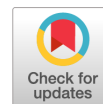


ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА КАГОЦЕЛ НА УРОВНИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ MMP-8 И MMP-9 И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ TIMP-1 И TIMP-2 В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ



А.Ф. Попов^{1,4}, Е.В. Маркелова¹, И.А. Комарова¹, А.В. Костюшко¹, М.Ю. Щелканов^{2,3,4}

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

² НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, г. Владивосток, Россия

³ ФНЦ биологического разнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН, г. Владивосток, Россия

⁴ Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия.

Резюме. Проведен анализ влияния противовирусного препарата Кагоцел на уровни металлопротеиназ MMP-8 и MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в индуцированной мокроте при лечении внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии. *Материалы и методы.* В наблюдательную исследовательскую работу были включены 60 взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии вирусно-бактериальной этиологии. Все пациенты случайным образом были распределены на две группы: в I группу (группа сравнения) вошли 30 пациентов, получающие монотерапию Цефтриаксоном; во II группу (основная) — 30 человек, которым в качестве этиотропного лечения были назначены Цефтриаксон и противовирусный препарат Кагоцел. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и срокам поступления в стационар. *Результаты.* При госпитализации у пациентов обеих групп регистрировалось повышение уровней MMP-8, MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 в индуцированной мокроте по сравнению с референсными значениями. К 7 суткам стационарного лечения регистрировались различные изменения показателей. Уровень MMP-8 продолжал быть достоверно выше референсных значений в обеих группах, причем, у пациентов II группы наблюдалось его снижение по сравнению с исходными значениями, а у пациентов I группы, напротив, зафиксировано существенное увеличение. Уровень MMP-9 увеличивался у пациентов I группы, а у пациентов II группы — напротив — уменьшался. Уровень TIMP-1 снижался у пациентов I группы ниже контрольного значения, а у пациентов II — достигал референсных значений. Уровень TIMP-2 снижался в обеих группах и достигал уровня контрольных значений. *Заключение.* Включение в стандартную антибактериальную схему терапии внеболь-

Адрес для переписки:

Попов Александр Федорович
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2,
Тихоокеанский государственный медицинский университет.
Тел.: 8 (914) 704-56-20. E-mail: doctor.popov@mail.ru

Contacts:

Alexander F. Popov
690002, Russian Federation, Vladivostok, Ostryakova str., 2,
Pacific State Medical University.
Phone: +7 (914) 704-56-20. E-mail: doctor.popov@mail.ru

Для цитирования:

Попов А.Ф., Маркелова Е.В., Комарова И.А., Костюшко А.В., Щелканов М.Ю. Влияние противовирусного препарата Кагоцел на уровни матриксных металлопротеиназ MMP-8 и MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в индуцированной мокроте при комбинированном лечении внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 4. С. 668–676.
doi: 10.15789/2220-7619-AEO-1673

© Попов А.Ф. и соавт., 2022

Citation:

Popov A.F., Markelova E.V., Komarova I.A., Kostyushko A.V., Shchelkanov M.Yu. An effect of the antiviral drug Kagocel on the levels of matrix metalloproteinases MMP-8 and MMP-9 and their tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in induced sputum during combined treatment of community-acquired viral-bacterial pneumonia // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 4, pp. 668–676. doi: 10.15789/2220-7619-AEO-1673

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-AEO-1673>

ничной вирусно-бактериальной пневмонии противовирусного препарата Кагоцел снижает уровень MMP-9 и уменьшает выраженность дисбаланса в системе MMP и TIMP на 7 сутки терапии, что приводит к более быстрому клиническому выздоровлению пациента.

Ключевые слова: острое респираторное заболевание, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, внебольничная пневмония, Кагоцел, цитокины, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

AN EFFECT OF THE ANTIVIRAL DRUG KAGOCEL ON THE LEVELS OF MATRIX METALLOPROTEINASES MMP-8 AND MMP-9 AND THEIR TISSUE INHIBITORS TIMP-1 AND TIMP-2 IN INDUCED SPUTUM DURING COMBINED TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED VIRAL-BACTERIAL PNEUMONIA

Popov A.F.^{a,d}, Markelova E.V.^a, Komarova I.A.^a, Kostiusenko A.V.^a, Shchelkanov M.Yu.^{b,c,d}

^a Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

^b G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation

^c Federal Scientific Center of the Eastern Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

^d Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. An effect of the antiviral drug Kagocel on the levels of metalloproteinases MMP-8 and MMP-9 and their tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in induced sputum during treatment of community-acquired viral-bacterial pneumonia was analyzed. 60 adult patients with verified community-acquired pneumonia of viral-bacterial etiology were included in the follow-up monitoring. *Materials and methods.* All patients were randomly stratified into 2 groups: group 1 (comparison group) consisted of 30 patients receiving Ceftriaxone monotherapy; group 2 (main group) — 30 subjects who were prescribed Ceftriaxone and the antiviral drug Kagocel as etiotropic treatment. Both groups were comparable in gender, age and time of admission to the hospital. *Results.* During hospitalization, patients in both groups had elevated levels of MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 in induced sputum compared to the reference values. By 7 days of inpatient treatment, the level of MMP-8 was still significantly higher than the reference values in both groups, being in patients from group 2 it decreased compared to baseline values, whereas in patients from group 1, on the contrary, it was markedly elevated. The activity of MMP-9 during hospitalization was also high in patients from both groups compared with its level in healthy subjects. By day 7 of therapy, changes in various parameters were recorded. The level of MMP-9 in patients from group 1 increased, whereas in group 2 — on the contrary — decreased. The level of TIMP-1 decreased in patients of the 1st group below the control value, and in patients of the 2nd group — reached the reference values. The level of TIMP-2 decreased in both groups and reached that of in control group. *Conclusion.* Antiviral drug Kagocel being included in the standard antibacterial regimen of community-acquired viral-bacterial pneumonia reduces the level of MMP-9 and intensity in imbalance between MMP and TIMP parameters by 7 days of therapy, which leads to accelerated clinical recovery.

