Анестезиология и реаниматология
2024, №4, с. 90–96
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202404190

Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology
2024, No. 4, pp. 90–96
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202404190

Современные аспекты иммунопатогенеза и диагностики нозокомиальных легочных инфекций у пациентов хирургического профиля

© М.С. ЖИГАЛОВА[1], Д.А. БОРОЗДЕНКО[2], В.В. КИСЕЛЕВ[1], П.А. ЯРЦЕВ[1], Р.Ш. МУСЛИМОВ[1]

[1]ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Развитие инфекционных заболеваний легких является частым осложнением у пациентов, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии. Рутинные методы диагностики недостаточно информативны на ранних этапах развития болезни. Настоящий обзор посвящен анализу современных работ отечественных и зарубежных авторов по изучению патогенеза и поиску новых подходов к диагностике и профилактике легочных осложнений, он позволит улучшить результаты стационарного лечения. В обзоре рассмотрена роль антимикробных пептидов, обогащенности комменсальной микробиотой, состояния мукозального иммунитета в развитии патологии респираторного тракта.

Ключевые слова: *антимикробные пептиды, микробиом кишечника, интерстициальные заболевания легких, мукозальный иммунитет, альвеолярные макрофаги.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Жигалова М.С. — https://orcid.org/0000-0003-4520-1124
Бороздeнко Д.А. — https://orcid.org/0000-0002-6797-9722
Киселев В.В. — https://orcid.org/0000-0002-0170-7775
Ярцев П.А. — https://orcid.org/0000-0003-1270-5414
Муслимов Р.Ш. — https://orcid.org/0000-0002-5430-8524
Автор, ответственный за переписку: Жигалова М.С — e-mail: zhigalovams@sklif.mos.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Жигалова М.С., Бороздeнко Д.А., Киселев В.В., Ярцев П.А., Муслимов Р.Ш. Современные аспекты иммунопатогенеза и диагностики нозокомиальных легочных инфекций у пациентов хирургического профиля. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;4:90–96. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202404190

Modern aspects of immune pathogenesis and diagnosis of nosocomial pulmonary infections in surgical patients

© M.S. ZHIGALOVA[1], D.A. BOROZDENKO[2], V.V. KISELEV[1], P.A. YARTSEV[1], R.SH. MUSLIMOV[1]

[1]Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical, Moscow, Russia

ABSTRACT

Infectious pulmonary complications are common in ICU patients. Routine diagnostic methods are not informative enough at the early stages of disease. This review of national and foreign data is devoted to pathogenesis and searching for a new approach in diagnosis and prevention of pulmonary complications. These findings will improve in-hospital outcomes. We analyze the role of antimicrobial peptides, enrichment of commensal microbiota and mucosal immunity in development of respiratory tract diseases.

Keywords: *antimicrobial peptides, intestinal microbiome, interstitial lung diseases, mucosal immunity, alveolar macrophages.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Zhigalova M.S. — https://orcid.org/0000-0003-4520-1124
Borozdenko D.A. — https://orcid.org/0000-0002-6797-9722
Kiselev V.V. — https://orcid.org/0000-0002-0170-7775
Yartsev P.A. — https://orcid.org/0000-0003-1270-5414
Muslimov R.Sh. — https://orcid.org/0000-0002-5430-8524
Corresponding author: Zhigalova M.S. — e-mail: zhigalovams@sklif.mos.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Zhigalova MS, Borozdenko DA, Kiselev VV, Yartsev PA, Muslimov RSh. Modern aspects of immune pathogenesis and diagnosis of nosocomial pulmonary infections in surgical patients. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;4:90–96. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202404190

Введение

Согласно данным литературы, наиболее частым инфекционным осложнением у пациентов хирургического профиля, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), является нозокомиальная пневмония (НП), на долю которой приходится свыше 25% от общего числа инфекционных осложнений [1, 2]. Из форм НП у пациентов ОРИТ преобладает вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), поскольку проведение длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) — основная причина развития инфекционных осложнений со стороны легких. Частота возникновения ВАП достигает 27% у пациентов, продолжительное время получающих инвазивную респираторную поддержку [2, 3], что означает необходимость назначения длительной, часто комбинированной антибактериальной терапии. Основная проблема выбора антибактериальных препаратов — стремительно формирующаяся резистентность внутрибольничных штаммов бактерий к антибактериальным препаратам. Понимание патогенетических путей развития полирезистентности может представлять огромный научный и терапевтический интерес, а также позволит проводить целевой поиск новых подходов к профилактике и лечению инфекционных осложнений со стороны легких, особенно в условиях, когда множественная лекарственная устойчивость к широкому спектру антибиотиков с каждым годом становится все более угрожающей. В ситуации столь серьезных вызовов человечеству микромира бактерий, вирусов и грибов исследование альтернативных или дополняющих антибиотикотерапию подходов как никогда актуально. Таким образом, углубленное изучение факторов врожденного и адаптивного иммунитета позволит расширить представление о возможных путях защиты макроорганизма от инвазии патогенных микроорганизмов путем применения таких потенциальных прототипов антибиотиков широкого спектра действия, как природные антимикробные пептиды, с одновременным восстановлением гомеостаза кишечника, предотвращением бактериальной транслокации из просвета кишечника в кровь и лимфу и профилактикой развития системных осложнений.

