

УДК 616-092

Комплексная иммунотерапия в лечении пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

Корвяков С.А., Алехин А.И., Морачева Н.Н., Любавская Т.Я., Селедцов В.И.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2

Целью выполненной работы было оценить безопасность, иммунологическую и клиническую эффективность комплексной иммунотерапии у пожилых пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также ХОБЛ, сочетанной с пневмонией.

Материалы и методы. Для сравнительного исследования были сформированы 2 группы пациентов по 35 человек. Контрольная группа получала стандартное лечение. Основная группа исследования наряду со стандартным лечением получала комплексную иммунотерапию, которая включала в себя экстракорпоральное, ингаляционное и внутримышечное применение иммуностимулирующих препаратов (полиоксидоний или неостим, циклоферон и тималин). Время нахождения пациентов в стационаре составляло 10–14 дней.

Результаты. Побочные эффекты иммунотерапии (нарастание одышки, перепады давления и др) были зарегистрированы у 11 пациентов. Иммунотерапия не оказывала существенного влияния на клеточные и биохимические показатели крови, а также на сывороточные уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли-альфа). Вместе с тем, иммунотерапевтическое лечение позволило значительно сократить объемы приема пациентами антибиотиков и системных глюкокортикоидов (сГКС). Отсроченный клинический эффект (4–6 месяцев) от проведенного лечения удалось оценить у 25 иммунотерапевтических и у 28 контрольных пациентов. Устойчивое улучшение дыхательной функции, отсутствие обострений заболевания и значительное снижение лекарственной нагрузки были отмечены у 18 (87%) иммунотерапевтических пациентов и только у 7 (19%) контрольных пациентов.

Заключение. В целом, полученные результаты указывают на относительную безопасность и значимую клиническую эффективность применения комплексной иммунотерапии в лечении обострений ХОБЛ у пожилых пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); пневмония; пожилой возраст; иммунотерапия.

Для цитирования: Корвяков С.А., Алехин А.И., Морачева Н.Н., Любавская Т.Я., Селедцов В.И. Комплексная иммунотерапия в лечении пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Патогенез. 2023; 21 (2): 62-69

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.62-69

Для корреспонденции: Селедцов Виктор Иванович, e-mail: seledtsov@rambler.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме: «Разработка технологии экстракорпоральной адоптивной лейкоцитарной иммунотерапии в лечении пневмоний и обострения ХОБЛ у пациентов пожилого возраста» (FUSS-2020-0009).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают особую благодарность Шиховой Юлии Анатольевне, заместителю главного врача ЦКБ РАН по лечебной работе, и Кузьминой Ирине Владимировне, заместителю главного врача ЦКБ РАН по хирургии, поддержке которых дала возможность своевременно начать исследования.

Поступила: 30.03.2023

Complex immunotherapy in the treatment of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Korvyakov S.A., Alekhin A.I., Moracheva N.N., Lyubavskaya T.Ya., Seledtsov V.I.

Academician B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Abrikosovsky Pereulok 2, Moscow 119991 GSP-1, Russian Federation

The aim of this clinical study was to evaluate safety and immunological and clinical efficacy of complex immunotherapy in elderly patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as of COPD associated with pneumonia.

Materials and methods. This comparative study included 2 groups of patients, 35 people each. The control group received standard treatment. The study group, along with standard treatment, received complex immunotherapy, which included extracorporeal, inhalation, and intramuscular administration of immunotropic drugs (polyoxidonium or neostim, cycloferon, and thymalin). The length of stay in the hospital was 10-14 days.

Results. Side effects of immunotherapy (increased dyspnea, fluctuations of blood pressure, etc.) were observed in 11 patients. Immunotherapy had no significant effect on cellular and biochemical parameters of blood, as well as on serum levels of proinflammatory cytokines (interleukin (IL)-6, IL-8, and tumor necrosis factor-alpha). At the same time, the immunotherapeutic treatment significantly reduced the amount of antibiotics and systemic glucocorticoids (sGC) taken by patients. Delayed clinical effect (4-6 months) of the treatment was assessed in 25 immunotherapeutic and 28 control patients. Sustained improvement in respiratory function, absence of disease exacerbations, and a significant reduction in drug load were observed in 18 (87%) immunotherapeutic patients and only in 7 (19%) control patients.

Conclusion. On the whole, the results of this study indicated relative safety and significant clinical efficacy of the complex immunotherapy in the treatment of COPD exacerbation in elderly patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD); pneumonia; elderly age; immunotherapy.

