

## ВЛИЯНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

А.В. Рвачёва<sup>1, 2\*</sup>, А.А. Пустовалов<sup>2</sup>, К.А. Зыков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

*Целью настоящего исследования было изучение особенностей иммунореактивности у пациентов с внебольничной пневмонией в зависимости от возбудителя. Воспалительный процесс, вызываемый различными возбудителями, имеет свои особенности и влияет на течение заболевания. Изучение механизмов данного комплексного взаимодействия может улучшить понимание процессов, происходящих при внебольничной пневмонии, а следовательно, разработать индивидуальные подходы к терапии в зависимости от этиологического фактора.*

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, этиологический фактор, иммунореактивность.

**(Для цитирования:** Рвачёва А.В., Пустовалов А.А., Зыков К.А. Влияние этиологических факторов на иммунореактивность у пациентов с внебольничной пневмонией. *Клиническая практика*. 2018;9(4):47–54. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract9447-54>)

## THE INFLUENCE OF ETIOLOGICAL FACTORS ON IMMUNOREACTIVITY IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

A.V. Rvacheva<sup>1, 2\*</sup>, A.A. Pustovalov<sup>2</sup>, K.A. Zykov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry a.n. A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

*The aim of this study was to uncover the characteristics of immunoreactivity in patients with community-acquired pneumonia, depending on the pathogen. The inflammatory process caused by various pathogens, has its own characteristics and affects the course of the disease. The study of the mechanisms of these complex interactions can improve the understanding of the processes occurring in community-acquired pneumonia, and, therefore, develop individual approaches to the therapy depending on the etiological factor.*

**Key words:** community-acquired pneumonia, etiological factor, immunoreactivity.

**(For citation:** Rvacheva AV, Pustovalov AA, Zykov KA. The Influence of Etiological Factors on Immunoreactivity in Patients with Community-acquired Pneumonia. *Journal of Clinical Practice*. 2018;9(4):47–54. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract9447-54>)

### ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. По данным Росздравнадзора, в России более чем за 30 лет (с 1985 г.) заболеваемость пневмонией практически не менялась (350–500 на 100 тыс. населения), однако в течение последних 3 лет отмечается ее рост. Внебольничная пневмония занимает 4–6-е место среди всех причин смертности и 1-е место среди инфекционных заболеваний [1]. Важным является тот факт, что,

несмотря на большой арсенал лекарственных средств, используемых для лечения данной патологии, смертность от внебольничной пневмонии не снижается.

Как известно, при внебольничной пневмонии имеет место взаимодействие этиологического фактора и иммунной системы. Этиологический агент воздействует на факторы иммунной системы, а иммунная система, в свою очередь, — на этиологические агенты [2–7]. Врачебные вмешательства основаны на назначении антибактериальных препаратов, при этом одним из

ресурсов повышения эффективности лечения пациентов с внебольничной пневмонией является воздействие на иммунную систему.

Известно, что возбудители пневмонии оказывают влияние на различные компоненты иммунной системы. Было показано, что стрептококки вырабатывают ряд протеаз: клеточноассоциированную пептидазу, которая расщепляет C5a компонент комплемента, что приводит к ингибированию хемотаксиса нейтрофилов; цистеиновую протеазу, разрушающую C3, что приводит к снижению киллинга бактерий [4]. *Staphylococcus aureus*, который вызывает тяжелые пневмонии у пожилых людей, секретирует ряд факторов, таких как суперантигенподобные протеины 7 и 10 [7, 8] и хемотаксический ингибирующий протеин, влияющих на систему комплемента и хемотаксис нейтрофилов [9].

*S. aureus* также вырабатывает аурилизин, который относится к металлопротеазам [10]. Аурилизин блокирует комплементзависимый фагоцитоз и киллинг бактерий нейтрофилами [11].