Антимикробные пептиды

Опубликованы результаты ряда исследований, доказывающие влияние антимикробных пептидов (АМП) на защиту дыхательной системы от бактериальной и вирусной инфекции. АМП синтезируются в дыхательных путях и действуют как эффекторные вещества врожденной иммунной системы. АМП секретируют различные клетки, такие как нейтрофилы, макрофаги и NK-клетки [4, 5]. Эти пептиды являются древними эффекторами врожденного иммунитета и широко распространены в природе. АМП обычно представляют собой короткие (10—50 аминокислотных остатков) катионные амфифильные молекулы, которые проявляют активность против бактерий и вирусов за счет увеличения проницаемости их клеточной мембраны [4, 6]. Эти пептиды могут оказывать действие широкого спектра, будучи эффективными против различных бактерий, вирусов, грибов и паразитов, а также обладают противоопухолевой активностью. АМП разных семейств отличаются по размеру, аминокислотной последовательности и определенным структурным параметрам [7]. На основе структурной гомологии классифицируют семейства антимикробных пептидов. У человека идентифицированы АМП трех семейств: кателицидины, дефенсины и гистатины [8].

В легких человека бета-дефенсины синтезируются эпителиальными клетками, макрофагами и лимфоцитами, альфа-дефенсины синтезируются нейтрофилами при взаимодействии Toll-рецепторов последних с антигеном и действуют как эндогенные антибиотики путем прямого уничтожения микроорганизмов. Показано, что АМП связываются с клеточными рецепторами и активируют в дыхательных путях эндотелиальные клетки, тучные клетки, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы. Концентрации АМП в легочном секрете повышаются при многих заболеваниях легких [9, 10].

Кателицидины представляют собой семейство АМП с консервативными пропептидными последовательностями, которые выявлены у нескольких видов млекопитающих. LL-37/hCAP-18 является единственным кателицидином, обнаруженным у человека, он экспрессируется в воспалительных и эпителиальных клетках. Помимо своей прямой антимикробной функции кателицидины выполняют большое количество функций медиаторов воспаления, влияя на различные процессы, такие как пролиферация и миграция клеток, иммунная модуляция, заживление ран, ангиогенез и высвобождение цитокинов и гистамина. Кателицидины можно рассматривать как новые фармакологические агенты для терапии инфекций и/или модуляции иммунного ответа [7, 8]. Дополнительным преимуществом этих пептидов является широкое терапевтическое окно, так как цитотоксические эффекты проявляются только в высоких концентрациях [11].

Гистатины представляют собой семейство богатых гистидином пептидов, присутствующих в слюне человека. Их наличие в секрете дыхательных путей не исследовалось. Определены первичные структуры основных членов семейства (гистатинов 1 и 3) и выявлены длины 38 и 32 аминокислотных остатков. Гены, кодирующие гистатины 1 и 3, состоят из нескольких экзонов и картированы на хромосоме 4q13 человека. Согласно данным литературы, гистатины обладают высокой противогрибковой активностью, в том числе против грибов, резистентных к азолам и полиеновым антимикотикам. Так, доказано, что гистатин-5 (Histatin-5, Hst-5) обладает высокой активностью в отношении дрожжевого гриба *Candida albicans* (*C. albicans)*, который может вызывать поражение слизистых оболочек у пациентов с иммунодефицитом. Противогрибковая активность представленного гистатина заключается в предотвращении перехода бластоспор *C. albicans* в стадию псевдогиф, что защищает ткани от проникновения гриба [12, 13].

Применение АМП исследуется в качестве перспективных препаратов против биопленок. Биопленки представляют собой сложные микробные сообщества, состоящие из микроколоний бактерий, встроенных в собственный матрикс, которые могут прикрепляться к различным биотическим и абиотическим поверхностям, включая зубы, кожу, влагалище, протезы, катетеры или стенты [14]. Бактерии внутри биопленок примерно в 10 000 раз более толерантны к антибиотикотерапии, чем свободноживущие микроорганизмы, что затрудняет уничтожение этих микробов. По оценкам Национальных институтов здравоохранения США (NIH), примерно 75% микробных инфекций человека связаны с биопленками. АМП могут разрушать биопленки путем изменения pH среды и нарушения целостности клеточной мембраны [15—17].

Взаимосвязь биоценоза кишечника и легких

Известно, что микробиота кишечника влияет на метаболические функции, а также на иммунные реакции в организме человека и в большой степени зависит от питания. Продуцируемые кишечной микрофлорой метаболиты не только модулируют желудочно-кишечный иммунитет, но и воздействуют на другие органы, такие как легкие и головной мозг, способствуя или препятствуя прохождению сенсибилизированных иммунных клеток через лимфу или кровоток [18]. При большинстве заболеваний отмечены изменения структуры микробиоты, провоцирующие патофизиологические изменения в жизненно важных органах человека. Именно поэтому вопрос о причинно-следственной связи и последовательности развития процесса в настоящее время является весьма актуальным и привлекает внимание многих исследователей. Благодаря развитию технологий высокопроизводительного секвенирования такие науки, как эпигеномика и метаболомика, позволяют идентифицировать конкретные виды микробов, их метаболиты и обнаружить возможные связи между микробиомом кишечника и развитием определенных заболеваний [19]. Поэтому управление составом кишечной микрофлоры можно рассматривать как новый и эффективный способ борьбы с инфекционными процессами.