For citation: Korvyakov S.A., Alekhin A.I., Moracheva N.N., Lyubavskaya T.Ya., Seledtsov V.I. [Complex immunotherapy in the treatment of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(2): 62-69 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.62-69

For correspondence: Seledtsov Victor Ivanovich, e-mail: seledtsov@rambler.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments. The authors are especially grateful to Yulia Anatolyevna Shikhova and Irina Vladimirovna Kuzmina, Deputy Chief Physician of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, whose support made it possible to start the research in a timely manner.

Received: 30.03.2023

Введение

Лечение хронических бронхолёгочных заболеваний среди пожилых людей во многих случаях является крайне проблематичным. К развитию обострения заболевания приводит патологический круг событий. Вначале система дыхания подвергается вирусной инфекции. Далее вирусная инфекция открывает ворота для бактериальных инфекций. Инфекции, часто наряду с курением, вызывают воспаление, которое при длительном течении нарушает внутритканевую микроциркуляцию, ремоделирует лёгочную ткань и ослабляет местный иммунитет. В результате в легких создаются благоприятные условия для персистенции инфекции и развития обострения хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Стандартная терапия обострений ХОБЛ обычно включает в себя назначение антибиотиков, глюкокортикоидов (ГКС), бронходилататоров и муколитиков (рис. 1).

Широкое назначение антибиотиков при лечении бронхолёгочных и мочевых инфекций способствовало формированию антибиотикорезистентных штаммов пневмококков, стрептококков, гемофильной палочки и стафилококков [1-3]. ГКС эффективно уменьшают воспаление,

однако, при этом они снижают иммунологическую реактивность организма и, тем самым, существенно ослабляют его возможности противостоять инфекции. Бронходилататоры и муколитики могут облегчать состояние больного, но они не способны оказывать значимого влияния на патогенез заболевания и частоту его обострений [1-3]. В этой связи становится очевидным, что новые подходы к лечению ХОБЛ должны быть направлены прежде всего на усиление противоинфекционной иммунной защиты. Однако такой подход к лечению пожилых больных исходно представляется проблематичным в связи с возрастным ослаблением иммунной системы.

Предлагаемое нами комплексное иммунотерапевтическое лечение включает в себя: экстракорпоральную лейкоцитарную иммунотерапию, ингаляционную иммунотерапию и внутримышечное введение препаратов. В лечении используются: полиоксидоний (азоксимер бромид) или неостим (молграмостин), циклоферон (меглюмин акридонacetата), тималин и натрия аденозинтрифосфат (АТФ). Полиоксидоний оказывает прямое стимулирующее воздействие на фагоцити-



Рис. 1. Патогенез и стандартное лечение обострения ХОБЛ.

рующие клетки и естественные киллеры, стимулирует антителообразование и синтез интерферонов альфа и гамма. Препарат также обладает детоксикационными и антиоксидантными свойствами [4]. Циклоферон является индуктором эндогенного интерферона. Этот препарат повышает неспецифическую резистентность организма в отношении как вирусных, так и бактериальных инфекций [5]. Тималин содержит в своем составе тимусные пептиды, которые способствуют восстановлению нарушенной Т-клеточной реактивности [6]. Включение в схему лечения АТФ нацелено на поддержания энергозависимых биохимических процессов в иммунных клетках.

Целью данной работы было оценить безопасность, иммунологическую и клиническую эффективность комплексной иммунотерапии у пожилых пациентов с обострением ХОБЛ, а также ХОБЛ, сочетанной с пневмонией.

Материалы и методы исследования

Данное клиническое исследование выполнено согласно государственному заданию FUSS-2020-0009 Министерства науки и высшего образования РФ. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Центральной клинической больницы (ЦКБ) РАН. От каждого пациента, вовлеченного в исследование, было получено информированное согласие.

Всего в исследование было включено 70 человек: 42 мужчины и 28 женщин в возрасте от 60 до 93 лет, средний возраст составил $73,9 \pm 8,9$ года.

В основную (иммунотерапевтическую) группу было включено 35 пациентов (20 мужчин и 15 женщин) проходивших стационарное лечение на базе терапев-

тического отделения ЦКБ РАН, в том числе 31 больной с обострением ХОБЛ (17 мужчин, 14 женщин) и 4 пациента с ХОБЛ, осложнённой пневмонией (3 мужчины, 1 женщина; в 3 случаях пневмония была односторонней сегментарной, в 1 – двусторонней полисегментарной). По спирометрической классификации ХОБЛ I стадия заболевания была диагностирована у 7, II стадия – у 11, III стадия – у 9 и IV стадии – у 4 пациентов. 18 пациентов с ХОБЛ имели смешанный (бронхитический + эмфизематозный) тип заболевания, у 10 больных был диагностирован эмфизематозный тип, 3 пациента были с бронхитическим типом ХОБЛ.