Помимо гуморальных факторов иммунной системы, возбудители взаимодействуют и с клеточными. Так, *Mycoplasma pneumoniae* — наиболее частый возбудитель нетяжелой внебольничной пневмонии у молодых лиц — способствует увеличению экспрессии поверхностных антигенов, пролиферации иммунокомпетентных клеток, усилению их функций и высвобождению ими различных веществ, влияющих на взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой и с микоплазмами. Эти возбудители способны стимулировать в макрофагах и моноцитах секрецию провоспалительных цитокинов [5].

Учитывая все вышеизложенное, целью настоящего исследования было изучение особенностей иммунореактивности у пациентов с внебольничной пневмонией в зависимости от возбудителя. Изучение механизмов данного комплексного взаимодействия может улучшить понимание процессов, происходящих при внебольничной пневмонии, а следовательно, поможет в разработке индивидуальных подходов к терапии в зависимости от этиологического фактора.

## МЕТОДЫ

### Условия проведения

Обследование и лечение больных проводилось на базе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и лаборатории пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. У всех пациентов диагноз пневмонии был подтвержден рентгенологически (наличие свежей очаговой инфильтрации). –

### Методы исследования

Для установления этиологического фактора были проведены микробиологическое (посев на твердые питательные среды – кровяной агар, Эндо, шоколадный агар, среда Сабуро) и молекулярно-генетическое исследования индуцированной мокроты и периферической крови (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Adenovirus*, *Klebsiella pneumoniae*) на амплификаторе «Терцик» с использованием комплектов для амплификации семейства «АмплиСенс» (производство ООО «ДНК-технология», Россия) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле. Полученное изображение геля фиксировали на компьютере с помощью видеосистемы для регистрации гелей ViTran. Определение уровня иммуноглобулинов (immunoglobulin, Ig) класса M и G к *Chlamydomydia pneumoniae*, *M. pneumoniae* (Savyon Diagnostics, Израиль) и к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов (НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород) в сыворотке крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа по стандартной методике с измерением результатов на микропланшетном ридере Anthos-2020 (Австрия).

Также всем пациентам проводили исследование гуморальных и клеточных факторов иммунной системы: определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (highly sensitive C-reactive protein, hsCRP; СРБ) и концентрации IgA, IgM, IgG в сыворотке крови — методом нефелометрии на анализаторе BN ProSpec (Dade-Behring Marburg GmbH, Германия); цитокинов — методом твердофазного иммуноферментного анализа по стандартной методике: IL1 $\beta$ , IL6, IL8 и IFN $\gamma$  — на тест-системах производства «Цитокин» (Санкт-Петербург), IL5 — на тест-системе Bender MedSystems, IL10 — на тест-системе Biosource (Бельгия). Учет результатов проводили на микропланшетном ридере TECAN SUNRISE (Австрия).

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводилось методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США) с двойной меткой – флюоресцеин-5-изотиоцианат и фикоэритрин. Пробо-подготовку проводили на станции TQ-Prep (Beckman Coulter, США).

Функциональная активность нейтрофилов оценивалась по их способности поглощать частицы латекса (ДиаМ, Россия) в базальных и стимулированных условиях. В качестве стимулятора использовали зимозан (Sigma, США).

### Статистический анализ

Описание массивов данных, подвергающихся нормальному распределению, проводилось с использованием параметрических критериев (среднее, стандартная ошибка среднего, *t*-критерий Стьюдента, критерий Дункана, коэффициент корреляции Пирсона), а данных, не подвергающихся нормальному распределению, — с использованием непараметрических критериев — (медиана, 25-й и 75-й процентиля, критерий Манна–Уитни, коэффициент корреляции Спирмена). Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью компьютерной программы SPSS 13,0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Участники исследования

В исследование было включено 20 мужчин и 10 женщин с внебольничной пневмонией нетяжелого течения в возрасте от 21 года до 75 лет. Средний возраст пациентов составил 50,5±3,4 года.

При проведении этиологической диагностики наличие патогенной флоры было выявлено у 23 (76,7%) пациентов из 30, и лишь у 7 пациентов (23,3%) патогенная флора не определялась (табл. 1).

