

Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы

Е.П. Зинина¹, С.В. Царенко², Д.Ю. Логунов³,
А.И. Тухватулин³, А.В. Бабаянц⁴, А.А. Аврамов¹

¹ ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ,
Москва, Россия

² ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52
ДЗМ», Москва, Россия

³ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

⁴ НИИ Клинической хирургии ФГАУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Реферат

Нозокомиальная пневмония — частая причина смертности пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Эффективность лечения зависит от выбора режима антибиотикотерапии. Изменение концентрации цитокинов в крови может являться чувствительным предиктором исхода нозокомиальной пневмонии и ответа на антибактериальную терапию. Анализ литературы показал, что по запросу «pneumonia», «cytokines», «biomarkers» в базе данных Pubmed можно обнаружить 1062 публикации. При сужении поиска с использованием ключевых слов «nosocomial pneumonia», «cytokines» приведено 212 источников. Дополнительный поиск литературных данных о конкретных цитокинах и их роли при пневмонии позволяет обнаружить еще 258 публикаций. Результаты экспериментальных и клинических работ указывают на прогностическую ценность цитокинов при бактериальной пневмонии. В обзоре подробно рассмотрены механизмы развития иммунной реакции и воспаления при пневмонии, связанные с ней цитокины и исследования их практического применения. Рассмотрено значение интерлейкинов, интерферонов, белков суперсемейства фактора некроза опухолей, матриксных металлопротеиназ, колониестимулирующих факторов, хемокинов, противовоспалительных цитокинов. Многие из

The role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in bacterial pneumonia. Review

E.P. Zinina¹, S.V. Tsarenko², D.Y. Logunov³,
A.I. Tikhvatulin³, A.V. Babayants⁴, A.A. Avramov¹

¹ Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No 52, Moscow, Russia

³ N.F. Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology,
Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow,
Russia

Abstract

Hospital-acquired pneumonia is a common cause of mortality in intensive care units. Therapy effectiveness depends on the antibiotic regimen chosen. Serum cytokines concentrations could be used as sensitive predictors of hospital-acquired pneumonia outcomes and therapy response. Analysis of literature in the Pubmed database shows, that using the key terms “pneumonia”, “cytokines” and “biomarkers”, 1062 publications can be found. By narrowing the search with key terms “nosocomial pneumonia” and “cytokines” it is possible to discover 212 publications. The search for literature, regarding information on specific cytokines and their role in bacterial pneumonia yields another 258 articles. Both experimental and clinical studies revealed the potential prognostic value of cytokines as diagnostic biomarkers in bacterial pneumonia. In this paper we review the pathogenesis of pneumonia-related inflammation, related cytokines, and their practical value. Information regarding interleukins, interferons, tumor necrosis factor superfamily proteins, matrix metalloproteinases, colony-stimulating factors, chemokines, and anti-inflammatory cytokines was reviewed. Many inflammatory factors have yet to be thoroughly researched. Furthermore, more studies are necessary to determine the prognostic potential of cytokines as markers of the effectiveness of antibacterial therapy in nosocomial pneumonia.

факторов развития воспаления еще не были изучены как диагностические биомаркеры. Помимо этого, требуются дополнительные исследования возможности применения цитокинов в качестве маркеров эффективности антибиотикотерапии при бактериальной пневмонии.

Ключевые слова: пневмония, бактериальная, биомаркеры, цитокины, интерфероны, воспаление, хемокины, интерлейкины

✉ *Для корреспонденции:* Зинина Елизавета Павловна — врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации № 1, ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ, Москва, Россия; e-mail: epzinina@gmail.com

✉ *Для цитирования:* Е.П. Зинина, С.В. Царенко, Д.Ю. Логунов, А.И. Тухватулин, А.В. Бабаянц, А.А. Аврамов. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;1:77–89. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89

✉ *Поступила:* 20.02.2021

✉ *Принята к печати:* 05.03.2021

Keywords: pneumonia, bacterial, biomarkers, cytokines, interferons, inflammation, chemokines, interleukins

✉ *For correspondence:* Elizaveta P. Zinina — Medical doctor, anesthesiology and intensive care specialist, Anesthesiology and intensive care unit #1, Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia; e-mail: epzinina@gmail.com

✉ *For citation:* E.P. Zinina, S.V. Tsarenko, D.Y. Logunov, A.I. Tkhvatulin, A.V. Babayants, A.A. Avramov. The role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in bacterial pneumonia. Review. Annals of Critical Care. 2021;1:77–89. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89