В контрольную группу были включены 35 пациентов (22 мужчины и 13 женщин), проходивших стандартное лечение на базе этого же стационара, в том числе 25 больных с обострением ХОБЛ (17 мужчин, 8 женщин) и 10 больных с ХОБЛ, осложнённой пневмонией (5 мужчин, 5 женщин; в 7 случаях диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, в 3 – односторонняя сегментарная). По спирометрической классификации ХОБЛ I стадия болезни была выявлена у 5 человек, II стадия была диагностирована у 9 пациентов, III стадия – у 8 и IV стадия – у 3 больных. В подгруппе пациентов с ХОБЛ у 16 больных имел место смешанный (бронхитический + эмфизематозный) тип заболевания, у 6 – эмфизематозный, у 3 – бронхитический. Группа исследования и контрольная группа были сопоставимы по возрастным, гендерным и клиническим характеристикам.

При поступлении почти все пациенты предъявляли жалобы на кашель и одышку, а также имели другие жалобы (**рис. 2**).

Практически все пациенты имели сопутствующие заболевания в различных сочетаниях (**рис. 3**). У всех

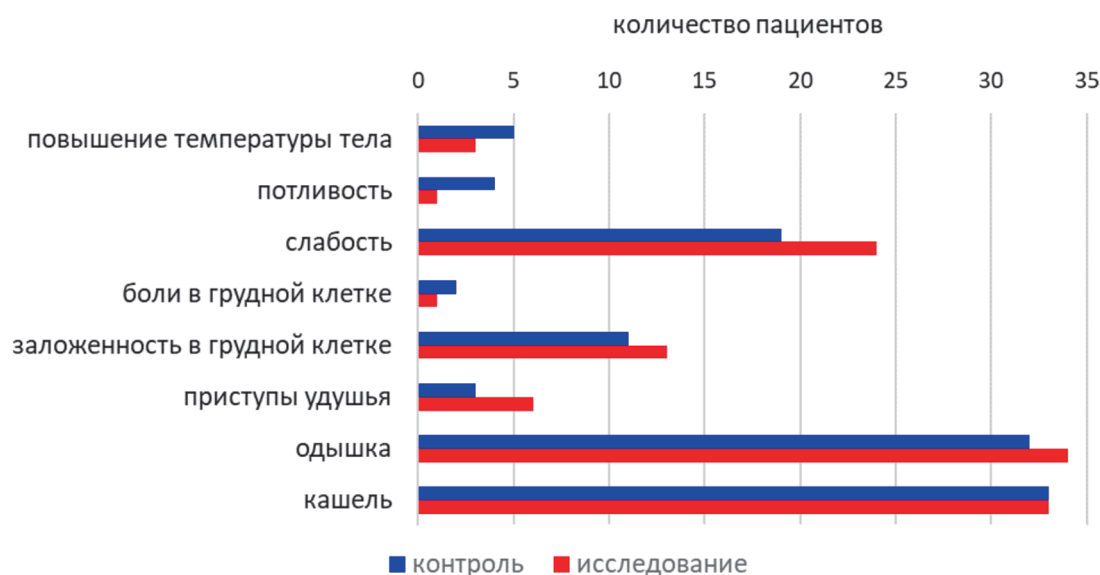


Рис 2. Жалобы пациентов при поступлении.

пациентов с пневмонией имелся также отягощённый фон в виде хронического бронхолёгочного заболевания.

В целом, данные, представленные на **рис. 1 и 2**, указывают на высокую степень клинической сопоставимости группы исследования и контрольной группы. Уровень сатурации кислорода в крови пациентов колебался от 83% до нормальных цифр (максимум 98%). При физикальном обследовании у всех пациентов отмечались изменения, характерные для хронической бронхолёгочной патологии.

Всем пациентам основной и контрольной групп при поступлении и перед выпиской из стационара проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки – МСКТ или рентгенография. У подавляющего большинства пациентов выявленные рентгенологические изменения не претерпевали в процессе лечения существенных динамических изменений (за исключением случаев с пневмонией, где у всех больных отмечена положительная динамика течения процесса).