Микробиота кишечника изменяет экспрессию рецепторов интерферона I типа в респираторных эпителиальных клетках. Показано, что изменение микробиоты влияет на противовирусный иммунитет путем увеличения секреции интерферона-альфа (IFN-α) и интерферона-бета-1 (IFN-β1) в легочном эпителии [20]. Так, S.C. Ganal и соавт. в своем исследовании доказали отсутствие способности макрофагов и дендритных клеток стерильных мышей синтезировать цитокины (IFN-α, IFN-β1, интерлейкин (IL)-6, IL-12, IL-18 и фактор некроза опухоли α) в ответ на действие бактериального или вирусного патогена [20]. Механизм резкого снижения продукции цитокинов основан на нарушении прайминга естественных киллеров [21]. Пример другого механизма показан на мышах: у мышей, получавших антибактериальную терапию, снижалось общее разнообразие микрофлоры кишечника, в том числе уменьшалось содержание комменсальной микробиоты, которая регулирует местный и системный ответ на инвазию патогенов благодаря продуцированию иммунными клетками толстой кишки IFN-β1. В эксперименте доказано, что полученный из *Bacteroides fragilis* бактериальный капсульный полисахарид А индуцирует IFN-β1 *in vitro* и в дендритных клетках толстой кишки у мышей, на основании чего можно предположить, что адекватная симбиотическая нагрузка способна повышать резистентность организма к действию патогенов [22]. В исследовании, проведенном T. Ichinohe и соавт., установлено, что в результате антибиотикотерапии уменьшалось видовое разнообразие грамположительных бактерий кишечника, вследствие чего снижалась активация в дыхательных путях дендритных клеток и нарушалась их транспортировка из легких в дренирующие лимфатические узлы [21]. Микробиота кишечника также участвует в активации специфических $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитов. В свою очередь, Т-лимфоциты секретируют провоспалительный IL-1β и провоспалительный цитокин IL-18, а также инфламмасому NLRP3, что ведет к дальнейшему воспалительному процессу и окислительному стрессу [18, 19]. M.C. Abt и соавт. сообщили о снижении экспрессии молекул IFN-γRI, MHC-I, CD40 и CD86 в перитонеальных макрофагах мышей, получавших антибиотики, во время раннего ответа на вирусную инфекцию, предположив, что сигналы, полученные от микробиоты кишечника, модулируют врожденный иммунитет [23]. В экспериментах на животных исследователи показали способность вируса MERS-CoV вызывать снижение экспрессии MHC-I и MHC-II в макрофагах и дендритных клетках, что нарушает антигенную презентацию и приводит к дефектной активации Т-клеток [24].

В нескольких исследованиях выяснено, что сигналы комменсальной микробиоты оказывают различное воздействие на слизистую оболочку легких, например усиливают противовирусный статус эпителиальных клеток или клеток врожденного иммунитета и контролируют репликацию вируса в начале инфекции. Повышение напряженности врожденного иммунитета способствует эффективности клеточных и гуморальных адаптивных реакций на поздних стадиях инфекции [25]. Таким образом, можно сделать вывод, что поддержание адекватного баланса нормофлоры способствует эффективному ответу на инвазию вирусного агента в дыхательных путях [26, 27]. Согласно данным литературы, дисбактериоз кишечника в значительной степени ассоциирован с увеличением показателя летальности у пациентов с респираторными осложнениями, что, по-видимому, можно объяснить дисрегуляцией иммунного ответа с повышением продукции IFN-γ, IL-6, CCL2 и снижением содержания регуляторных Т-клеток в легких и кишечнике [28].

Для подтверждения и обоснования воздействия микробиоты кишечника на иммунитет слизистой оболочки дыхательных путей предложено четыре гипотезы: 1) слизистые оболочки организма взаимосвязаны, то есть локальная активация иммунных клеток в слизистой оболочке в одном месте может влиять на отдаленные участки слизистой оболочки другого органа [29]; 2) в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в ответ на действие комменсальной микробиоты продуцируются цитокины и факторы роста, которые посредством проникновения в системный кровоток могут воздействовать на другие виды слизистой ткани [28]; 3) молекулярные паттерны, связанные с микробами, могут быть абсорбированы и транспортированы в другие ткани кишечника, что инициирует активацию рецепторов иммунных клеток и влияет на врожденные иммунные реакции [27, 29]; 4) микробиом кишечника влияет на легочный иммунитет посредством перекрестного взаимодействия, которое называется «ось кишечник — легкие». Метаболиты микробиома, особенно короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), абсорбируются слизистой

оболочкой кишечника и далее связываются с рецепторами иммунных клеток дыхательных путей, повышая противовирусный ответ в легких [30].