✉ *Received:* 20.02.2021

✉ *Accepted:* 05.03.2021

DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89

Введение

Пневмонии — группа острых заболеваний, преимущественно бактериальной этиологии, которые характеризуются очаговым поражением респираторных отделов легких и внутриальвеолярной экссудацией [1]. Выделяют два основных типа бактериальной пневмонии: внебольничную пневмонию и внутрибольничную (нозокомиальную) пневмонию. Внебольничная пневмония возникает вне стационара, позднее 4 недель после выписки из него, или диагностируется в первые 48 ч от момента госпитализации [1]. Нозокомиальная пневмония (НП) — инфекционный процесс в паренхиме легких, вызванный внутрибольничной микрофлорой [2]. Нозокомиальной можно назвать пневмонию, возникшую у пациентов, которые находятся в лечебном учреждении более 48 ч. Внутрибольничная пневмония находится на втором месте по частоте встречаемости среди нозокомиальных инфекций [2]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) НП является самой частой причиной смерти пациентов [2]. Среди нозокомиальных инфекций дыхательных путей в отдельную категорию выделяют вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП), которая развивается в ОРИТ у па-

циентов, которые находятся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) более 48 ч [3]. Согласно данным Роспотребнадзора частота внутрибольничных инфекций в Российской Федерации составляет около 0,8 на 1000 госпитализаций, однако есть основания полагать, что эти данные сильно занижены. На сегодняшний день эпидемиологические данные о частоте НП и ВАП в России не представлены [2]. В США частота ВАП составляет от 2 до 16 случаев на 1000 дней ИВЛ [4]. Показано, что среди пациентов с ВАП 30–50 % летальных исходов непосредственно связаны с инфекционным процессом. Микрофлора в отделениях реанимации отличается высокой степенью устойчивости к антибиотикам, что создает высокий риск развития полирезистентной инфекции вне зависимости от длительности ИВЛ [5, 6].

При внебольничном лечении начало антибактериальной терапии преимущественно эмпирическое, небольшой части больных требуется ее коррекция в соответствии с микробиологическими исследованиями [1]. При внутрибольничной пневмонии, особенно ВАП, применение стандартных тестов не всегда позволяет своевременно изменять антибактериальную терапию. При лечении ВАП рекомендованы пересмотр и кор-

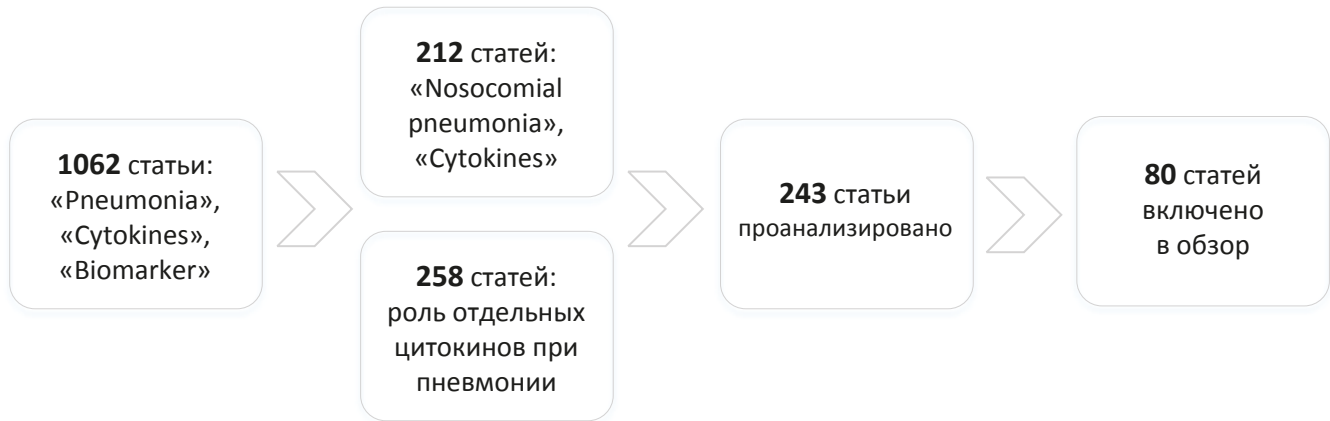


Рис. 1. Схема структурирования литературных данных
Fig. 1. Schematic representation of publication inclusion