Пациенты группы исследования наряду со стандартным лечением получали комбинированную иммунотерапию, включающую в себя экстракорпоральную лейкоцитарную иммунотерапию, а также ингаляционное и внутримышечное введение иммуномодулирующих препаратов. Экстракорпоральная иммунотерапия состояла из следующих этапов: 1) взятие 300 мл крови в контейнер с гепарином; 2) внесение в кровь полиоксидония (6 мг при первом введении, 12 мг при двух последующих) или неостима (75 мкг), циклоферона (60 мг) и АТФ (1%, 1 мл); 3) инкубация крови с лекарственными препаратами в течение 2 часов; и 4) возврат крови пациенту с премедикацией антигистаминным препаратом. Для проведения ингаляционной терапии полиоксидоний (6 мг) или неостим (75 мкг), а также тималин (10 мг) и циклоферон (60 мг) растворяли в физиологи-

ческом растворе. Приготовленный раствор ингалировали через небулайзер. Тималин (10 мг) и полиоксидоний (6 мг) также вводили внутримышечно.

Состояние пациентов с контролем лабораторных показателей оценивалось до лечения (при поступлении в стационар) и в процессе лечения в соответствии с принятыми национальными и международными рекомендациями. Дизайн исследования представлен в **табл. 1**.

В дополнение к общеклиническому исследованию в крови больных определяли сывороточные уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкин (ИЛ)-6; ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО), с использованием коммерческих тест-систем производства Вектор-Бест (Новосибирск).

Статистический анализ данных проводили с использованием критерия Стьюдента для независимых (между группами) и связанных (в динамике) переменных, критерия Манна-Уитни, критерия хи-квадрат (для частотных показателей). Данные приведены как среднее со стандартным отклонением ($M \pm SD$).

Результаты исследования

Неблагоприятные побочные эффекты иммунотерапевтического лечения в виде одышки, боли в грудной клетке, перепадов артериального давления, температурных реакций или других проявлений были отмечены у 11 пациентов. Эти эффекты не носили критического характера и не потребовали внесения существенных изменений в схему лечения.

Иммунотерапевтическое лечение не оказывало статистически значимого влияния на клинические и биохимические показатели крови. У пациентов основной группы обращало на себя внимание более выраженная в сравнении с контрольными пациентами тенден-

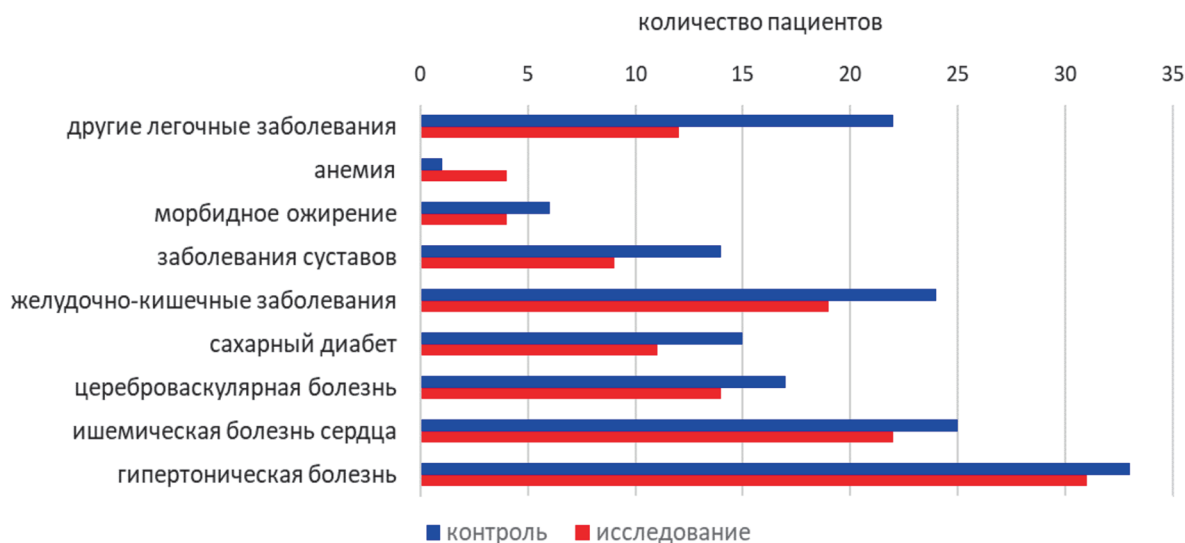


Рис. 3. Сопутствующие заболевания пациентов.