В зависимости от результатов этиологической диагностики все пациенты были разделены на четыре группы:

- 1) бактериальная группа ( $n=12$ );
- 2) вирусно-бактериальная группа ( $n=6$ );
- 3) группа атипичных возбудителей ( $n=5$ );
- 4) группа без выявленных возбудителей ( $n=7$ ).

### Маркеры воспаления

#### C-реактивный белок

Как известно, эффективный воспалительный ответ обеспечивает элиминацию возбудителя. В нашей работе мы провели оценку различных факторов воспаления. Так, одним из неспецифических маркеров воспаления является СРБ. Он образуется в печени под влиянием интерлейкина (interleukin, IL) 6 и играет важную роль, являясь фактором неспецифической защиты. Наиболее высокие уровни СРБ (>100 мг/л) определяются при тяжелых бактериальных инфекциях. В нашей работе увеличение высокочувствительного СРБ по отношению к норме (норма <3 мг/л) наблюдалось у пациентов всех групп, что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса. H. Summah и J. Qu показали, что наиболее высокие уровни СРБ наблюдаются при внебольничной пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* и *Legionella pneumophila*, по сравнению с *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *Coxiella burnetii* [12], однако в нашем исследовании было показано, что уровень высокочувствительного СРБ выше в группе атипичных возбудителей (табл. 2).

Известно, что большое значение играет как сам СРБ (высокий уровень СРБ — прогностически благоприятный признак), так и его динамика [13, 14].

#### Иммуноглобулины А, М, G

Анализ уровня общих IgA, IgM и IgG, синтезируемых плазматическими клетками, показал, что у пациентов всех групп значения были в пределах нормы. Достоверных различий по исследуемым показателям не выявлено.

Таблица 1

### Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии

Показатель	Число пациентов	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	53,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	26,7
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	7	23,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	20,0
<i>Adenovirus</i>	6	20,0
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	4	13,2

**Примечание.** Указаны положительные результаты, полученные любым из методов.

Таблица 2

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка в исследуемых группах

Показатель	Группы			
	Бактериальная, n=12	Вирусно-бактериальная, n=6	Атипичные возбудители, n=5	Без возбудителей, n=7
вСРБ, мг/л	8,4±0,1	8,3±0,2	11,4±4,3	9,9±1,8

**Примечание.** вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

Таблица 3

Уровень цитокинов в исследуемых группах

Показатель	Группы			
	Бактериальная, n=12	Вирусно-бактериальная, n=6	Атипичные возбудители, n=5	Без возбудителей, n=7
IL1 $\beta$ , пг/мл	20,1 (13,8–38,7)	28,1 (12,3–64,9)	28,5 (24,2–40,0)	23,0 (16,0–37,9)
IL5, пг/мл	17,8 (5,1–30,6)	13,9 (5,6–22,1)	9,7 (5,6–36,2)	6,1 (5,6–26,0)
IL6, пг/мл	6,2 (3,8–14,2)	19,7 (9,8–69,0)	100,0 (2,1–176,5)	18,1 (5,1–293,0)
IL8, пг/мл	31,5 (14,2–48,8)	45,7 (17,1–74,2)	0 (0–0)	32,1 (31,2–32,9)
IL10, пг/мл	4,1 (2,7–26,8)	12,8 (3,2–42,7)	1,1 (1,0–1,2)	3,0 (3,0–3,0)
IFN $\gamma$ , пг/мл	34,4 (22,5–46,2)	23,4 (17,4–32,6)	28,7 (23,9–217,1)	33,0 (14,3–35,7)