рекция эмпирической антибиотикотерапии в зависимости от данных микробиологического исследования и динамического наблюдения (3-и сутки от начала заболевания) [7]. Любые эффективные подходы к ранней коррекции антибиотикотерапии позволят избежать длительного использования антибиотиков широкого спектра. Перспективным направлением в оценке антибиотикотерапии считается использование ранних биомаркеров эффективности проводимого лечения. Согласно последним международным рекомендациям по лечению НП/ВАП [7], наибольшее значение при определении прогноза течения заболевания имеет клиническая оценка состояния пациента с применением различных шкал. Для дополнительной оценки могут быть измерены С-реактивный белок, прокальцитонин, копептин и среднерегionalный фрагмент прогормона активного предсердного натрийуретического пептида. Однако не рекомендуется использовать маркеры воспаления в качестве предикторов неблагоприятных исходов и эффективности проводимой терапии на 3-и — 4-е сутки лечения ВАП, поскольку доказательная база рутинного использования биомаркеров при ВАП недостаточна [7]. Следует также отметить, что исследование биомаркеров может привести к значительным финансовым затратам [7]. Кроме того, относительно небольшое количество биомаркеров было исследовано для оценки течения ВАП. Поэтому актуален поиск новых прогностических маркеров именно для этих тяжелых больных. Патогенез развития бактериальной пневмонии хорошо изучен как в целом, так и при инфицировании отдельными возбудителями. Цитокины, связанные с воспалительными процессами при пневмонии, могут оказаться ценными биомаркерами, отражающими эффективность проводимого лечения и общее состояние пациента [8]. В данной обзорной статье проведен подробный разбор механизмов развития воспалительной реакции при бактериальной пневмонии и роли, которую играют основные цитокины.

Материалы и методы

При написании данного обзора литературы было найдено 1062 публикации в поисковой системе Pubmed с использованием ключевых слов «pneumonia», «cytokines», «biomarkers». Для сужения поиска были использованы ключевые слова «nosocomial pneumonia», «cytokines», найдено 212 источников. Далее проведен поиск данных о конкретных цитокинах и их роли при пневмонии, что позволило обнаружить еще 258 публикаций. Было проанализировано 243 статьи, из которых 80 отобраны для включения в данный обзор. Материалы и методы отбора литературных источников приведены в виде схемы на рис. 1. При анализе литературы исключались источники, в которых не было данных о прогностической роли цитокинов при пневмониях различного, в т. ч. вирусного, генеза. Включенные публикации содержали данные о роли цитокинов при пневмонии, а также исследования, показавшие их значимость при диагностике и лечении этой патологии.

Современные представления о течении воспалительной реакции при пневмонии

Внутрибольничная пневмония, как правило, является бактериальной инфекцией, остро развивающейся в связи с формированием благоприятных условий в дыхательных путях пациента, находящегося в тяжелом, малоподвижном состоянии, в особенности — при ИВЛ [5]. Большая часть бактерий, вызывающих внутрибольничную пневмонию, относится к условно-патогенной микрофлоре, однако они редко являются оппортунистическими обитателями дыхательных путей. Как правило, эти бактерии размножаются в пределах лечебного учреждения и переходят от пациента к пациенту, что обуславливает развивающуюся антибиотикорезистентность [3]. За редкими

исключениями, характер иммунного ответа, связанного с внутрибольничной пневмонией, практически не отличается от процессов, протекающих при внебольничной пневмонии. Это позволяет экстраполировать данные, полученные при изучении внебольничной пневмонии, на НП [9, 10]. Пневмония является одним из наиболее характерных примеров острого воспалительного ответа, она развивается через несколько классических стадий и задействует большое количество иммунных процессов. Состояние этих процессов можно оценить по изменению концентрации ассоциированных с ними биомаркеров и использовать в практических целях [11].

Иммунная реакция начинается с неспецифического ответа клеток легочной ткани на попадание чужеродных антигенов, продуктов распада бактериальных клеток, разрушение альвеолоцитов и выделение их содержимого в межклеточное пространство. Молекулы, служащие активаторами на первом этапе иммунного ответа, объединяют в группы, молекулярных паттернов, связанных с патогенами (PAMPs — pathogen-associated molecular patterns) и молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMPs — damage-associated molecular patterns) [12, 13]. PAMPs — поверхностные и внутриклеточные консервативные молекулы, имеющие общую структуру среди больших групп микроорганизмов. К ним относятся: липополисахарид, бактериальная ДНК, бактериальные белки (например, флагеллин), липотейхоевые кислоты, пептидогликаны [13]. Они связываются с рецепторами семейств TLR (Toll-like receptors), NLR (NOD-like receptors), а также с другими паттерн-распознающими рецепторами, которые присутствуют практи-