ция к снижению/нормализации уровней С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, т.е. к ослаблению воспалительного процесса. И это несмотря на то, что иммунотерапевтическая группа получала меньше противовоспалительных ГКС в сравнении с контрольной группой. Вместе с тем, у пациентов основной группы была более заметна тенденция к ускорению СОЭ, которая, возможно, как раз и является следствием уменьшенного приема ГКС.

Уровни в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-альфа), определяли при поступлении (день 0), через 5-7 дней и через 10-14 дней. Статистически значимых различий этих показателей в динамике обнаружено не было (табл. 2). Также не было существенной разницы между показателями, выявленными в группе исследования и в контрольной группе.

В группе исследования значительное улучшение самочувствия (уменьшение выраженности респираторных жалоб) на фоне проведения иммунотерапии отметили 25 пациентов (22 больных с ХОБЛ и 3 – с пневмонией). Улучшение самочувствия обычно отмечалось уже на 2-4-й день после начала лечения. Оценка кашля по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в основной группе при поступлении составила в среднем $5,09 \pm 2,60$ балла, при выписке – $2,0 \pm 1,87$ балла, оценка одышки по шкале Борга составила $5,21 \pm 2,50$ и $2,41 \pm 1,71$ балла соответственно (в обоих случаях $p < 0,05$ по парному критерию Стьюдента).

У пациентов контрольной группы клиническое улучшение обычно отмечалось позже, на 7-10-й день лечения. Контрольные пациенты оценили кашель при по-

ступлении в $5,11 \pm 2,74$ балла, при выписке – в $2,41 \pm 1,76$ балла ($p < 0,05$), оценка одышки по шкале Борга составила $5,20 \pm 2,94$ и $2,82 \pm 2,10$ балла соответственно ($p < 0,05$).

При выписке статистически значимых различий в показателях внешнего дыхания между иммунотерапевтическими и контрольными пациентами обнаружено не было ($p > 0,05$ по критерию Манна-Уитни). Однако важно то, что достижение положительного клинического эффекта у большей части иммунотерапевтических пациентов удалось добиться без применения антибактериальной терапии (в т.ч. у 2 из 4 больных с пневмонией) и системного применения ГКС. Кроме того, в иммунотерапевтической группе отмечалась меньшая потребность в антикоагулянтах и в оксигенотерапии (рис. 4).

Отсроченный эффект от проведенного лечения (4-6 месяцев) удалось оценить у 25 пациентов основной группы и 28 пациентов контрольной группы. Клинический эффект считали устойчивым при одновременном наличии 3 составляющих, а именно – снижение медикаментозной нагрузки, отсутствие обострений заболевания и улучшение дыхательной функции. Согласно данным, полученным посредством телефонного разговора, 18 из 25 иммунотерапевтических пациентов (72%) и только 7 из 28 контрольных пациентов (25%) отметили стойкое улучшение своего состояния ($\chi^2 = 11,71, p < 0,001$). В основной группе при динамическом опросе оценка кашля по шкале ВАШ составила в среднем $2,41 \pm 2,12$ балла, оценка одышки по шкале Борга составила $3,08 \pm 2,0$ балла, в то время как в группе контроля показатели практически вернулись к исход-

Таблица 1.

Дизайн клинического исследования

Мероприятие	Дни								
	-1	1	2	3	4	5	6	7	8-14
Подписание информированного согласия	+								
Экстракорпоральная иммунотерапия		+	+	+					
Ингаляционная иммунотерапия		+	+	+	+	+	+		
Тималин в/м		+	+	+					
Полиоксидоний в/м		+	+	+		+		+	
Клиническое обследование	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Лабораторные исследования	+					+			+
Инструментальные исследования	+								+

Таблица 2.

Содержание провоспалительных цитокинов в крови (пг/мл, M±SD)

Дни	ИЛ-6 (норма <7)			ИЛ-8 (норма <62)			ФНО-α (норма <8,1)		
	0	5-7	10-14	0	5-7	10-14	0	5-7	10-14
Исследование (n = 26)	48±63	34±42	34±39	78±196	37±39	42±63	22±45	24±37	15±13
Контроль (n = 21)	98±331	13±21	31±35	35±38	34±46	82±108	21±26	13±7	34±77

ным: оценка кашля по шкале ВАШ составила в среднем $4,29 \pm 2,37$ балла, оценка одышки по шкале Борга составила $4,11 \pm 2,27$ балла. Между группами была получена достоверная разница в обоих оцениваемых показателях ($p < 0,05$).