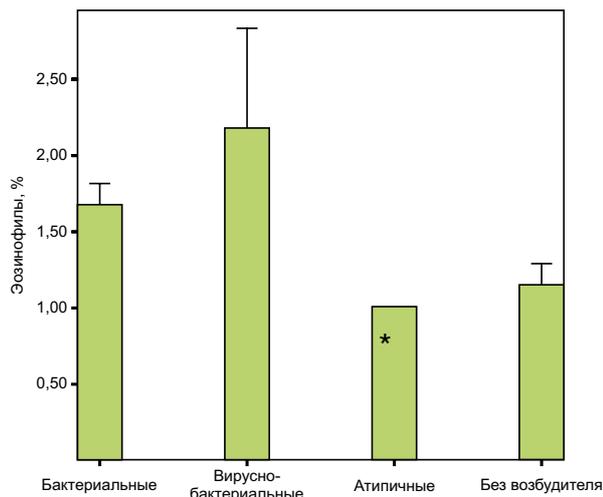
**Интерлейкины**

При исследовании уровня цитокинов был выявлен ряд особенностей. Если при анализе IL1 $\beta$  и интерферона  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN $\gamma$ ) не было выявлено различий в зависимости от этиологического фактора, то по таким цитокинам, как IL5, IL6, IL8 и IL10, были получены существенные различия между группами, однако они не были статистически достоверными (табл. 3).

Как известно, IL5 — цитокин Т-клеточного происхождения, секретируемый Th2-лимфоцитами, — является не только важным фактором дифференцировки и активации эозинофилов, но и главным хемотактантом для эозинофилов. В нашей работе было пока-

зано, что в группе атипичных возбудителей уровень эозинофилов был достоверно ниже по сравнению с бактериальной группой, в то время как процент пациентов с определяемым уровнем IL5 был, наоборот, наиболее высоким у данных пациентов и составлял 100% по сравнению с более низкими показателями в других группах — 33,3% в вирусно-бактериальной и 16,7% в бактериальной.

Учитывая полученные данные, мы можем предположить, что более низкий уровень эозинофилов в группе атипичных возбудителей обеспечивается не IL5, а другими цитокинами, что представляет собой сложный механизм, требующий дальнейшего изучения (рис.).

**Рис.** Количество эозинофилов в исследуемых группах

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$ .

Кроме того, было показано, что у детей при внебольничной пневмонии, вызванной новым вирусом гриппа типа А (H1N1), увеличивается уровень эозинофилов и IL5 при отсутствии аллергии в анамнезе [15], а также наблюдается существенное увеличение уровня IL5 в сыворотке крови при внебольничной пневмонии, вызванной микоплазмой [16].

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что микоплазменная инфекция через IL5 может провоцировать развитие бронхообструктивной патологии. Поводом для этого стал ряд данных, полученных еще в 1998 г. М. Kraft и соавт., которые показали, что в жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов со стабильной астмой в 50% случаев определяется *M. pneumoniae* [17], а назначение антибактериальной терапии пациентам с бронхиальной астмой, у которых возбудитель был выявлен в жидкости бронхоальвеолярного лаважа или в эндобронхиальных биоптатах, приводит к снижению тяжести заболевания [18].

Как известно, одну из ключевых ролей в развитии воспалительного процесса играют IL6, IL8 и IL10.

На экспериментальной модели внебольничной пневмонии, вызванной *K. pneumoniae* (мыши, нокаутированные по IL6), было показано увеличение смертности от данной патологии, коррелирующее с нарушением клиренса бактерий за счет снижения фагоцитоза патогена нейтрофилами. При введении IL6 наблюдались активация нейтрофилов, снижение количества бактерий в легочной ткани и увеличение выживаемости экспериментальных животных [19].

Известно также, что концентрация IL6, IL8 и IL10 снижается в первые несколько дней от начала лечения. Сохранение высокого уровня цитокинов, особенно IL6, является неблагоприятным признаком [20].

В нашей работе наиболее высокий уровень IL6 (100 пг/мл) был выявлен у пациентов с атипичными возбудителями, в то время как IL8 у данной категории больных был ниже предела чувствительности метода в 100% случаев. Определяемый уровень IL10 был лишь у 33,3% пациентов, при этом наиболее высокий уровень — в группе пациентов с вирусно-бактериальными возбудителями.