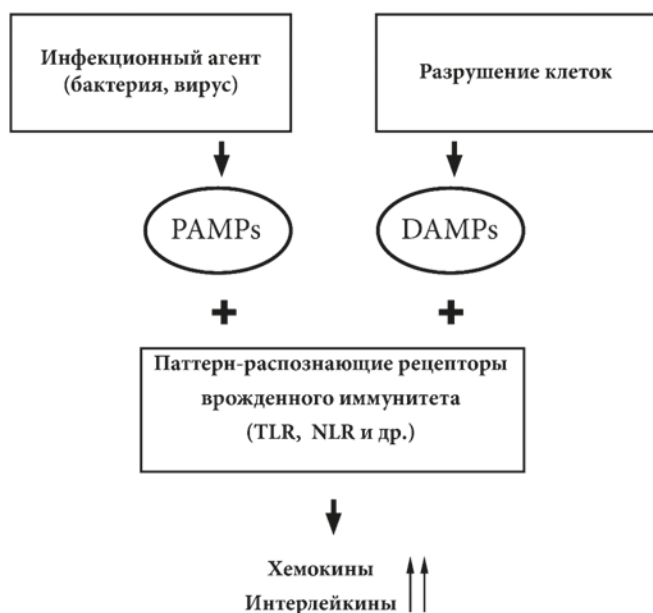


Рис. 2. Взаимодействие PAMPs и DAMPs с рецепторами врожденного иммунитета
Fig. 2. Interaction of PAMPs and DAMPs with receptors of innate immunity

чески на всех клетках организма и вызывают продукцию хемокинов и провоспалительных цитокинов [14].

DAMPs — молекулы эндогенного происхождения, содержащиеся во всех эукариотических клетках (белки шапероны, фибриноген, митохондриальная ДНК и др.). При попадании в межклеточное пространство в результате повреждения и/или разрушения клеток способны активировать врожденный иммунный ответ [12]. Они активируют рецепторы семейства TLR, NLR, мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок (CD14) и другие рецепторы. При бактериальной инфекции, в т. ч. при пневмонии, DAMPs наряду с PAMPs являются активаторами иммунного ответа, связанного с разрушением клеток под действием бактериальных токсинов [15] (рис 2).

Инициация иммунной реакции на размножение патогенных бактерий связана с резидентными клетками бронхов и альвеол (фибробластами, эпителиальными клетками, клетками гладкой мускулатуры и др.), в т. ч. с тканевыми (альвеолярными) макрофагами. Клетки бронхиального эпителия, а также альвеолоциты 2-го типа содержат рецепторы семейства TLR к PAMP и DAMP, их активация запускает ряд внутриклеточных каскадов, приводящих к продукции цитокинов и хемокинов [16, 17]. Существует два принципиально отличающихся пути, связанных с активацией рецепторов к PAMP и DAMP, они реализуются как в клетках ткани, так и в макрофагах и нейтрофилах (рис. 3).

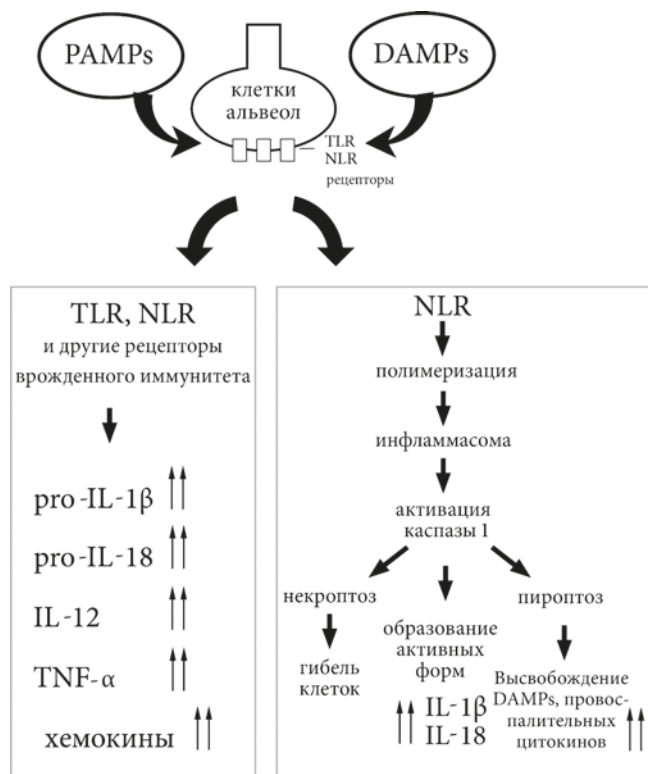


Рис. 3. Пути активации рецепторов врожденного иммунитета
Fig. 3. Activation pathways of innate immunity receptors