Key words: acute respiratory disease, acute respiratory viral infections, influenza, community-acquired pneumonia, Kagocel, cytokines, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases.

Введение

Пневмония — одно из самых распространенных осложнений ОРВИ и гриппа, характеризующаяся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации и представляющая серьезную проблему здравоохранения из-за ее частого развития как осложнения на фоне вирусных инфекций, трудностей диагностики, лечения и высокой летальности [1, 5, 29].

В 2019 г. заболеваемость внебольничными пневмониями (ВП) в РФ составила 518,9 на 100 тыс. населения при среднемноголетней заболеваемости 401,7 (2014–2018 гг.), в числе которых было зарегистрировано 5484 случая летального исхода, или 3,7 на 100 тыс. населения [8, 13].

Перечень потенциальных возбудителей ВП включает более 100 микроорганизмов (бактерии,

вирусы, грибы, простейшие). Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относят *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, энтеробактерии, *Legionella pneumophila* и вирусы, поражающие респираторный тракт: вирусы гриппа, коронавирусы, аденовирусы, риновирусы, парамиксовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирусы и боксавирусы [10, 11, 12, 22, 26, 32]. У 10–30% пациентов с ВП выявляется смешанная или коинфекция, которая может быть вызвана ассоциацией различных бактериальных возбудителей либо их сочетанием с респираторными вирусами [11, 19, 23, 32, 33]. И именно ВП, вызванная ассоциацией возбудителей, имеет тенденцию к более тяжелому течению и худшему прогнозу.

В настоящее время в диагностике бронхолегочной патологии все большей популярностью пользуется исследование матриксных металлопротеиназ (ММП — matrix metalloproteinase) [17]. В развитии легочной патологии наибольшее значение имеют металлоколлагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13), металложелатиназы (ММП-2, ММП-9), стромелизин (ММП-3) и макрофагальная эластаза (ММП-12) [23].

На сегодняшний день известно, что данные ферменты принимают участие во многих физиологических и патологических процессах в организме, таких как деградация ткани легкого в острой и хронической стадии ВП, артритах, злокачественном росте, сердечно-сосудистых заболеваниях. ММП-8 и ММП-9 являются маркерами системного воспаления и индуцибельно вырабатываются клетками врожденного иммунитета, экспрессируются в поврежденных артериях и приводят к воспалению дыхательных путей [7].

Эндогенными регуляторами активности ММП являются тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП — tissue inhibitors of matrix metalloproteinase), которых к настоящему времени описано 4 типа: ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3, ТИМП-4. Данная группа белков участвует в воспалении в зоне паренхиматозной деструкции и в протеолитическом процессе легочной ткани [18]. ТИМП регулируют как ферментативную активность ММП, так и их активацию *in vivo*. В условиях нормального протекания физиологических процессов поддерживается определенное равновесие между активностью ММП и их ингибиторов. Нарушение такого равновесия оказывает серьезное воздействие на внеклеточный матрикс и влияет на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию, дифференциацию [6, 7].

Для лечения ВП вирусно-бактериальной этиологии рекомендованы антибактериальные препараты [2, 17, 28]. Кроме того, по данным различных авторов и клиническим рекомендациям последних лет, в период ОРВИ и гриппа — наряду с основной терапией — необходимо добавлять противовирусную терапию как этиотропного, так и опосредованного действия [14, 15, 16].

Положительное влияние добавления Кагоцела к стандартной антибактериальной терапии ВП на клиническую симптоматику заболевания, ускорение выздоровления и уровни про- и противовоспалительных цитокинов было описано ранее [9, 10]. Целью данной работы явилось изучение влияния противовирусного препарата Кагоцел на уровни матриксных металлопротеиназ ММП-8 и ММП-9 и их тканевых ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2 в индуцированной мокроте при его добавлении к стандартной антибактериальной терапии ВП по сравнению с моноте-

рапией только антибактериальным препаратом. Для проведения сравнительного анализа были использованы референсные значения контрольной группы, сопоставимой по возрасту и полу с пациентами исследуемых групп.

Материалы и методы

В наблюдательную исследовательскую работу были включены 60 пациентов с подтвержденным диагнозом ВП вирусно-бактериальной этиологии. Все пациенты случайным образом были распределены на 2 группы: в I группу (группа сравнения) вошли 30 пациентов, получающие монотерапию Цефтриаксоном; во II группу (основная) — 30 человек, которым в качестве этиотропного лечения были назначены Цефтриаксон и противовирусный препарат Кагоцел. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и срокам поступления в стационар. Средний возраст пациентов составил $36,5 \pm 1,5$ года. В исследование не вошли пациенты, получавшие до госпитализации терапию противовирусными препаратами для лечения гриппа и ОРВИ, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания, положительные результаты тестов на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и/или С, сифилис, беременные и женщины в период лактации. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (выписка из Решения № 5 от 18.12.2017). Исследование проводилось на базе инфекционного отделения Краевой клинической больницы № 2 г. Владивостока в период с 01.01.2018 по 31.12.2018.