Таким образом, целесообразность комплексного иммунотерапевтического лечения пожилых пациентов с хронической бронхолёгочной патологией определяется снижением объемов антибиотикотерапии и глюкокортикоидной терапии, а также ускоренным улучшением общего состояния при стационарном лечении, и высокой вероятностью получения устойчивого клинического эффекта в долгосрочной перспективе.

Обсуждение

Около 1420 инфекционных агентов вызывают заболевания у человека, и это число постоянно возрастает, в т.ч. при респираторных инфекциях [7]. Появление новых инфекций будет несомненно усложнять эпидемиологическую обстановку в мире. Очевидно, что вакцинация, направленная против некоторых вирусных инфекций и пневмококка, крайне важна, однако невозможно вакцинировать население против всех настоящих и будущих инфекций. Следует также иметь в виду, что иммунная система пожилых людей подвержена возрастным инволюционным изменениям. С возрастом количество наивных лимфоцитов, способных распознавать новые патогены и формировать первичный иммунный ответ, постепенно снижается. К 65 годам лимфоидная популяция в основном представлена клетками иммунной памяти [8]. Вследствие этого иммунная система пожилых людей не способна формировать эффективный первичный иммунный ответ и ге-

нерировать полноценную иммунную память на новые вакцины и патогены.

Респираторная вирусная и бактериальная агрессия является ключевым фактором обострения ХОБЛ. Лечение обострения ХОБЛ и лечение пневмонии строится во многом на сходных принципах. Объем лечения определяется тяжестью заболевания. Медикаментозное лечение до сих пор в обязательном порядке включает в себя назначение антибиотиков. Однако антибиотикотерапия часто не дает желаемого результата, особенно при лечении пожилых и часто болеющих пациентов. Противовоспалительная терапия – наиважнейший элемент в комплексном лечении пневмонии. Такая терапия направлена на предотвращение развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) – типа дыхательной недостаточности, характеризующегося быстрым началом активного воспалительного процесса в лёгких и развитием отёка. Для купирования воспаления обычно применяют ГКС препараты. Однако эти препараты обладают выраженным иммуносупрессивным действием и другими побочными эффектами [1–3].

По нашему мнению, именно иммунотерапия, направленная на усиление как врождённых, так и адаптивных иммунных механизмов, станет основой лечения инфекционных заболеваний уже в ближайшем будущем, а эра антибиотиков сменит эра иммуномодуляторов. Современные иммунотерапевтические подходы уже сейчас позволяют мобилизовать иммунную систему на борьбу с широким спектром инфекционных патогенов. Природные и синтетические иммуномодуляторы в большинстве своем не имеют серьезных побочных эффектов, которые жёстко ограничивали бы их применение как у пожилых людей, так и у других категорий проблемных пациентов [9, 10]

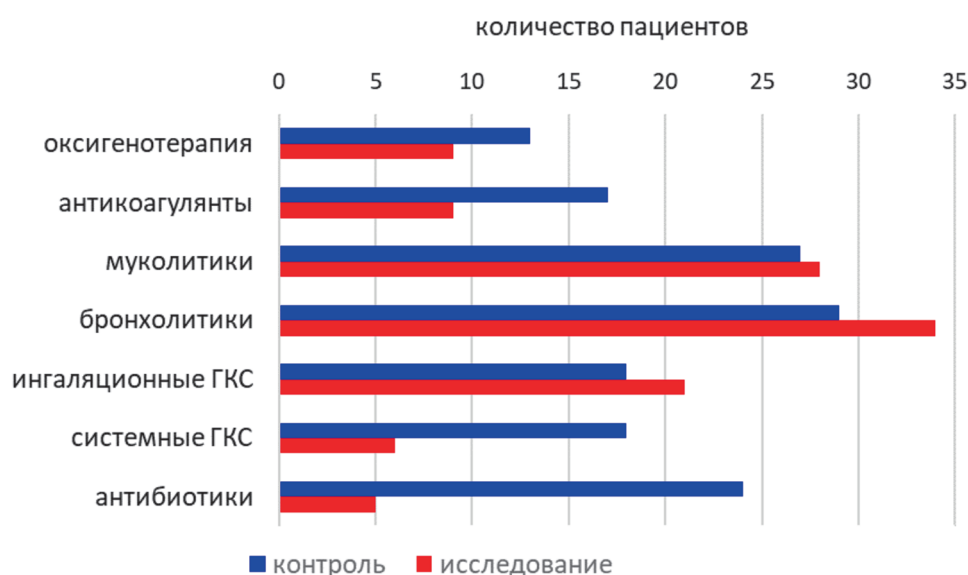


Рис. 4. Лекарственные препараты, использованные в лечении пациентов.