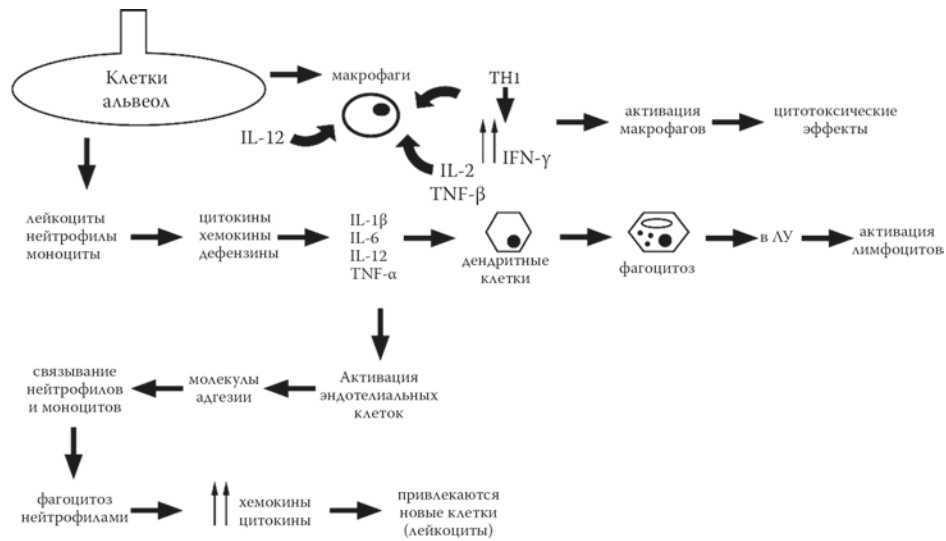


Рис. 4. Роль тканевых клеток легких и резидентных макрофагов в реакции иммунитета
 Fig. 4. The role of lung tissue cells and tissue-resident macrophages in immune response

Рецепторы семейства TLR вызывают активацию классических провоспалительных сигнальных каскадов, что приводит к экспрессии основных цитокинов воспаления: интерлейкинов 1β (IL- 1β) и 12 (IL-12), фактора некроза опухолей альфа (TNF α) и ряда основных хемокинов [18, 19]. Рецепторы семейства NLR после активации полимеризуются с образованием инфламасомы — супрамолекулярного мультифункционального белкового комплекса. Инфламасома расщепляет неактивную прокаспазу 1, с образованием активного фермента — каспазы 1, которая, в свою очередь, проводит протеолиз неактивных форм про-IL- 1β и про-IL-18 до образования функционально активных цитокинов (IL- 1β и IL-18) с выраженными провоспалительными свойствами. Кроме того, каспаза 1 может запускать специфические типы клеточной гибели: пироптоз, сопровождающийся выделением большого количества цитокинов или некроптоз, наблюдающийся под действием бактериальных токсинов [20–22].

Роль тканевых клеток легких и резидентных макрофагов различна. При распознавании PAMPs и DAMPs советующими паттерн-распознающими рецепторами все клетки организма участвуют в развитии провоспалительных реакций врожденного иммунитета. Альвеолярные макрофаги осуществляют свое противомикробное действие за счет фагоцитоза, секреции свободных радикалов и литических ферментов. Активированные макрофаги наряду с цитокинами выделяют интерфероны 1-го типа, которые запускают иммунный ответ против внутриклеточных патогенов [19, 23, 24]. Ответ альвеолоцитов и эпителиоцитов бронхов в большей степени направлен на секрецию цитокинов и хемокинов [23]. Кроме того, клетки эпителия бронхов секретируют ряд противомикробных пептидов: дефензины,

кателицидины, лизоцим, лактоферрин и др. [25]. Роль тканевых клеток легких и резидентных макрофагов в иммунной реакции подробно описана на рис. 4.

Первоначальное выделение цитокинов и хемокинов необходимо для привлечения нейтрофилов и моноцитов в область воспаления. IL- 1β , IL-6, IL-12, TNF α и другие цитокины активируют эндотелиальные клетки, в результате чего повышается экспрессия молекул адгезии на поверхности последних [26, 27]. Нейтрофилы фагоцитируют бактерии, выделяют свободные радикалы и протеолитические ферменты, синтезируют цитокины и хемокины, привлекая из кровеносного русла новые нейтрофилы и моноциты [26]. Макрофаги важны для контроля протекания иммунной реакции, переключения стадий иммунного ответа, осуществления эффективного фагоцитоза. Активная иммунная реакция макрофагов поддерживается Т-хелперами 1-го типа (Th1). Активация Т-хелперов по типу Th1 обусловлена IL-12, который интенсивно секретруется на ранних стадиях воспаления. Th1 поддерживают клеточный иммунитет, выделяя интерферон гамма (IFN- γ), который является основным активатором макрофагов, а также секретируют IL-2 и TNF α . Макрофаги, активированные IFN- γ , максимально проявляют цитотоксические свойства. Специфические классы лимфоцитов также участвуют в развитии острого воспаления. NK-клетки (Natural Killer лимфоциты) преимущественно участвуют в иммунных реакциях, связанных с внутриклеточными агентами [11, 19, 28].