Во время госпитализации проводились стандартные исследования. Физикальное обследование больных включало осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию ежедневно. Изменения в бронхолегочной системе определяли рентгенографией при поступлении в стационар и на 7–10 день терапии.

Диагноз ВП подтверждался рентгенографией органов грудной клетки, а также этиологической расшифровкой возбудителей с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), реакции торможения гемагглютинации (РТГА), твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), бактериологического исследования слизи с задней стенки глотки и носоглоточного смыва, взятого при поступлении пациента в стационар.

Оценивали данные общеклинического анализа крови, бактериологического исследования мокроты и активности ММП-8 и ММП-9 и их тканевых ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2 в индуцированной мокроте методом твердофазного ИФА (R&D Diagnostic, США) в момент поступления и на 7-е сутки терапии. Известно, что индуцированная мокрота является проверенным неинвазивным методом для оценки вос-

паления/повреждения дыхательных путей при внебольничной пневмонии [2] и используется в рутинной клинической практике.

Мокроту получали посредством индукции ее отхождения ингаляцией 3%-, 4%- и 5%-ного стерильного гипертонического солевого раствора в течение 5–30 мин с помощью ультразвукового небулайзера по методу I. Pin и P.G. Gibson в модификации Т.А. Роров и соавт. [30]. Отфильтрованную мокроту центрифугировали при 1200 об./мин × 10 мин, затем полученный супернатант исследовали на содержание MMP-8, MMP-9 и TIMP 1, TIMP-2 [25].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Количественные параметры при нормальном распределении данных оценивали, применяя среднее арифметическое и стандартную ошибку средней величины ($M \pm m$); для оценки статистической значимости различий нормально распределенных выборок применялся критерий Стьюдента; при ненормальном распределении рассчитывали медиану, верхнюю и нижнюю квартили; статистическую достоверность различий оценивали по уровню критерия Манна–Уитни–Уилкоксона; уровень достоверности альтернативной гипотезы соответствовал $p < 0,05$.

Результаты

ВП вирусно-бактериальной этиологии у всех пациентов была подтверждена с помощью бактериологического и молекулярно-генетичес-

кого методов. Методом ПЦР вирус гриппа А (H1N1) был подтвержден у 30,0 и 23,4% пациентов I и II групп соответственно; вирус гриппа А (H3N2) — 36,6 и 33,2%; вирус гриппа В — 13,4 и 23,4%; бактериальные инфекции — 76,5 и 83,4% (*S. pneumoniae* — 30,0 и 30,0%, *S. pyogenes* — 20,0 и 20,0%, *S. aureus* — 10,0 и 10,0%, *C. pneumoniae* — 3,3 и 10,0%, *M. pneumoniae* — 6,6 и 10,0%, *H. influenzae* — 6,6 и 3,3%).

Мы оценили содержание MMP-8, MMP-9 и TIMP 1, TIMP-2 в индуцированной мокроте в 1 и 7 сутки госпитализации (табл. 1). В 1-е сутки поступления в стационар у пациентов обеих групп в индуцированной мокроте регистрировалось достоверное повышение активности MMP-8 в I и II группах, соответственно, в сравнении с этим показателем у здоровых лиц. К 7-м суткам терапии уровень MMP-8 оставался достоверно выше референсных значений в обеих группах, причем, у пациентов II группы наблюдалось его снижение по сравнению с исходными значениями, а у пациентов I группы, напротив, зафиксировано существенное увеличение (рис. 1).

Активность MMP-9 при госпитализации также была высокой у пациентов обеих групп в сравнении с уровнем этих ферментов у здоровых людей. К 7-м суткам терапии уровень MMP-9 у пациентов I группы увеличивался, а у пациентов II группы снижался (рис. 2).

Исследование уровня TIMP-1 в индуцированной мокроте пациентов обеих групп при госпитализации показало его повышенное содержание по сравнению с референсными значениями. На 7-е сутки терапии данный по-

Таблица 1. Динамика содержания металлопротеиназ MMP-8, MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1, TIMP-2 в индуцированной мокроте у пациентов с внебольничной вирусно-бактериальной пневмонией

Table 1. Dynamics in level of metalloproteinases MMP-8, MMP-9 and related tissue inhibitors TIMP-1, TIMP-2 in induced sputum from patients with community-acquired viral-bacterial pneumonia

№ No.	Показатель Index Me (Q_{25} ; Q_{75})	Контрольная группа Control group n = 30	Пациенты с внебольничной пневмонией Patients with community-acquired pneumonia			
			I группа/Group 1		II группа/Group 2	
			При поступлении On admission	На 7 день терапии On day 7 of therapy	При поступлении On admission	На 7 день терапии On day 7 of therapy
1	MMP-8	65,96 (39,41; 106,75)	140,20*** (102,60; 167,80)	158,42*** (120,42; 186,70) $P_{1-2} < 0,05$	135,66*** (111,79; 161,27)	129,14*** (106,95; 156,35)
2	MMP-9	1,37 (1,14; 1,98)	2,24 (1,68; 2,54)	2,88 (1,94; 3,45) $P_{1-2} < 0,05$	2,31*** (1,89; 2,48)	1,90* (1,66; 2,30) $P_{1-2} < 0,05$
3	TIMP-1	3,07 (2,9; 3,25)	3,20 (3,0; 3,48)	2,19* (2,00; 2,86) $P_{1-2} < 0,05$	3,38 (3,08; 3,52)	3,04 (2,67; 3,25) $P_{1-2} < 0,05$
4	TIMP-2	5,5 (3,4; 7,67)	6,20* (3,58; 10,00)	5,00 (3,40; 7,56) $P_{1-2} < 0,05$	6,15** (3,88; 10,25)	5,69* (3,20; 9,63)

Примечание. * $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** $p < 0,001$ между I и II группами; *** $p < 0,05$ между I и II группами.
Note. * $p < 0,05$ between the study groups and control; ** $p < 0,001$ between groups 1 and 2; *** $p < 0,05$ between groups 1 and 2.