Как указывалось выше, IL6 и IL8 являются провоспалительными цитокинами. Таким образом, воспалительный процесс играет позитивную роль, способствуя элиминации возбудителя.

Увеличение же уровня IL10 у пациентов вирусно-бактериальной группы мы можем рассматривать как реакцию организма на более активное воспаление.

### CD-антигены

При исследовании параметров клеточного иммунитета было выявлено снижение относительного количества CD3+ (Т-лимфоциты) и субпопуляции CD3+CD4+ (Т-хелперы) лимфоцитов во всех исследуемых группах, а также снижение CD3+CD8+ (Т-цитотоксические) лимфоцитов у пациентов с бактериальными и невыявленными возбудителями, что можно рассматривать как транзитное состояние, которое является физиологической реакцией организма на воспалительный процесс.

При проведении сравнительного анализа было показано, что в группе атипичных возбудителей уровень CD3+CD8+ лимфоцитов достоверно ( $p < 0,05$ ) выше ( $19,6 \pm 1,5$ ), чем в группе бактериальных возбудителей ( $15,3 \pm 0,9$ ) и группе без возбудителей ( $15,5 \pm 1,1$ ), что дает возможность предположить активную стимуляцию клеточных механизмов иммунного ответа у пациентов с данными возбудителями.

Аналогично этому, свидетельством активности клеточных механизмов у пациентов с атипичными и вирусно-бактериальными возбудителями являются достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие значения NK-клеток ( $13,2 \pm 1,7$  и  $15,4 \pm 1,0$  соответственно) по сравнению с другими группами.

В ряде работ было показано, что при внебольничной пневмонии, вызванной новым вирусом гриппа типа А (H1N1), наблюдается снижение уровней CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов [21, 22]. Также существенное снижение относительного содержания CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов и NK-клеток было показано при пневмонии, вызванной респираторным синцитиальным вирусом [22].

Известно, что CD25 (легкая цепь рецептора IL2) является маркером активации клеток. В соответствии с этим мы можем сделать заключение о том, что

у пациентов с вирусно-бактериальными возбудителями и у тех пациентов, у которых возбудитель не был выявлен, наблюдается более высокий активационный статус, так как в данных группах было повышено относительное количество Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности CD25. Увеличение относительного количества CD3+CD25+ лимфоцитов у пациентов с невыявленными возбудителями может быть связано либо с более сильным ответом, в результате которого произошла ранняя элиминация возбудителя, либо с наличием патогенной флоры, которую мы не можем определить стандартными методами.

### Корреляционный анализ

В группе пациентов с вирусно-бактериальными возбудителями проведенный корреляционный анализ выявил прямую зависимость между количеством тромбоцитов и уровнем провоспалительных цитокинов IL1 $\beta$  и IL6.

Как было показано M. Mirsaeidi и соавт., тяжесть пневмонии, а также риск увеличения 30-дневной смертности взаимосвязаны с количеством тромбоцитов [23]. При этом неблагоприятным прогностическим признаком является как тромбоцитопения (<100 $\times$ 10<sup>9</sup>/л), так и тромбоцитоз (>400 $\times$ 10<sup>9</sup>/л). При тромбоцитозе >400 $\times$ 10<sup>9</sup>/л наблюдается увеличение риска смертности на 15% [23].

Учитывая роль провоспалительных цитокинов и тромбоцитов в развитии воспаления, взаимосвязь количества тромбоцитов и уровней IL1 $\beta$  и IL6 является закономерной и отражает участие различных звеньев иммунной системы в развитии воспаления.