Параллельно с врожденным клеточным иммунитетом запускаются первоначальные реакции адаптивного иммунитета. Дендритные клетки (ДК), привлекаемые цитокинами, фагоцитируют части бактерий, после чего мигрируют в лимфатический узел, вызывая активацию лимфоцитов [29] (см. рис. 3). В1-лимфоциты синтезируют

ют иммуноглобулины классов М и А, способствующие опсонизации (маркировка и удаление патогенов) бактерий и выделяют регуляторные интерлейкины [28–31].

Несмотря на многообразие защитных реакций, возникающих при развитии первичного ответа на бактериальное вторжение в легкие, их не всегда оказывается достаточно, чтобы остановить инфекционный процесс. Типичные возбудители вне- и внутрибольничных пневмоний (например, стафилококки) обладают широким спектром приспособлений, позволяющих им избегать первичного иммунного ответа [19, 32]. Сиалопротеины капсулы делают их устойчивыми к противомикробному действию дефензинов. Бактерии выделяют протеолитические ферменты, расщепляя дефензины, белки комплемента и цитокины. Грамотрицательные бактерии, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, также обладают широким спектром приспособительных реакций, позволяющих им противостоять иммунному ответу [33].

Как правило, возникновение внутрибольничной пневмонии возможно на фоне снижения защитных свойств легких, повреждения дыхательных путей и альвеол, действия искусственной вентиляции, изменения иммунного статуса вследствие тяжелой болезни или операции [6, 10]. Недостаток цитокинов может отражать иммунодефицитное состояние, а избыток — гиперактивацию иммунного ответа, также потенциально опасную для легких. Как правило, лечение пневмонии начинают на раннем этапе воспаления, поэтому маркеры острой фазы имеют большее значение с практической точки зрения [34]. Анализируя изменение концентрации основных цитокинов, хемокинов и ферментов в крови в начале развития пневмонии можно оценить, в какую сторону смещена иммунная реакция. Дисбаланс любого из цитокинов может свидетельствовать о недостаточно сильной или об избыточно сильной реакции иммунной системы, в обоих случаях можно ожидать менее благоприятных исходов пневмонии [35].

Основные классы провоспалительных цитокинов и роль при пневмонии

Провоспалительные интерлейкины

Интерлейкины (IL) — большая группа белковых цитокинов, объединенная связью с лейкоцитами, но гетерогенная по своей структуре. Всего описано около 50 интерлейкинов, основной функцией которых является регуляция иммунитета. Часть интерлейкинов является сильными индукторами воспаления, часть — ингибиторами или переключателями. Наибольшее количество и разнообразие интерлейкинов секретируют Т-хелперы и макрофаги. Основные провоспалительные интерлейкины представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика провоспалительных интерлейкинов.

Table 1. Characteristics of proinflammatory cytokines.

Интерлейкин	Характеристика	Источник
Интерлейкин-1β (IL-1β)	Один из основных медиаторов иммунного ответа. Экспрессируется в ответ на активацию внутриклеточных сигнальных каскадов. Производится в виде неактивного белка множеством клеток иммунной системы (активированными моноцитами и макрофагами) в ответ на PAMP и DAMP. Активная форма образуется в результате модификации каспазой 1, которая активируется инфламмасомой	[17, 18, 25, 42]
Интерлейкин-6 (IL-6)	Вырабатывается лейкоцитами. Индуктор воспалительной реакции. Стимулирует дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в провоспалительные Th-лимфоциты и ингибирует дифференцировку в противовоспалительные регуляторные Т-лимфоциты. Необходим для дифференцировки В-лимфоцитов, фолликулярных Th-лимфоцитов и образования цитотоксических Т-лимфоцитов. Запускает синтез белков острой фазы в печени (С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и др.) и снижает продукцию фибронектина, альбумина и трансферрина	[37]
Интерлейкин-8 (IL-8)	Хемокин. Секретируется в ответ на воспаление макрофагами, тучными клетками и эндотелиоцитами. Выброс приводит к хемотаксису нейтрофилов, базофилов и Т-лимфоцитов к месту воспаления и к неоангиогенезу	[38]
Интерлейкин-12 (IL-12)	Экспрессируется дендритными клетками и макрофагами в ответ на взаимодействие с антигеном. Вызывает дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th1-лимфоциты. Увеличивает продукцию факторов IFN-γ и TNF-α	[46, 47]