казатель снижался у пациентов I группы ниже контрольного значения, а у пациентов II группы — достигал референсных (рис. 3).

Уровень TIMP-2 у пациентов обеих групп при поступлении также был выше референсных величин. На 7-е сутки терапии данный показатель снижался в обеих группах и достигал уровня контрольных значений (рис. 4).

Обсуждение

Выраженность клинических симптомов заболевания определяется степенью активности иммунных реакций, в процессе которых реализуется эффекторный цитолитический потенциал к инфицированным вирусом клеткам при помощи активных медиаторов микробцидного действия [4]. В настоящее время продолжают поиски маркеров и прогностических тестов для определения выраженности воспалительного процесса и развития осложнений при пневмонии [27]. Исследования уровня металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в индуцированной мокроте, их роли в развитии воспалительных заболеваний легких при пневмонии, на сегодняшний день, немногочисленны, но с каждым годом расширяются [3, 4, 21, 24].

Известно, что синтез MMP усиливается при гипоксическом, инфекционном и других типах повреждения тканей [4].

Хотя основная функция MMP заключается в удалении внеклеточного матрикса во время резорбции ткани и прогрессирования различных заболеваний, MMP также взаимодействуют с множеством цитокинов, участвуя в патогенезе пневмонии [20, 31]. Эти ферменты необходимы клеткам для миграции в очаг воспаления, для антибактериальной защиты, также они участвуют в ремоделировании межклеточного вещества [27].

MMP-8 известна как нейтрофильная коллагеназа и коллагеназа-II, которая содержится в специфических гранулах полиморфно-ядерных лейкоцитов в виде неактивного профермента. Различные агенты, такие как IL-1β и IL-8, TNFα и колониестимулирующий фактор гранулоцитов-моноцитов, стимулируют высвобождение из нейтрофилов MMP-8.

Коллагеназа-II — ключевой фермент, начинающий разрушение экстрацеллюлярного матрикса, особенно при воспалительных процессах. Кроме нейтрофилов, MMP-8 синтезируется эпителиоцитами, фибробластами десны, моноцитами, макрофагами, плазмоцитами.

Другой металлопротеиназой, играющей важную роль при развитии воспаления, является MMP-9 — это желатиназа В (коллагеназа IV типа, или коллагеназа миелоцитарных клеток). Основной функцией MMP-9 является разрушение белков внеклеточного матрикса. Физиологически MMP-9, совместно с другими MMP, играет важную роль в процессе ремо-

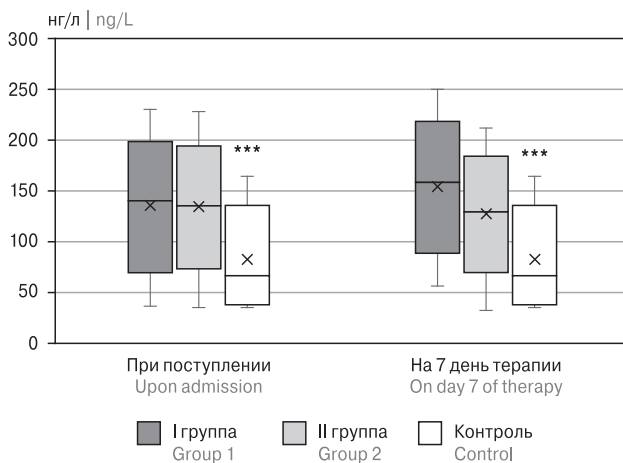


Рисунок 1. Динамика уровня MMP-8 в индуцированной мокроте у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией
Figure 1. Dynamics of MMP-8 level in induced sputum in patients with viral-bacterial pneumonia

Примечание. * $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** $p < 0,001$ между I и II группами; *** $p < 0,05$ между I и II группами.

Note. * $p < 0.05$ between the study groups and control; ** $p < 0.001$ between groups 1 and 2; *** $p < 0.05$ between groups 1 and 2.

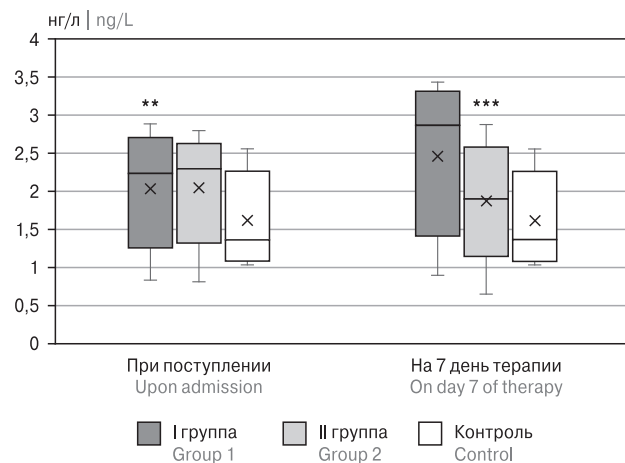


Рисунок 2. Динамика уровня MMP-9 в индуцированной мокроте у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией
Figure 2. Dynamics of the MMP-9 level in induced sputum from patients with viral-bacterial pneumonia

Примечание. * $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** $p < 0,001$ между I и II группами; *** $p < 0,05$ между I и II группами.