Мукозальный иммунитет

Иммунный барьер слизистой оболочки функционирует посредством единой системы, которая называется мукозоассоциированной лимфоидной тканью (МАЛТ). Представленная система обеспечивает комплексную противомикробную защиту организма, начиная от гуморальной регуляции, которая осуществляется под действием активного антигеннеспецифического врожденного иммунитета, и заканчивая высокоэффективным адаптивным иммунитетом. Главной отличительной чертой описанной системы является закон хоминга МАЛТ, доказывающий автономность регуляторной функции данной системы. С учетом принципов, описанных в приведенном законе, в результате активации адаптивного иммунитета происходит запуск пула антигенспецифических клеток, которые остаются на «местной» слизистой оболочке, а другая часть попадает в системный кровоток и транспортируется в другие отделы МАЛТ. При условии, что патоген попал в кишечник, В-лимфоциты, которые секретируют патогенспецифические IgA, в дальнейшем могут быть обнаружены в бронхолегочных лимфатических фолликулах [31, 32]. В случае респираторных инфекций перемещение клеток иммунной системы из ЖКТ в слизистую оболочку дыхательных путей способствует повышению локальной иммунной реакции. Необходимо подчеркнуть тот факт, что метаболиты микробных клеток, такие как патогенассоциированные молекулярные структуры, могут вступать в контакт с рецепторами клеток врожденного иммунитета, в результате чего запускаются системные реакции [15, 16]. Описанные метаболиты представляют собой молекулярные фрагменты, которые способны проникать через слизистую оболочку, связываться с эпителиальными клетками, транспортироваться дендритными клетками в различные органы и системы, взаимодействовать с паттернраспознающими рецепторами на иммунных клетках. Таким образом, бактериальные метаболиты выполняют функцию иммунорегуляторов, обеспечивая поддержание иммунитета в барьерных тканях, а также осуществляют связь между клетками врожденного иммунитета и другими клетками организма, объединяя и координируя деятельность всех звеньев иммунитета [33]. Одними из наиболее изученных микробных метаболитов являются КЦЖК: уксусная, пропионовая и масляная кислоты. КЦЖК представляют собой один из наиболее важных энергетических субстратов для эпителиоцитов, продуцирующихся в анаэробных условиях в результате бактериальной ферментации неперевариваемых углеводов. В норме микробиом кишечника обеспечивает поддержание концентрации КЦЖК на уровне 50—100 ммоль/л. При этом большая часть КЦЖК уходит на покрытие энергетических затрат колоноцитов, которые используют КЦЖК в качестве субстрата для синтеза около 70% молекул аденозинтрифосфата. Известно, что КЦЖК обладают иммунорегулирующими свойствами, так как способны соединяться с поверхностными рецепторами и модулировать функцию иммунной системы. Именно на повышении количества КЦЖК основан описанный иммуномодулирующий механизм работы пробиотиков [30—33].

Продукция цитокинов приводит к развитию и прогрессированию синдрома системной воспалительной реакции с вовлечением всех имеющихся систем защиты от инфекционных агентов [34]. Важно, что индуцирование реакций цитокинового каскада происходит не в результате действия представителей микробиома кишечника, а напротив, при отсутствии адекватной симбиотической нагрузки. На сегодняшний день в литературе отсутствует объяснение данного феномена, и неизвестно, что первично в этом процессе, но проведенные клинические испытания иммуносупрессивного и толерогенного эффектов микробиоты доказали, что некоторые симбионты приводят к постоянной активации комменсалспецифических Т-регуляторных клеток (Treg и Tr1) и синтезу IL-10 — главного противовоспалительного цитокина [35]. Установлено, что цитокины и факторы роста, которые под воздействием микробиома секретируются энтероцитами, попадают в системный кровоток, в результате чего происходит активация фагоцитоза и синтез АМП, стимуляция антигенспецифических клеток адаптивного иммунитета, инициация прайминга наивных лимфоцитов и их подготовка к началу адаптивного иммунного ответа [36—38].

Перспективные методы диагностики

До сих пор продолжаются диагностические поиски специфического маркера легочного повреждения. На сегодняшний день наиболее изученным методом диагностики является определение количества альвеолярных макрофагов в бронхоальвеолярной жидкости. Альвеолярные макрофаги являются первой линией защиты от загрязняющих веществ и патогенных микроорганизмов, которые инициируют врожденный иммунный ответ в легких. Идентифицированы два фенотипа альвеолярных макрофагов: классически активированный макрофаг (макрофаг М1) и альтернативно активированный макрофаг (макрофаг М2). Макрофаги М1 реагируют на микробные факторы и провоспалительные цитокины Th1, инициируют продукцию провоспалительных цитокинов и рекрутирование иммунных клеток в паренхиме легких и альвеолах. Напротив, макрофаги М2 подвергаются окислительному метаболизму под действием цитокинов Th2, что связано с высвобождением противовоспалительных цитокинов [39, 40]. Разнообразная роль альвеолярных макрофагов в патогенезе и разрешении воспаления легких зависит от их онтогенеза и микроокружения, связанного с различными вредными стимулами. Благодаря своей выраженной пластичности альвеолярные макрофаги высокоспециализированы в реагировании на сигналы окружающей среды, что приводит к быстрым и обратимым изменениям их воспалительного фенотипа [41].

Транскриптом и эпигенетический ландшафт альвеолярных макрофагов определяются микроокружением легких. В процессе воспаления ткани легких макрофаги взаимодействуют со всеми иммунокомпетентными клетками с целью регуляции гомеостаза легких, а также врожденного и адаптивного иммунитета против патогенов [42, 43]. Состояния поляризации альвеолярных макрофагов не являются взаимоисключающими, клетки могут одновременно выполнять функцию макрофагов М1 и М2 в зависимости от сигналов окружающей среды [43—45].