Интерфероны

Интерфероны — специфические белковые молекулы, выделяемые клетками человека в ответ на инфицирование вирусами и препятствующие репликации вирусных частиц. В настоящее время выделяют три типа интерферонов. Интерфероны 1-го и 3-го типов осуществляют противовирусный ответ и не связаны с иммунной реакцией на типичные бактериальные пневмонии. К интерферонам 2-го типа относится интерферон-γ (IFN-γ),

который специфичен для лейкоцитов и активирует клеточные иммунные реакции. IFN- γ синтезируется Т-хелперами, НК-клетками, а также, в меньшей степени, макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами [40, 41]. IFN- γ реализует множество эффектов, действуя на провоспалительные сигнальные каскады [42]. Наиболее важными эффектами IFN- γ являются активация макрофагов и прямое ингибирование вирусной репликации [43, 44]. Gomez J. et al. показали, что IFN- γ синтезируется в 1-е сутки развития искусственно смоделированной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*. Значительная роль IFN- γ в активации макрофагов позволяет предположить, что недостаточное выделение IFN- γ может указывать на иммунодефицит и негативный прогноз при пневмонии [45].

Семейство фактора некроза опухолей

Суперсемейство фактора некроза опухолей (TNF) представлено эволюционно древними провоспалительными цитокинами. Все белки суперсемейства TNF являются трансмембранными белками, расположенными преимущественно на мембранах лейкоцитов. Выявлено 19 белков TNF и 29 рецепторов, с которыми они могут взаимодействовать.

Фактор некроза опухолей- α (TNF- α) изначально был описан как противоопухолевый цитокин, однако впоследствии было показано, что TNF- α — один из основных индукторов воспалительного ответа. TNF- α может взаимодействовать с двумя различными рецепторами: рецептором фактора некроза опухоли 1 (TNFR1) и рецептором фактора некроза опухоли 2 (TNFR2). Концентрация TNF- α в плазме крови и других биологических жидкостях повышается как при внебольничной, так и при внутрибольничной пневмонии [46]. В работе D. Jeong et al. среди мышей, нокаутированных по гену TNF- α , была выявлена значительно более высокая летальность после инфицирования *S. pneumoniae*, чем среди животных дикого типа [46]. Значение большинства белков семейства TNF в развитии иммунного ответа при пневмонии в настоящее время неизвестно.

Матриксные металлопротеиназы

Среди протеолитических ферментов, выделяемых при воспалении, следует выделить матриксные металлопротеиназы (ММП). Эти ферменты не являются цитокинами, но связаны с иммунными процессами, а их концентрация коррелирует с выраженностью воспаления. Наиболее изученными в семействе ММП являются ферменты ММП-2 и ММП-9, относящиеся к подтипу желатиназ. Они участвуют в деградации экстрацеллюлярного матрикса, главными их субстратами являются коллаген IV типа и эластин — основные компоненты базальных мембран. ММП синтезируются преимущественно фибробластами, а также макрофагами и нейтрофилами. Повышенный уровень ММП-2 ассоциирован с менее тяжелым течением интерстициальной пневмонии и более низкой вероятностью формирования необратимого фиброза [47].

J. Hong et al. показали, что оба вида желатиназ участвуют не только в протеолизе компонентов базальной мембраны, но и в модификации молекул хемокинов, предотвращая избыточную миграцию нейтрофилов в ткань легких. Авторы моделировали пневмонию, вызванную *S. pneumoniae*, у мышей, нокаутных по генам обеих металлопротеиназ, а также у животных дикого типа. По данным исследования, выраженность инфильтративных изменений и смертность были выше в экспериментальной группе мышей с дефицитом ММП-2 и ММП-9 [48].

Факторы пролиферации и дифференциации

У пациентов с бактериальной пневмонией при выраженном воспалении нейтрофилы и макрофаги быстро погибают и развивается лейкопения. Для поддержания эффективного количества лейкоцитов нейтрофилы, макрофаги и Т-хелперы выделяют факторы пролиферации и дифференциации, действующие на плюрипотентные клетки костного мозга на разных стадиях дифференциации. К ним относятся гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Основные характеристики этих факторов представлены в табл 2.