Note. * $p < 0.05$ between the study groups and control; ** $p < 0.001$ between groups 1 and 2; *** $p < 0.05$ between groups 1 and 2.

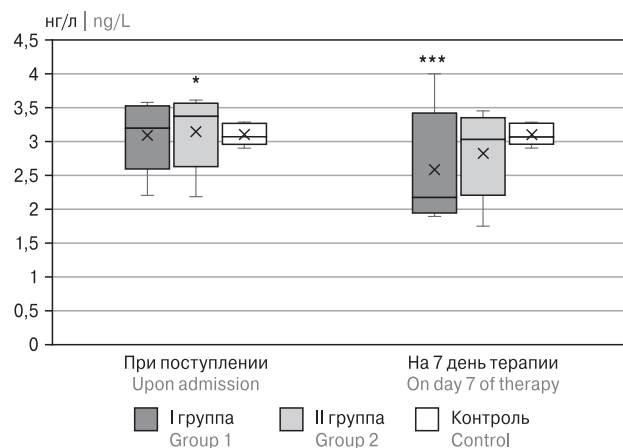


Рисунок 3. Динамика уровня TIMP-1 в индуцированной мокроте у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией

Figure 3. Dynamics of TIMP-1 level in induced sputum from patients with viral-bacterial pneumonia

Примечание. * $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** $p < 0,001$ между I и II группами; *** $p < 0,05$ между I и II группами.

Note. * $p < 0.05$ between the study groups and control; ** $p < 0.001$ between groups 1 and 2; *** $p < 0.05$ between groups 1 and 2.

делирования ткани. Повышенная экспрессия данного фермента наблюдается при ишемической болезни сердца, эмфиземе легких, пневмонии и других заболеваниях [21].

В патогенезе пневмонии MMP-9 очень важна для формирования иммунного ответа. Генерируясь различными клетками, включая кератиноциты, моноциты, тканевые макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты, во время воспаления MMP-9 активирует специфические белки и способствует миграции нейтрофилов в альвеолярный компартмент для поддержания иммунного ответа, способствует генерации активных форм кислорода и повышению бактериального фагоцитоза. Однако ее гиперпродукция приводит к воспалению и повреждению тканей в патогенезе пневмонии [27].

Под влиянием MMP тканевые макрофаги и моноциты, перемещающиеся из кровеносного русла в интерстиций в соответствии с градиентом концентрации хемоаттрактанта азу-

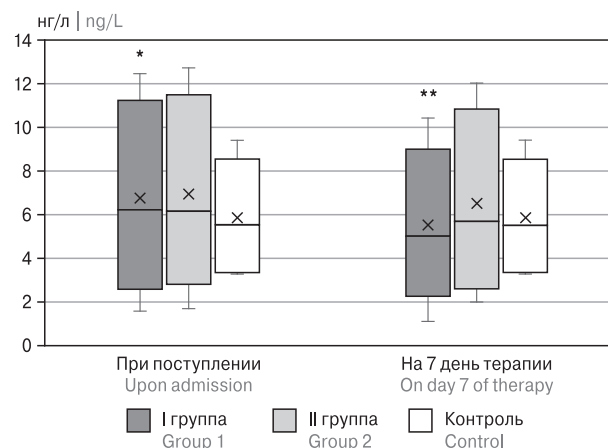


Рисунок 4. Динамика уровня TIMP-2 в индуцированной мокроте у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией

Figure 4. Dynamics of TIMP-2 level in induced sputum in patients with viral-bacterial pneumonia

Примечание. * $p < 0,05$ между исследуемыми группами и контролем; ** $p < 0,001$ между I и II группами; *** $p < 0,05$ между I и II группами.

Note. * $p < 0.05$ between the study groups and control; ** $p < 0.001$ between groups 1 and 2; *** $p < 0.05$ between groups 1 and 2.

роцидина, начинают секретировать мощный провоспалительный цитокин $TNF\alpha$, что привлекает дополнительные пулы нейтрофилов в зону воспаления и стимулирует их. Под действием $TNF\alpha$ макрофагов нейтрофилы выделяют эластазу. В свою очередь, эластаза и свободные радикалы кислорода стимулируют MMP, а они активируют находящийся в латентном состоянии трансформирующий фактор роста β ($TGF-\beta$), который относится к наиболее мощным хемоаттрактантам для нейтрофилов, что способствует формированию порочного круга с хронизацией и исходом в фиброз.

В проведенном исследовании было продемонстрировано, что сочетанное использование антибактериального препарата Цефтриаксон и иммуномодулятора Кагоцел в лечении ВБП приводило к снижению повышенных уровней MMP. Причем более выраженное влияние Кагоцел оказывал на уровень MMP-9. Ранее экспериментально было установлено подобное

Таблица 2. Коэффициенты соотношения уровней MMP-8 и MMP-9 к их тканевым ингибиторам TIMP-1 и TIMP-2 у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией в динамике при поступлении и на 7 сутки терапии

Table 2. A dynamic changes in ratio between levels of MMP-8 and MMP-9 as well as relevant tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in patients with viral-bacterial pneumonia in dynamics upon admission and on day 7 of therapy

	I группа/Group 1	II группа/Group 2	Контроль/Control
При поступлении/On admission	15,15 (12,63; 20,30)*	14,48 (11,45; 20,52)*	7,86 (5,40; 8,20)
7 сутки терапии/Day 7 of therapy	22,43 (18,65; 26,80)*	15,01 (10,0; 16,78)*, **	

Примечание. * $p < 0,001$ между исследуемыми группами и контролем; ** $p < 0,05$ между I и II группами.

