J., Rosas-Taraco A. G. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia. Current Infectious Disease Reports. 2016; 18 (10). doi: 10.1007/s11908-016-0516-y.

4. Ishiguro T., Takayanagi N., Yamaguchi Sh. et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. Internal Medicine. 2013; 52 (3): 317–324. doi: 10.2169/internalmedicine.52.8830.

5. Chuchalin A. G., Bilichenko T. N., Zverev V. V. et al. Gosudarstvennoye sanitarno-epidemiologicheskoye normirovaniye Rossiyskoy Federatsii. 3.3.1. Vaksinoprofilaktika. Immunizatsiya polisakharidnoy polivalentnoy vaksinoy dlya profilaktiki pnevmokokkovoy infektsii = State sanitary and epidemiological regulation of the Russian Federation. 3.3.1. Vaccination. Immunization with polysaccharide polyvalent vaccine for the prevention of pneumococcal infection. The publication is official. Moscow, 2008. 14 p. (In Russ.).

6. Kostinov M. P. Vaksinatziya v zroslykh – ot strategii k taktike. Rukovodstvo dlya vrachev = Adult vaccination – from strategy to tactics. A guide for doctors. Moscow: MDV Group; 2020: 248 p. (In Russ.).

7. Polyakov A. S. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika ostryykh bolezney organov dykhaniya u voyennosluzhashchikh i obosnovaniye primeneniya immunokorrigiruyushchikh sredstv v ikh profilaktike i lechenii = Clinical and epidemiological characteristics of acute respiratory diseases in military personnel and justification of the use of immunocorrective agents in their prevention and treatment. Abstract of thesis of Cand. Sci. (Med.). St. Petersburg: 2009: 22 p. EDN WJIOPL. (In Russ.).

8. Korovkina E. S., Kostinov M. P. Immunopathological mechanisms of community-acquired pneumonia and chronic obstructive lung disease caused by the infectious pathology of these diseases, and ways of possible immunocorrection. Zhurnal mikirobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2019; 2: 100–109. (In Russ.).

9. Khaitov R. M., Pinegin B. V., Yarilin A. A. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii. Diagnostika zabolevaniy immunnoy sistemy = Guidelines for Clinical Immunology. Diagnosis of Diseases of the Immune System. Moscow: GEOTAR Media; 2009. (In Russ.).
10. Vaksinatziya vzroslykh s bronkholegochnoy patologiyey. Rukovodstvo dlya vrachey = Vaccination of adults with bronchopulmonary pathology. A guide for doctors. Ed. by M. P. Kostinov. Moscow: Art Studio "Constellation"; 2013. 112 p. (In Russ.).
11. Knyazheskaya N. P. Bacterial lysates (Broncho-Wax) in the treatment and prevention of respiratory allergic diseases. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy. 2014; 44: 20–23. (In Russ.).
12. Ababiy I. I., Danilov L. A., Ginda S. S. et al. Clinical and immunological efficacy of vaccination with conjugated pneumococcal vaccine in children with compensated chronic tonsillitis. Pediatriya = Pediatrics. 2018; 97 (2): 134–139. (In Russ.).
13. Foshina E. P., Kostinov M. P., Poddubikov A. V. The effect of bacterial vaccines on the state of nasopharyngeal microbiocenosis and assessment of their clinical efficacy in children with chronic rhinosinusitis and tonsillopharyngitis. Pediatriya = Pediatrics. 2018; 97 (2): 129–133 (In Russ.).
14. Giovannini M., Salvini F., Riva E. Bacterial extracts as immunomodulators for the prevention of recurrent respiratory infections in children. Journal of Medical Microbiology & Diagnosis. 2014; 3: 136.
15. Shi J. H., Li T. S., Lin Y. G. The evolvement of Th1/Th2 imbalance accommodates to the progress of airway inflammation in asthmatic subjects and rat model. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2004; 84 (17): 1440–1444.
16. Esposito S., Marchisio P., Prada E. et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. Vaccine. 2014; 32 (22): 2546–2552.
17. Kostinov M. P., Lavrov V. F. Vaksiny novogo pokoleniya v profilaktike infektsionnykh zabolevaniy = New Generation Vaccines in the Prevention of Infectious Diseases. 2nd ed., Moscow: MDV Group, 2010. 192 p. (In Russ.).
18. Poddubikova A. M., Kostinov M. P. Immunovak-VP-4® vaccine in the complex of allergen-specific immunotherapy of patients with pollinosis. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2010; 4: 44–48. (In Russ.).
19. Braido F., Melioli G., Cazzola M. et al. AIACE Study Group. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation). Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2015; 33: 75–80. Epub 2015 May 5. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.03.006.
20. Camporeale A., Poli V. IL-6, IL-17 and STAT3: a holy trinity in auto-immunity? Frontiers in Bioscience-Landmark. 2012; 17: 2306–26.

Сведения об авторах

В. Р. Татевосов, ведущий врач-терапевт группы ведущих специалистов, Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, Балашиха, Россия, e-mail: vitalic-tatevosov@mail.ru.

М. П. Костинов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет); заслуженный деятель науки Российской Федерации, Москва, Россия, e-mail: monolit.96@mail.ru.

А. Д. Протасов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом международного сотрудничества и образования, Самарский государственный медицинский университет. Самара, Россия, e-mail: inter@samsmu.ru.

В. Н. Осипцов, начальник 1 терапевтического отделения, Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, Балашиха, Россия, e-mail: manok23@yandex.ru.

В. В. Гайнитдинова, доктор медицинских наук, профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru.

В. Б. Полищук, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва, Россия, e-mail: polischook@mail.ru.

А. В. Поддубиков, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией микробиологии условно-патогенных бактерий, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва, Россия, e-mail: poddubikov@yandex.ru.

Information about the authors

V. R. Tatevosov, Leading Physician-Therapist, Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Balashikha, Russia, e-mail: vitalic-tatevosov@mail.ru.

M. P. Kostinov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Laboratory, I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums; Head of the Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: monolit.96@mail.ru.

A. D. Protasov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: inter@samsmu.ru.

V. N. Osiptsov, Head of the 1st Therapy Department, Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Balashikha, Russia, e-mail: manok23@yandex.ru.

V. V. Gaynitdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pulmonology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru.

V. B. Polischuk, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia, e-mail: polischook@mail.ru.

A. V. Poddubikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia, e-mail: poddubikov@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 16.04.2024; одобрена после рецензирования 30.05.2024; принята к публикации 31.05.2024.

The article was submitted 16.04.2024; approved after reviewing 30.05.2024; accepted for publication 31.05.2024.