Кровь включает в себя все основные элементы как врождённого, так и приобретённого (адаптивного) иммунитета. Мы установили, что относительно кратковременное воздействие (до 20 часов) на лейкоциты иммуномодулирующими лекарственными препаратами в условиях *ex vivo* (вне организма) способно резко усиливать их миграционную и функциональную активность [11, 12]. Экстракорпоральное применение лекарственных препаратов позволяет осуществить комплексное, целенаправленное воздействие на иммунокомпетентные клетки, минимизируя при этом действие лекарств на внутренние органы и ткани организма [13]. В целом, комбинированное использование экстракорпоральной, ингаляционной и инъекционной иммунотерапии позволяет одновременно эффективно мобилизовать на борьбу с инфекцией как системный иммунитет, так и местный бронхолёгочный иммунитет.

Заключение

Данные, полученные в нашем исследовании, представляются обнадеживающими. В частности, внушает оптимизм то, что комплексная иммунотерапия пожилых пациентов, страдающих тяжёлой бронхолёгочной патологией, позволяет минимизировать использование антибиотиков и иммуносупрессорных ГКС в условиях стационарного лечения. Важно, что относительно краткосрочное иммунотерапевтическое лечение позволило добиться стойкого улучшения состояния пациентов в большинстве случаев. Согласно представленным данным, такое лечение не требует дополнительных общеклинических инструментальных и лабораторных исследований. Также малоинформативным оказалось определение в крови пациентов содержания провоспалительных цитокинов. Важным представляется также то, что предлагаемое лечение базируется на использовании отечественных, хорошо зарекомендовавших себя иммуномодулирующих препаратов. Предположительно, комплексная иммунотерапия, направленная на снижение инфекционной нагрузки на организм, могла бы быть эффективно использована в лечении не только бронхолёгочной патологии, но и других инфекционных проявлений постковидного синдрома, часто регистрируемых в настоящее время у пожилых пациентов. При этом, наряду с усилением противоинфекционной иммунорезистентности, необходимо реализовать стратегию, направленную на поддержание иммунной толерантности к микроорганизмам, не представляющих угрозу для организма [14]. С практической точки зрения является важным то, что полученные результаты не побуждают вносить серьёзные изменения в апробированную иммунотерапевтическую схему лечения. Эта схема может быть рекомендована для расширенного клинического исследования и в последующем может быть достаточно быстро внедрена в практическое здравоохранение.

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32(3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
2. Демко И.В., Чубарова С.В., Гордеева Н.В., Зеленый С.В., Собко Е.А., Головина Н.И., Николаева Н.М., Грицан А.И., Корчагин Е.Е. *Алгоритмы диагностики и протоколы оказания медицинской помощи при пневмонии. Методические рекомендации для врачей*. Москва 2015: 50 с. Режим доступа: https://kraszdrazv.ru/assets/documents/Algoritm_VP27.10.2015%2015:32.pdf Дата обращения: 07.03.2023
3. Рачина С.А., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н., Бобылев А.А., Барашко О.Д. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: Обзор рекомендаций и клинические примеры. *Архивъ внутренней медицины*. 2015; 3(23): 63–74.
4. *Полиоксидоний в клинической практике*. Под ред. А.В. Караулова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 135 с.
5. Бажанова Е.Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75(7): 40–44.
6. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Стуров В.Г., Гладкий П.А. Применение препарата Тималин® при заболеваниях органов дыхания. Перспективы использования при COVID-19. *РМЖ*. 2020; 28(9): 24–30.
7. Labro M.T. Immunomodulation and infection: back to the future. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2012; 10(3): 245–247. DOI: 10.1586/eri.12.16
8. Seledtsov V.I., von Delwig A.A. Immune memory limits human longevity: the role of memory CD4+ T cells in age-related immune abnormalities. *Expert. Rev. Vaccines*. 2020; 19(3): 209–215. DOI: 10.1080/14760584.2020.1745638
9. Ищенко О.В., Новиков Д.К., Сукало А.В. Современная иммунотерапия хронической обструктивной болезни легких. *Имунопатология. Аллергология. Инфектология*. 2019; 1: 61–71. DOI: 10.14427/jirpai.2019.1.61
10. Караулов А.В. Иммуномодулирующая терапия и респираторные вирусные инфекции: взгляд иммунолога. *Пульмонология*. 2015; 25(1): 106–111.
11. Seledtsov V.I., Malashchenko V.V., Meniailo M.E., Gazatova N.D., Seledtsova G.V. Granulocyte colony-stimulating factor downregulates interferon-gamma receptor expression and stimulates interleukin-6 production in activated human macrophages. *Growth Factors*. 2019; 37(3–4): 164–169. DOI: 10.1080/08977194.2019.1662418
12. Seledtsov V.I., Malashchenko V.V., Gazatova N.D., Meniailo M.E., Morozova E.M., Seledtsova G.V. Direct effects of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) on adaptive immunogenesis. *Hum. Vaccin Immunother.* 2019; 15(12): 2903–2909. DOI: 10.1080/21645515.2019.1614396
13. Киселева, Е.А., Волкова, С.Д., Четчин, А.В. Развитие методов гравитационной хирургии крови в специализированном лечебном учреждении. *Вестник службы крови России*. 2016; 3: 10–14.
14. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5(9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. [Chronic obstructive pulmonary disease: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2022; 32(3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian)
2. Demko I.V., Chubarova S.V., Gordeeva N.V., Zeleny S.V., Sobko E.A., Golovina N.I., Nikolaeva N.M., Gritsan A.I., Korchagin E.E. [Diagnostic algorithms and protocols for the provision of medical care for pneumonia. Guidelines for Physicians]. Moscow 2015: 50 p. Available at: https://kraszdrazv.ru/assets/documents/Algoritm_VP27.10.2015%2015:32.pdf Retrieved: 07.03.2023 (in Russian)