Note. * $p < 0.001$ between the study groups and control; ** $p < 0.05$ between groups 1 and 2.

ингибирующее влияние на ММР-9 при вирусной инфекции препарата Доксициклин [28].

Несмотря на то, что на 7-е сутки терапии ММР-9 во II группе еще оставался выше показателей контроля, расцениваем это как необходимую адаптивную реакцию для продолжения стимуляции секреции TNF α и других цитокинов фагоцитирующими клетками в очаге легочного воспаления.

В группе без назначения Кагоцела ММР-8 и ММР-9 продолжали нарастать, приводя к еще большему повреждению легочной ткани, а также к возможному быстрому истощению функционального резерва клеток иммунной системы. При этом, несмотря на увеличивающийся к 7-м суткам терапии уровень ММР в I группе, происходило достоверное снижение уровней TIMP-1 и TIMP-2.

В организме активность ММР контролируется TIMP, которые часто продуцируются одновременно и рядом с самими ММР. Механизм действия всех TIMP сходен: они прочно связываются с металлопротеиназами и необратимо инактивируют их. Соотношение TIMP-1 и ММР в таком комплексе составляет 1:1. Известно, что к коллагеназам ММР-8 специфичны и TIMP-1 и TIMP-2, к желатиназам и коллагеназам ММР-9 — TIMP-2. Нарушение баланса между синтезом и деградацией компонентов межклеточного матрикса является одной из основных причин выраженной структурной деградации тканевого матрикса, значимо тормозит пролиферативные процессы в тканях и служит причиной неблагоприятных исходов воспаления. В связи с этим мы оценили соотношение ММР к TIMP при развитии вирусно-бактериального воспаления в легких (табл. 2). Показано, что и при поступлении на стационарное лечение, и к 7-м суткам терапии в обеих группах больных соотношение ММР к TIMP было выше, чем в группе здоровых лиц ($p < 0,05$). Однако на 7-е

сутки терапии в группе пациентов, получавших только Цефтриаксон, данное соотношение увеличивалось ($p < 0,05$), тогда как в группе пациентов с комбинированным лечением (Цефтриаксон и Кагоцел) мы не зафиксировали нарастания индекса. Считаем, что данное наблюдение является хорошим прогностическим признаком, свидетельствующим о контролируемом повреждении межклеточного матрикса ткани легкого при вирусно-бактериальном воспалении, что сказалось на более быстром выздоровлении пациентов с подключением иммуномодулятора в лечение.

Выводы

При внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии происходит значительное увеличение матриксных металлопротеиназ (ММР-8 и ММР-9) в мокроте, что способствует поддержанию активности нейтрофильного воспаления.

Продукция тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP-1 и TIMP-2) в мокроте, как в дебюте заболевания, так и на 7-е сутки терапии, не увеличивается адекватно нарастанию уровня металлопротеиназ, приводя к выраженной структурной деградации тканевого матрикса легочной ткани, что потенциально опасно развитием фиброза легких.

Включение в стандартную антибактериальную схему терапии противовирусного препарата Кагоцел снижает уровень ММР-9 и уменьшает выраженность дисбаланса в системе ММР и TIMP на 7-е сутки терапии, что приводит к более быстрому клиническому выздоровлению пациента.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Грицан А.И., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Киров М.Ю., Козлов Р.С., Кузьков В.В., Проценко Д.Н., Рачина С.А., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Ярошецкий А.И. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России // *Анестезиология и реаниматология*. 2022. № 1. С. 6–35. [Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovskiy B.Z., Gritsan A.I., Dekhnych A.V., Zaytsev A.A., Kirov M.Yu., Kozlov R.S., Kuzkov V.V., Protsenko D.N., Rachina S.A., Sinopalnikov A.I., Yakovlev S.V., Yaroshetskiy A.I. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Anesteziologija i reanimatologija = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2022, no. 1, pp. 6–35. (In Russ.)] doi: 10.17116/anaesthesiology20220116
2. Галимова Л.Ф., Пикуза О.И., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Особенности цитокинового профиля при внебольничной пневмонии у детей, вызванной атипичными возбудителями // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017. № 2–3. С. 54–62. [Galimova L.F., Pikuza O.I., Zakirova A.M., Suleymanova Z.Ya. Features of the cytokine profile in community-acquired pneumonia in children caused by atypical pathogens. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*, 2017, no 2–3, pp. 54–62. (In Russ.)]
3. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: диагностика, антимикробная терапия и вакцинопрофилактика // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017. № 6. С. 62–71. [Zaytsev A.A. Community-acquired pneumonia: diagnosis, antimicrobial therapy and vaccine prevention. *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2017, no. 6, pp. 62–71. doi: 10.24411/2305-3496-2017-00006 (In Russ.)]