В настоящее время большой интерес представляет изучение белков, связывающих жирные кислоты (fatty-acid-binding proteins — FABP). FABP представляют собой внутриклеточные белки, которые выполняют важную функцию в метаболизме и транспортировке длинноцепочечных жир-

ных кислот. В зависимости от их тропности к тканям различают следующие виды FABP: адипоцитарный (A), эпидермальный (E), кардиальный и мышечный (H), тонкокишечный (I), печеночный (L), толстокишечный (Il), мозговой (B) и тестикулярный (T) белки, связывающие жирные кислоты. Среди основных характеристик представленной группы белков выделяют следующие: это высокая растворимость в цитоплазме, выраженная специфичность к ткани, из которой они происходят, содержание в клетке в высокой концентрации, низкая молекулярная масса (15 кДа), благодаря чему определение повышенного уровня данного маркера имеет важное значение в диагностике повреждения тканей [46, 47].

В ряде исследований установлено, что уровень FABP4 в дыхательных путях снижен у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), особенно у пациентов с признаками инфекции дыхательных путей, и коррелировал с количеством альвеолярных макрофагов. Поскольку альвеолярные макрофаги продуцируют FABP4 [48, 49], эти наблюдения подтверждают диагностическую пользу FABP4. Данные выводы объясняются тем, что FABP4 облегчает взаимодействие альвеолярных макрофагов и нейтрофилов посредством регуляции хемокинового лиганда 1 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 1 — CXCL1), секретируемого альвеолярными макрофагами для привлечения нейтрофилов в место инфекции [49, 50]. У пациентов с тяжелой формой ХОБЛ наблюдались самые низкие уровни FABP4 в дыхательных путях. Обнаружено, что существует прямая связь между концентрацией FABP4 в дыхательных путях и уровнями объема форсированного выдоха за 1 с и обратная связь между первым показателем и показателем COPD Assessment Test (CAT). В соответствии с этими наблюдениями исследования показали, что у пациентов с тяжелой ХОБЛ изменен врожденный иммунитет дыхательных путей [51, 52], в результате чего развивается хроническое воспаление дыхательных путей и нарушается регуляция нормальной функции альвеолярных макрофагов. Тем не менее из-за недостаточности клинических данных остается неясным, что является причиной, а что следствием [53].

Следует отметить, что своевременная диагностика интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) способна значительно улучшить исходы госпитализации, включая сроки пребывания в стационаре, снижение общего количества инфекционных осложнений в легких и летальности. Необходимо выявлять пациентов с более высоким риском прогрессирования ИЗЛ, чтобы обеспечить оптимальное лечение и мониторинг. В литературе описаны специфические маркеры ИЗЛ, такие как Кребс фон ден Лунген-6 (KL-6) и фрагмент цитокератина 19 (CYFRA 21-1) [54—56].

KL-6 — гликопротеин, впервые обнаруженный в пневмоцитах II типа, его повышенные значения в плазме крови определяются при различных интерстициальных заболеваниях легких [56].

CYFRA 21-1 экспрессируется на пневмоцитах типа I/II и эпителиальных клетках респираторных бронхиол. Протеолитические фрагменты цитокератина растворимы и высвобождаются в кровь в результате лизиса или некроза клеток. Уровень CYFRA 21-1 в сыворотке крови повышается у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, причем более высокие уровни связаны с повышенной смертностью [54].

В своем исследовании C.J.W. Stock и соавт. установили, что уровни описанных маркеров коррелировали как с исходным функциональным состоянием легких, так и с прогрессированием заболевания и летальностью. Однако доказано, что сывороточный KL-6 является более чувствительным биомаркером, чем CYFRA 21-1, для прогнозирования прогрессирования ИЗЛ. Так, определение уровня KL-6 дает возможность прогнозировать снижение функции легких у пациентов с менее выраженной симптоматикой ИЗЛ [55—57].

Другая причина развития неблагоприятных исходов у пациентов хирургического профиля была впервые предложена и описана L. Hagmeyer и W. Randerath в работе под названием «Интерстициальные заболевания легких, связанные с курением» (Smoking-related interstitial lung disease) [58]. Однако, несмотря на значимость данного фактора, стандартные рутинные методы диагностики не дают информативную картину поражения. Наиболее перспективным методом оценки интерстициального фиброза легких является компьютерная томография высокого разрешения, позволяющая оценить степень структурной перестройки легочной ткани и на этом основании разработать правильный терапевтический подход в лечении пациентов [59, 60].

Заключение

Несмотря на то что на сегодняшний день изучена и доказана роль АМП при развитии инфекционных осложнений, в том числе со стороны легких, определена взаимосвязь между нарушениями гомеостаза кишечника, системными метаболическими и иммунными расстройствами, диагностическая значимость АМП у пациентов, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, изучена недостаточно. Перспективные методы диагностики, в том числе с использованием специфических маркеров легочного повреждения, способны расширить горизонт знаний о процессах, происходящих при инфекционно-воспалительных заболеваниях легких, особенно у пациентов хирургического профиля, длительно находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, где частота развития системных осложнений, связанных с полирезистентностью микроорганизмов, остается высокой.