3. Rachina S.A., Kozlov R.S., Dekhnich N.N., Bobylev A.A., Barashko O.D. [Antibacterial therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: a review of recommendations and clinical examples]. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny [The Russian Archives of Internal Medicine]*. 2015; 3(23): 63–74. (in Russian)
4. [Polyoxidonium in clinical practice]. Ed. A.V. Karaulov. M.: GEOTAR-Media, 2008. 135 p. (in Russian)
5. Bazhanova E.D. [Cycloferon: mechanism of action, functions and application]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*. 2012; 75(7): 40–44. (in Russian)
6. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Sturov V.G., Gladkiy P.A. [The use of the drug Timalin® in diseases of the respiratory system. Prospects for use in COVID-19]. *RMZh [RMJ]*. 2020; 28(9): 24–30. (in Russian)
7. Labro M.T. Immunomodulation and infection: back to the future. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2012; 10(3): 245–247. DOI: 10.1586/eri.12.16
8. Seledtsov V.I., von Delwig A.A. Immune memory limits human longevity: the role of memory CD4+ T cells in age-related immune abnormalities. *Expert. Rev. Vaccines*. 2020; 19(3): 209–215. DOI: 10.1080/14760584.2020.1745638
9. Ishchenko O.V., Novikov D.K., Sukalo A.V. [Modern immunotherapy for chronic obstructive pulmonary disease]. *Immunopatologiya. Allergologiya. Infektologiya. [Immunopathology. Allergology. Infectology.]*. 2019; 1: 61–71. DOI: 10.14427/jipai.2019.1.61 (in Russian)
10. Karaulov A.V. [Immunomodulatory therapy and respiratory viral infections: an immunologist's view]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2015; 25(1): 106–111. (in Russian)
11. Seledtsov V.I., Malashchenko V.V., Meniailo M.E., Gazatova N.D., Seledtsova G.V. Granulocyte colony-stimulating factor downregulates interferon-gamma receptor expression and stimulates interleukin-6 production in activated human macrophages. *Growth Factors*. 2019; 37(3–4): 164–169. DOI: 10.1080/08977194.2019.1662418
12. Seledtsov V.I., Malashchenko V.V., Gazatova N.D., Meniailo M.E., Morozova E.M., Seledtsova G.V. Directs effects of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) on adaptive immunogenesis. *Hum. Vaccin Immunother.* 2019; 15(12): 2903–2909. DOI: 10.1080/21645515.2019.1614396
13. Kiseleva, E.A., Volkova, S.D., Chechetkin, A.V. [Development of methods of gravitational blood surgery in a specialized medical institution]. *Vestnik sluzhby krovi Rossii [Bulletin of the Blood Service of Russia]*. 2016; 3: 10–14. (in Russian)
14. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5(9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X

Сведения об авторах:

Корвяков Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Алехин Александр Иванович — доктор медицинских наук, профессор, начальник научно-исследовательского отдела научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Морачева Наталья Николаевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Любавская Татьяна Яковлевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник отделения аллергологии и иммунологии научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Селедцов Виктор Иванович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения аллергологии и иммунологии научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; <https://orcid.org/0000-0002-4746-8853>