4. Корецкая Н.А., Вавилова Т.П., Ткачев Г.А. Исследование количества проММП1, ТИМП1 и цистатина С в бронхоальвеолярном секрете пациентов с неспецифическими заболеваниями легких // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 3. С. 10–13. [Koretskaya N.A., Vavilova T.P., Tkachev G.A. Study of the amount of proMMP1, TIMP1 and cystatin C in the bronchoalveolar secretion of patients with nonspecific lung diseases. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2012, no. 3, pp. 10–13. (In Russ.)]
5. Лоскутов О.А., Дружина А.Н., Колесников В.Г. Противовирусная и антибактериальная терапия в лечении внебольничных пневмоний // Медицина неотложных состояний. 2016. № 3. С. 28–34. [Loskutov O.A., Druzhina A.N., Kolesnikov V.G. Antiviral and antibacterial therapy in the treatment of community-acquired pneumonia. *Medicina neotlozhnyh sostojanij = Emergency Medicine*, 2016, no. 3, pp. 28–34. (In Russ.)]
6. Мироманова Н.А., Мироманов А.М. Изменения в системе «матриксные металлопротеазы — ингибитор матриксных металлопротеаз» при гриппе у детей // Фундаментальные исследования. 2014. № 10–2. С. 328–332. [Miromanova N.A., Miromanov A.M. Changes in the system “matrix metal proteases — inhibitor of matrix metal proteases” in children with influenza. *Fundamental'nye issledovanija = Fundamental Research*, 2014, no. 10–2, pp. 328–332. (In Russ.)]
7. Михеев А.В., Баскевич М.А. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии заболеваний легких // Наука молодых. 2015. № 1. С. 106–115. [Mikheev A.V., Baskevich M.A. The role of matrix metalloproteinases in the development of lung diseases. *Nauka molodyh = Eruditio Juvenium*, 2015, no. 1, pp. 106–115. (In Russ.)]
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2020. 299 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. *Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare*, 2020. 299 p. (In Russ.)]
9. Попов А.Ф., Маркелова Е.В., Комарова И.А., Костюшко А.В., Симакова А.И., Щелканов М.Ю. Влияние Кагоцела на уровень ИЛ-10 и ФНО- α при комбинированном лечении внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии // Медицинский алфавит. 2020. № 2 (21). С. 63–68. [Popov A.F., Markelova E.V., Komarova I.A., Kostyushko A.V., Simakova A.I., Shchelkanov M.Yu. Influence of Kagocel on the level of IL-10 and TNF- α in the combined treatment of community-acquired viral-bacterial pneumonia. *Medicinskij alfavit = Medical Alphabet*, 2020, no. 2 (21), pp. 63–68. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-14-18
10. Попов А.Ф., Симакова А.И., Комарова И.А. Эффективность применения противовирусного препарата Кагоцел® в комплексном лечении вирусно-бактериальных пневмоний в условиях стационара // Медицинский алфавит. 2019. № 2(27). С. 14–18. [Popov A.F., Simakova A.I., Komarova I.A. The effectiveness of the use of the antiviral drug Kagocel® in the complex treatment of viral-bacterial pneumonia in a hospital setting. *Medicinskij alfavit = Medical Alphabet*, 2019, no. 2 (27), pp. 14–18. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-14-18
11. Рачина С.А., Бобылев А.А. Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидемиологии к особенностям диагностики и лечения // Практическая пульмонология. 2016. № 2. С. 20–28. [Rachina S.A., Bobylev A.A. Atypical pathogens of community-acquired pneumonia: epidemiology, diagnosis and treatment. *Prakticheskaja pul'monologija = Practical Pulmonology*, 2016, no. 2, pp. 20–28. (In Russ.)]
12. Рачина С.А., Захаренков И.А., Яцышина С.Б., Бобылев А.А., Хрулева Ю.В. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых — нужны ли новые препараты? // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64, № 3–4. С. 38–47. [Rachina S.A., Zakharenkov I.A., Yatsyshina S.B., Bobylev A.A., Khruleva Y.V. Antibacterial therapy of severe community-acquired pneumonia in adults — is there a need for new drugs? *Antibiotiki i himioterapija = Antibiotics and Chemotherapy*, 2019, no. 64 (3–4), pp. 38–47. (In Russ.)]
13. Рачина С.А., Синопальников А.И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. // Практическая пульмонология. 2018. № 3. С. 8–12. [Rachina S.A., Sinopalnikov A.I. Clinical practice guidelines for community-acquired pneumonia in adults: what awaits us in 2019. *Prakticheskaja pul'monologija = Practical Pulmonology*, 2018, no. 3, pp. 8–12. (In Russ.)]
14. Сергеева И.В. Применение препарата Кагоцел в комплексной терапии гриппа // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. [Sergeeva I.V. The use of the drug Kagocel in the complex therapy of influenza. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija = Modern Problems of Science and Education*, 2016, no. 5. (In Russ.)]
15. Сологуб Т.В. Грипп в современных условиях: противовирусная терапия прямого действия // Медицинский Совет. 2015. № 4. [Sologub T.V. Influenza in modern conditions: direct antiviral therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2015, no. 4. (In Russ.)]
16. Сологуб Т.В., Цветков В.В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований // Терапевтический архив. 2017. № 8. С. 113–119. [Sologub T.V., Tsvetkov V.V. Kagocel in the treatment of influenza and acute respiratory viral infections: analysis and systematization of data based on the results of preclinical and clinical studies. *Terapevicheskij arhiv = Therapeutic Archive*, 2017, no. 8, pp. 113–119. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh2017898113-119
17. Турна А.А., Тогузов Р.Ф., Турусина Т.А., Никонова Е.В. Матриксные металлопротеиназы в диагностике пневмонии // Клиническая геронтология. 2009. № 6–7. С. 22–25. [Turna A.A., Toguzov R.T., Turusina T.A., Nikonova E.V. Matrix metalloproteinases in the diagnosis of pneumonia. *Klinicheskaja gerontologija = Clinical Gerontology*, 2009, no. 6–7, pp. 22–25. (In Russ.)]
18. Чучалин А.Г. Респираторная медицина: в 3 т. Т. 1: руководство. Под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 640 с. [Chuchalin A.G. Respiratory medicine: in 3 vol. Vol. 1: manual. Ed. by A.G. Chuchalin. *Moscow: GEOTAR-Media*, 2017. 640 p. (In Russ.)]
19. Bjarnason A., Westin J., Lindh M., Lindh M., Andersson L.M., Kristinsson K.G., Löve A., Baldursson O., Gottfredsson M. Incidence, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia: a population-based study. *Open Forum Infect. Dis.*, 2018, vol. 5, no. 2: ofy010. doi: 10.1093/ofid/ofy010
20. Chiang T.Y., Tsao S.M., Yeh C.B., Yang S.F. Matrix metalloproteinases in pneumonia. *Clin. Chim. Acta*, 2014, no. 433, pp. 272–277. doi: 10.1016/j.cca.2014.03.031