Также была выявлена обратная зависимость между количеством тромбоцитов и показателями фагоцитоза, такими как фагоцитарная активность нейтрофилов, фагоцитарное число и фагоцитарный резерв, у пациентов с атипичными возбудителями. При этом необходимо учесть, что различий по показателям фагоцитоза между исследуемыми группами не было: фагоцитарная активность нейтрофилов во всех исследуемых группах находилась в пределах нормы, а фагоцитарное число повышено у пациентов всех групп (табл. 4), в то время как уровень тромбоцитов был более высоким в группе атипичных возбудителей. Возможно, это связано с влиянием микоплазмы на процессы фагоцитоза. Так, показано, что в первые 12 ч после инфицирования происходит существенное угнетение фагоцитоза с последующей его нормализацией к 24 ч и достижением максимума к 7-му дню. Снижение фагоцитоза в первые часы связывают с продукцией супрессорных цитокинов в ответ на суперантиген, а последующее усиление — со способностью микоплазмы оказывать хемоаттрактантную активность в отношении макрофагов [24].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительный процесс, вызываемый различными возбудителями, имеет свои иммунологические особенности, и требуются дальнейшие широкомасштабные исследования для оценки возможности воздействия на иммунологические механизмы с целью повышения эффективности лечения пациентов с внебольничной пневмонией.

Таблица 4

Показатели фагоцитоза нейтрофилов в исследуемых группах

Показатель	Группы			
	Бактериальная, n=12	Вирусно-бактериальная, n=6	Атипичные возбудители, n=5	Без возбудителей, n=7
ФАН	75,3 $\pm$ 4,3	74,7 $\pm$ 4,0	78,0 $\pm$ 7,2	77,2 $\pm$ 3,8
ФЧ	24,6 $\pm$ 3,4	19,3 $\pm$ 2,3	24,1 $\pm$ 3,5	24,0 $\pm$ 4,5
ФР	79,2 $\pm$ 4,3	81,5 $\pm$ 3,0	82,0 $\pm$ 8,2	82,6 $\pm$ 3,2

**Примечание.** ФАН — фагоцитарная активность нейтрофилов, ФЧ — фагоцитарное число, ФР — фагоцитарный резерв.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2017 г. Доклад от 15.05.2018. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2017 г. [Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka. Infektsionnaya zaboлеваemost' v Rossijskoj Federatsii za yanvar'-dekabr' 2017 g. Doklad ot 15.05.2018. Svedeniya ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniyakh za yanvar'-dekabr' 2017 g. (In Russ).] Доступно по: [http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=10049](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10049). Ссылка активна на 12.07.2018.
2. Li Q, Li YX, Stahl GL, et al. Essential role of factor B of the alternative complement pathway in complement activation and opsonophagocytosis during acute pneumococcal otitis media in mice. *Infect Immun.* 2011;79(7):2578–2585. doi: 10.1128/IAI.00168-11.
3. Thorburn AN, Brown AC, Nair PM, et al. Pneumococcal components induce regulatory T cells that attenuate the development of allergic airways disease by deviating and suppressing the immune response to allergen. *J Immunol.* 2013;191(8):4112–4120. doi: 10.4049/jimmunol.1201232.
4. Terao Y, Mori Y, Yamaguchi M, et al. Group A streptococcal cysteine protease degrades C3 (C3b) and contributes to evasion of innate immunity. *J Biol Chem.* 2008;283(10):6253–6260. doi: 10.1074/jbc.M704821200.
5. Garner AL, Fullagar JL, Day JA, et al. Development of a high-throughput screen and its use in the discovery of *Streptococcus pneumoniae* immunoglobulin A1 protease inhibitors. *J Am Chem Soc.* 2013;135(27):10014–10017. doi: 10.1021/ja404180x.
6. Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into the pathogenesis and detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Future Microbiol.* 2008;3(6):635–648. doi: 10.2217/17460913.3.6.635.
7. Itoh S, Hamada E., Kamoshida G, et al. Staphylococcal superantigen-like protein 10 (SSL10) binds to human immunoglobulin G (IgG) and inhibits complement activation via the classical pathway. *Mol Immunol.* 2010;47(4):932–938. doi: 10.1016/j.molimm.2009.09.027.
8. Bestebroer J, Aerts PC, Rooijackers SH, et al. Functional basis for complement evasion by staphylococcal superantigen-like 7. *Cell Microbiol.* 2010;12(10):1506–1516. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01486.x.
9. Postma B, Kleibeuker W, Poppelier MJ, et al. Residues 10–18 within the C5a receptor N terminus compose a binding domain for chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem.* 2005;280(3):2020–2027. doi: 10.1074/jbc.M412230200.
10. Potempa J, Pike RN. Corruption of innate immunity by bacterial proteases. *J Innate Immun.* 2009;1(2):70–87. doi: 10.1159/000181144.
11. Laarman AJ, Ruyken M, Malone CL, et al. *Staphylococcus aureus* metalloprotease aureolysin cleaves complement C3 to mediate immune evasion. *J Immunol.* 2011;186(11):6445–6453. doi: 10.4049/jimmunol.1002948.
12. Summah H, Qu JM. Biomarkers: a definite plus in pneumonia. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:675753. doi: 10.1155/2009/675753.
13. Guertler C, Wirz B, Christ-Crain M, et al. Inflammatory response predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1439–1446. doi: 10.1183/09031936.00121510.
14. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2008;121(3):219–225. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.033.
15. Terai M, Honda T, Yamamoto S, et al. Early induction of interleukin-5 and peripheral eosinophilia in acute pneumonia in Japanese children infected by pandemic 2009 influenza A in the Tokyo area. *Microbiol Immunol.* 2011;55(5):341–346. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00320.x.
16. Choi IS, Byeon JH, Yoo Y, et al. Increased serum interleukin-5 and vascular endothelial growth factor in children with acute mycoplasma pneumonia and wheeze. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(5):423–428. doi: 10.1002/ppul.20961.
17. Kraft M, Cassell GH, Henson JE, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(3):998–1001. doi: 10.1164/ajrccm.158.3.9711092.
18. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):697–728, table of contents. doi: 10.1128/CMR.17.4.697-728.2004.
19. Sutherland RE, Olsen JS, McKinstry A, et al. Mast cell IL-6 improves survival from *Klebsiella pneumoniae* and sepsis by enhancing neutrophil killing. *J Immunol.* 2008;181(8):5598–5605. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5598.