Таким образом, все изложенное доказывает перспективность дальнейшего изучения данной проблематики у больных в критических состояниях, нуждающихся в длительной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации*. Под ред. Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2016.
Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh. Rossijskie natsional'nye rekomendatsii. Gelfand BR, ed. 2-e edn. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016. (In Russ.).
2. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Магомедов М.А., Бабаянц А.В., Аврамов А.А. Цитокиновый профиль аспирата из трахеи и бронхов и его прогностическое значение у больных нейрохирургического и неврологического профиля с вентилятор-ассоциированной пневмонией: двухцентровое обсервационное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;4:48-56.
Zinina EP, Tsarenko SV, Logunov DYu, Tukhvatulin AI, Magomedov MA, Babayants AV, Avramov AA. Cytokine profile of tracheobronchial aspirate and its prognostic value in neurologic intensive care patients with ventilator-associated pneumonia: a two-center observational study. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;4:48-56. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202204148
3. Лапин К.С., Кузьков В.В., Чернова Т.В., Галкина Т.В., Киров М.Ю. Влияние закрытой санации на частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, колонизацию пациентов и контаминацию окружающей среды. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;4:32-41.
Lapin KS, Kuzkov VV, Chernova TV, Galkina TV, Kirov MYu. Impact of closed suction system on the incidence of ventilator-associated pneumonia, patient colonization and contamination of inanimate surfaces. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;4:32-41. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202004132
4. Jabeen M, Biswas P, Islam MT, Paul R. Antiviral Peptides in Antimicrobial Surface Coatings-From Current Techniques to Potential Applications. *Viruses*. 2023;15(3):640.
https://doi.org/10.3390/v15030640
5. Brogden KA, Ackermann MR, McCray PB Jr, Huttner KM. Differences in the concentrations of small, anionic, antimicrobial peptides in bronchoalveolar lavage fluid and in respiratory epithelia of patients with and without cystic fibrosis. *Infection and Immunity*. 1999;67(8):4256-4259.
https://doi.org/10.1128/IAI.67.8.4256-4259.1999
6. Lehrer R, Ganz T, Selsted M. Defesins: endogenous antibiotic peptides of animal cells. *Cell*. 1991;64(2):229-230.
https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90632-9
7. Palacios JB, Barrios-Payán J, Mata-Espinosa D, Lara-Espinosa JV, León-Contreras JC, Lushington GH, Melgarejo T, Hernández-Pando R. In Vitro, In Vivo and In Silico Assessment of the Antimicrobial and Immunomodulatory Effects of a Water Buffalo Cathelicidin (WBCATH) in Experimental Pulmonary Tuberculosis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;12(1):75.
https://doi.org/10.3390/antibiotics12010075
8. Bals R, Wilson JM. Cathelicidins-a family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2003;60(4):711-720.
https://doi.org/10.1007/s00018-003-2186-9
9. Avila EE. Functions of Antimicrobial Peptides in Vertebrates. *Current Protein and Peptide Science*. 2017;18(11):1098-1119.
https://doi.org/10.2174/1389203717666160813162629
10. Beisswenger C, Bals R. Antimicrobial peptides in lung inflammation. *Chemical Immunology and Allergy*. 2005;86:55-71.
https://doi.org/10.1159/000086651
11. Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. *Respiratory Research*. 2000;1(3):141-150.
https://doi.org/10.1186/rr25
12. Kavanagh K, Dowd S. Histatins: antimicrobial peptides with therapeutic potential. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2004;56(3):285-289.
https://doi.org/10.1211/0022357022971
13. Вавилова Т.П., Деркачева Н.И., Островская И.Г. Антимикробные пептиды — многофункциональная защита тканей полости рта. *Российская стоматология*. 2015;8(3):3-12.
Vavilova TP, Derkacheva NI, Ostrovskaya IG. Antimicrobial peptides — the multifunctional protection of the tissues of the oral cavity. *Rossijskaja stomatologija*. 2015;8(3):3-12. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/rosstomat2015833-12
14. Brauburger K, Hume AJ, Mühlberger E, Olejnik J. Forty-five years of Marburg virus research. *Viruses*. 2012;4(10):1878-1927.
https://doi.org/10.3390/v4101878
15. Makowski M, Silva ÍC, Pais do Amaral C, Gonçalves S, Santos NC. Advances in Lipid and Metal Nanoparticles for Antimicrobial Peptide Delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(11):588.
https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110588
16. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews. Microbiology*. 2016;14(1):20-32.
https://doi.org/10.1038/nrmicro3552
17. Ahlawat S, Asha, Sharma KK. Gut-organ axis: a microbial outreach and networking. *Letters in Applied Microbiology*. 2021;72(6):636-668.
https://doi.org/10.1111/lam.13333
18. Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, Falkowski NR, Erb-Downward JR, Standiford TJ, Huffnagle GB. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nature Microbiology*. 2016;18(1):16113.
https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.113
19. Bradley KC, Finsterbusch K, Schnepf D, Crotta S, Llorian M, Davidson S, Fuchs SY, Staeheli P, Wack A. Microbiota-Driven Tonic Interferon Signals in Lung Stromal Cells Protect from Influenza Virus Infection. *Cell Reports*. 2019;28(1):245-256.e4.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.105
20. Ganal SC, Sanos SL, Kallfass C, Oberle K, Johner C, Kirschning C, Lienenklaus S, Weiss S, Staeheli P, Aichele P, Diefenbach A. Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota. *Immunity*. 2012;37(1):171-186.
https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.05.020
21. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(13):5354-5359.
https://doi.org/10.1073/pnas.1019378108
22. Bai B, Yang Y, Wang Q, Li M, Tian C, Liu Y, Aung LHH, Li PF, Yu T, Chu XM. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell Death and Disease*. 2020;11(9):776.
https://doi.org/10.1038/s41419-020-02985-x
23. Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA, Doering TA, Alenghat T, Sonnenberg GF, Paley MA, Antenus M, Williams KL, Erikson J, Wherry EJ, Artis D. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity*. 2012;37(1):158-170.
https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.04.011
24. Stefan KL, Kim MV, Iwasaki A, Kasper DL. Commensal Microbiota Modulation of Natural Resistance to Virus Infection. *Cell*. 2020;183(5):1312-1324.e10.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.047
25. Shokri S, Mahmoudvand S, Taherkhani R, Farshadpour F. Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(3):2143-2151.
https://doi.org/10.1002/jcp.27155
26. Villena J, Kitazawa H. The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic? *Frontiers in Physiology*. 2020;11:699.
https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00699
27. Kitazawa H, Villena J. Modulation of Respiratory TLR3-Anti-Viral Response by Probiotic Microorganisms: Lessons Learned from Lactobacillus rhamnosus CRL1505. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:201.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00201
28. Zelaya H, Alvarez S, Kitazawa H, Villena J. Respiratory Antiviral Immunity and Immunobiotics: Beneficial Effects on Inflammation-Coagulation Interaction during Influenza Virus Infection. *Frontiers in Immunology*. 2016;7:633.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00633
29. Zhang D, Li S, Wang N, Tan H-Y, Zhang Z, Feng Y. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:301.
https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00301
30. Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ, Wilson KE, Glover LE, Kominsky DJ, Magnuson A, Weir TL, Ehrentraut SF, Pickel C, Kuhn KA, Lanis JM, Nguyen V, Taylor CT, Colgan SP. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host and Microbe*. 2015;17(5):662-671.
https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.005
31. Anand S, Mande SS. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:2147.
https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02147
32. Таранушенко Т.Е. Единство системы «кишечник — легкие» и роль полезной микробиоты в защите от инфекций. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(4):355-361.
Taranushenko TE. Unity of bowel-lung axis and the role of beneficial microbiota in anti-infectious profection. *RMZh. Mat i ditya*. 2021;4(4):355-361. (In Russ.).
https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-4-355-361

33. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2018;14(5):96-116. Chernevskaya EA, Beloborodova NV. Gut Microbiome in Critical Illness (Review). *General Reanimatology*. 2018;14(5):96-116. (In Russ.). https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-96-119

34. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020;58(7):1021-1028. https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369

35. Grayson MH, Camarda LE, Hussain SA, Zemple SJ, Hayward M, Lam V, Hunter DA, Santoro JL, Rohlfing M, Cheung DS, Salzman NH. Intestinal Microbiota Disruption Reduces Regulatory T Cells and Increases Respiratory Viral Infection Mortality Through Increased IFNγ Production. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1587. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01587

36. Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, Scolaro T, Castegna A. The metabolic signature of macrophage responses. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10:1462. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01462

37. Xue J, Schmidt SV, Sander J, Draffehn A, Krebs W, Quester I, De Nardo D, Gohel TD, Emde M, Schmidleithner L, Ganesan H, Nino-Castro A, Mallmann MR, Labzin L, Theis H, Kraut M, Beyer M, Latz E, Freeman TC, Ulas T, Schultze JL. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity*. 2014;40(2):274-288. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.01.006

38. Watanabe S, Alexander M, Misharin AV, Budinger GRS. The role of macrophages in the resolution of inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(7):2619-2628. https://doi.org/10.1172/JCI124615

39. Byrne AJ, Mathie SA, Gregory LG, Lloyd CM. Pulmonary macrophages: key players in the innate defence of the airways. *Thorax*. 2015;70(12): 1189-1196. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207020

40. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews. Immunology*. 2008;8(12):958-969. https://doi.org/10.1038/nri2448

41. Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, David E, Keren-Shaul H, Merad M, Jung S, Amit I. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell*. 2014;159(6):1312-1326. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.018

42. Misharin AV, Morales-Nebreda L, Reyfman PA, Cuda CM, Walter JM, McQuattie-Pimentel AC, Chen CI, Anekalla KR, Joshi N, Williams KJN, Abdala-Valencia H, Yacoub TJ, Chi M, Chiu S, Gonzalez-Gonzalez FJ, Gates K, Lam AP, Nicholson TT, Homan PJ, Soberanes S, Dominguez S, Morgan VK, Saber R, Shaffer A, Hinchcliff M, Marshall SA, Bharat A, Berdnikovs S, Bhorade SM, Bartom ET, Morimoto RI, Balch WE, Sznajder JI, Chandel NS, Mutlu GM, Jain M, Gottardi CJ, Singer BD, Ridge KM, Bagheri N, Shilatifard A, Budinger GRS, Perlman H. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span. *The Journal of Experimental Medicine*. 2017;214(8):2387-2404. https://doi.org/10.1084/jem.20162152