21. Chiang T.Y., Yu Y.L., Lin C.W., Tsao S.M., Yang S.F., Yeh C.B. The circulating level of MMP-9 and its ratio to TIMP-1 as a predictor of severity in patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Chim. Acta*, 2013, vol. 23, no. 424, pp. 261–266. doi: 10.1016/j.cca.2013.06.013
22. Choi S.H., Hong S.B., Ko G.B., Lee Y., Park H.J., Park S.Y., Moon S.M., Cho O.H., Park K.H., Chong Y.P., Kim S.H., Huh J.W., Sung H., Do K.H., Lee S.O., Kim M.N., Jeong J.Y., Lim C.M., Kim Y.S., Woo J.H., Koh Y. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, no. 186, pp. 325–332. doi: 10.1164/rccm.201112-2240OC
23. De Roux A., Ewig S., Garcia E., Marcos M.A., Mensa J., Lode H., Ilumets A.T. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Eur. Respir. J.*, 2006, no. 27, pp. 795–800. doi: 10.1183/09031936.06.00058605
24. Hartog C.M., Wermelt J.A., Sommerfeld C.O., Eichler W., Dalhoff K., Braun J. Pulmonary matrix metalloproteinase excess in hospital-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, no. 167(4), pp. 593–598. doi: 10.1164/rccm.200203-258OC
25. Ilumets H., Ryttilä P., Demedts I., Brusselle G.G., Sovijärvi A., Myllärniemi M., Sorsa T., Kinnula V.L. Matrix metalloproteinases -8, -9 and -12 in smokers and patients with stage 0 COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2007, vol. 2, no. 3, pp. 369–379.
26. Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A., Giske C.G., Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, no. 50, pp. 202–209. doi: 10.1086/648678
27. Li Y.T., Wang Y.C., Lee H.L., Lu M.C., Yang S.F. Elevated plasma matrix metalloproteinase-9 and its correlations with severity of disease in patients with ventilator-associated pneumonia. *Int. J. Med. Sci.*, 2016, vol. 13, no. 8, pp. 638–645. doi: 10.7150/ijms.16187
28. Ng H.H., Narasaraju T., Phoon M.C., Sim M.K., Seet J.E., Chow V.T. Doxycycline treatment attenuates acute lung injury in mice infected with virulent influenza H3N2 virus: involvement of matrix metalloproteinases. *Exp. Mol. Pathol.*, 2012, vol. 92, no. 3, pp. 287–295. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.03.003
29. Pavia A.T. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia? What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, 2013, no. 27, pp. 157–175. doi: 10.1016/j.idc.2012.11.007
30. Popov T.A., Pizzichini M.M., Pizzichini E., Kolendovicz R., Punthakee Z., Dolovich J., Hargreave F.E. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Ibid.*, 1995, vol. 8, pp. 559–565.
31. Rendon A., Rendon-Ramirez E.J., Rosas A.G. Relevant cytokines in the management of community-acquired pneumonia. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2016, vol. 18, no. 3: 10. doi: 10.1007/s11908-016-0516-y
32. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., Viegi G., Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014, vol. 33, no. 7, pp. 1065–1079. doi: 10.1007/s10096-014-2067-1
33. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*, 2012, vol. 67, no. 1, pp. 71–79. doi: 10.1136/thx.2009.129502

Авторы:

Попов А.Ф., д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Россия; профессор Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток, Россия;
Маркелова Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Россия;
Комарова И.А., ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Россия;
Костюшко А.В., к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Владивосток, Россия;
Щелканов М.Ю., д.б.н., доцент, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, г. Владивосток, Россия; зав. лабораторией вирусологии Федерального научного центра биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия; руководитель Международного научно-образовательного Центра биологической безопасности Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток, Россия.

Authors:

Popov A.F., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russian Federation; Professor of the Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation;
Markelova E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russian Federation;
Komarova I.A., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russian Federation;
Kostiushko A.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russian Federation;
Shchelkanov M.Yu., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Director of G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор, Vladivostok, Russian Federation; Head of the Laboratory of Virology, Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation; Head of the International Research and Educational Center of Biological Security, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation.

Поступила в редакцию 23.01.2021
 Отправлена на доработку 31.10.2021
 Принята к печати 03.11.2021

Received 23.01.2021
 Revision received 31.10.2021
 Accepted 03.11.2021