20. Padrones S, Garcia-Vidal C, Fernández-Serrano S, et al. Impact of antibiotic therapy on systemic cytokine expression in pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(10):1243–1251. doi: 10.1007/s10096-010-0993-0.
21. Shapovalov KG, Belokrinitskaia TE, Burdinskaia ZhS, Maliarchikov AV. [Immunological and bacteriological monitoring of patients with pneumonia and influenza A/H1N1 infection. (Article in Russian).] *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2011;(1):79–82.
22. [Zhang XL, Ji W, Ji ZH, et al. Epidemiological study on respiratory syncytial virus and its bronchopneumonia among children in Suzhou. (Article in Chinese).] *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2007;41(5):371–374.
23. Mirsaeidi M, Peyrani P, Aliberti S, et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;137(2):416–420. doi: 10.1378/chest.09-0998.
24. Marshall AJ, Miles RJ, Richards L. The phagocytosis of mycoplasmas. *J Med Microbiol*. 1995;43(4):239–250. doi: 10.1099/00222615-43-4-239.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### **Рвачёва Анна Валерьевна\***

канд. мед. наук, заведующая лабораторией иммунологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; ведущий науч. сотр. лаборатории пульмонологии отдела клинической медицины НИМСИ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

**адрес:** 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, **тел.:** +7 (495) 395-63-93,

**e-mail:** arvatcheva@mail.ru, **SPIN-код:** 5267-9598, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9277-2291>

### **Пустовалов Алексей Алексеевич**

канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории пульмонологии отдела клинической медицины НИМСИ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

**e-mail:** apoustovalov@gmail.com

### **Зыков Кирилл Алексеевич**

докт. мед. наук, профессор РАН, врио директора ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; исполняющий обязанности заведующего кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней, заведующий лабораторией пульмонологии отдела клинической медицины НИМСИ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

**e-mail:** kirillaz@inbox.ru, **SPIN-код:** 6269-7990, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>