43. Eguíluz-Gracia I, Schultz HH, Sikkeland LI, Danilova E, Holm AM, Pronk CJ, Agace WW, Iversen M, Andersen C, Jahnsen FL, Baekkevold ES. Long-term persistence of human donor alveolar macrophages in lung transplant recipients. *Thorax*. 2016;71(11):1006-1011. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208292

44. Divangahi M, King IL, Pernet E. Alveolar macrophages and type I IFN in airway homeostasis and immunity. *Trends in Immunology*. 2015;36(5): 307-314. https://doi.org/10.1016/j.it.2015.03.005

45. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*. 2016;44(3):450-462. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.015

46. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Настаушева Т.Л., Бавыкин Д.В. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65:(6):29-33. Zvyagin AA, Bavykina IA, Nastausheva TL, Bavykin DV. Intestinal Fatty Acid Binding Protein as the Promising Marker of Small Intestine Permeability. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020;65:(6):29-33. (In Russ.). https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33

47. Ли И.А., Носкова К.К., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Связывающий жирные кислоты белок (I-FABP) — диагностический маркер повреждения кишечника. *Лабораторная служба*. 2015;14(1):26-29. Li IA, Noskova KK, Varvanina GG, Tkachenko EV. The fatty acids binding protein (I-FABP) — the diagnostic marker of damage of the intestine. *Laboratornaya sluzhba*. 2015;14(1):26-29. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/labs20154126-29

48. Liang X, Gupta K, Quintero JR, Cernadas M, Kobzik L, Christou H, Pier GB, Owen CA, Çataltepe S. Macrophage FABP4 is required for neutrophil recruitment and bacterial clearance in Pseudomonas aeruginosa pneumonia. *FASEB Journal*. 2018;33(3):3562-3574. https://doi.org/10.1096/fj.201802002R

49. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GS. The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(13):12888-12895. https://doi.org/10.1074/jbc.M413788200

50. Sibila O, Garcia-Bellmunt L, Giner J, Rodrigo-Troyano A, Suarez-Cuartin G, Torrego A, Castillo D, Solanes I, Mateus EF, Vidal S, Sanchez-Reus F, Sala E, Cosio BG, Restrepo MI, Anzueto A, Chalmers JD, Plaza V. Airway Mucin 2 is decreased in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease with bacterial colonization. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(5):636-642. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201512-797OC

51. Persson LJ, Aanerud M, Hardie JA, Miodini Nilsen R, Bakke PS, Eagan TM, Hiemstra PS. Antimicrobial peptide levels are linked to airway inflammation, bacterial colonisation and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *The European Respiratory Journal*. 2017;49(3):1601328. https://doi.org/10.1183/13993003.01328-2016

52. Perea L, Rodrigo-Troyano A, Cantó E, Domínguez-Álvarez M, Giner J, Sanchez-Reus F, Villar-García J, Quero S, García-Núñez M, Marín A, Monsó E, Faner R, Agustí A, Vidal S, Sibila O. Reduced airway levels of fatty-acid binding protein 4 in COPD: relationship with airway infection and disease severity. *Respiratory Research*. 2020;21(1):21. https://doi.org/10.1186/s12931-020-1278-5

53. Hiemstra PS. Altered macrophage function in chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013;10(Suppl):S180-S185. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201305-123AW

54. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest*. 1989;96(1):68-73. https://doi.org/10.1378/chest.96.1.68

55. Simpson JK, Maher TM, Bentley J, Braybrooke R, Carter P, Costa MJ, Duggan A, Fahy WA, Marshall RP, Oballa E, Saini G, Jenkins RG. CYFRA-21-1 as a biomarker with prognostic potential in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the profile cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195:A6791.

56. Yamane K, Ihn H, Kubo M, Yazawa N, Kikuchi K, Soma Y, Tamaki K. Serum levels of KL-6 as a useful marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*. 2000;27(4): 930-934.

57. Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, Yamanaka Y, Ikeda S, Sekine A, Baba T, Okudela K, Iwasawa T, Takemura T, Kuwano K, Ogura T. Serum KL-6 and surfactant protein-D as monitoring and predictive markers of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(2):362-371. https://doi.org/10.21037/jtd.2017.02.48

58. Hagmeyer L, Randerath W. Smoking-related interstitial lung disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;112(4):43-50. https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0043

59. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, Raghu G, King TE Jr, Bradford WZ, Schwartz DA, Richard Webb W; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172(4):488-493. https://doi.org/10.1164/rccm.200412-1756OC

60. Самсонова М.В., Михайличенко К.Ю., Черняев А.Л., Черняк А.В., Карчевская Н.А. Интерстициальный фиброз, связанный с курением: наблюдение из практики. *Пульмонология*. 2022;32(4):626-630. Samsonova MV, Mikhaylichenko KYu, Chernyaev AL, Chernyak AV, Karchevskaya NA. Smoke-related interstitial fibrosis — a case report. *Pul'monologiya*. 2022;32(4):626-630. (In Russ.). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-626-630

Поступила 18.01.2024
Received 18.01.2024
Принята к печати 13.05.2024
Accepted 13.05.2024