Таблица 2. Характеристика факторов пролиферации и дифференциации (G-CSF и GM-CSF)

Table 2. Characteristics of proliferation and differentiation factors (G-CSF and GM-CSF)

Фактор	Характеристика	Источник
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF)	Гликопротеин. Стимулирует развитие гранулоцитов костным мозгом, их выход в кровоток. Стимулирует выживание, пролиферацию, дифференцировку и функционирование предшественников нейтрофилов, зрелых нейтрофилов. Продуцируется эндотелиальными клетками, макрофагами, Т-лимфоцитами и др.	[49]
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)	Секретируется макрофагами, Т-лимфоцитами, тучными клетками, НК-клетками, эндотелиальными клетками и фибробластами. В отличие от G-CSF воздействует на различные клетки, включая макрофаги и эозинофилы	[50]

H. Ishikawa et al. описали иммунологические аспекты развития вторичной бактериальной инфекции, возникающей на фоне гриппа. Подопытные мыши были инфицированы вирусом гриппа А, а 4 дня спустя им вводили интраназально взвесь с *P. aeruginosa*. Нейтрофилы инфицированных вирусом животных продемонстрировали снижение активности миелопероксидазы, в результате чего уменьшалась эффективность фагоцитоза и последующего лизиса бактерий. Было показано, что синтез G-CSF в легких у инфицированных вирусом мышей был ниже, чем у таковых из группы контроля. При введении G-CSF непосредственно перед развитием вторичной бактериальной инфекции активность миелопероксидазы у животных восстанавливалась до уровня такового у неинфицированных вирусом мышей. Это приводило к более эффективному удалению бактерий, что позволяет сделать вывод о важной роли G-CSF в развитии адекватного иммунного ответа [51].

R. Subramaniam et al. обнаружили, что мыши, у которых наблюдалась повышенная экспрессия GM-CSF, выживали после развития пневмонии, вызванной *S. aureus* после инфицирования сублетальными дозами вирусом гриппа А, в то время как животные дикого типа погибали. Иммунная реакция была опосредована альвеолярными макрофагами и нейтрофилами и ассоциировалась с увеличенной продукцией активных форм кислорода [52].

Хемокины

Хемокины — большая группа цитокинов, вызывающих хемотаксис лейкоцитов и других клеток по градиенту их концентрации. Большинство этих молекул действует на моноциты/макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, лимфоциты [53]. Основные характеристики рассмотренных хемокинов представлены в табл. 3.

Таблица 3. Характеристики хемокинов

Table 3. Characteristics of chemokines

Хемокин	Характеристика	Источник
Индукцируемый гамма-интерфероном белок 10 (IP-10)	Секретируется моноцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами в ответ на действие IFN- γ . Хемоаттрактант для моноцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов, NK-клеток и дендритных клеток. Способствует адгезии Т-лимфоцитов к эндотелиальным клеткам, ингибирует образование колониеобразующих клеток костного мозга, блокирует ангиогенез	[54]
Макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP-1 α)	Продуцируется макрофагами в ответ на стимуляцию липополисахаридами. Участвует в активации гранулоцитов. Индуцирует синтез и выброс провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- α) из фибробластов и макрофагов	[55]
Макрофагальный воспалительный белок 1 β (MIP-1 β)	Продуцируется моноцитами, В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками. Хемоаттрактант для NK-клеток, моноцитов и других клеток	[56]

В работе X. Zeng et al. у мышей, инфицированных *Klebsiella pneumoniae*, было показано, что IP-10 является важным компонентом врожденного иммунитета, направленного в т. ч. на элиминацию бактерий в легких. По мнению авторов, IP-10 может быть потенциальным иммунотерапевтическим агентом для лечения пневмонии [57].

В работе, проведенной X. Sun et al. в 2006 г., было продемонстрировано увеличение экспрессии мРНК MIP-1 α и MIP-1 β у мышей, инфицированных *Mycoplasma pneumoniae*, и последующее накопление Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к MIP-1 α и MIP-1 β , в легких [58]. В настоящее время роль MIP-1 β в патогенезе пневмонии остается малоизученной. R. Jia et al. показали, что MIP-1 β является цитокином, ассоциированным с развитием пневмонии, вызванной грамположительными бактериями [59].

Противовоспалительные цитокины

При бактериальной пневмонии в ОРИТ на этапе перехода к процессу регенерации значительной становится роль регулирующих и противовоспалительных цитокинов, уменьшающих активность гранулоцитов и цитотоксическую активность лимфоцитов. Противовоспалительные цитокины на ранних этапах развития воспаления ограничивают повреждение здоровой ткани и обеспечивают баланс между необходимым и патологическим воспалением. Ключевым противовоспалительным цитокином является IL-10, который противодействует эффекту основных провоспалительных цитокинов. Противовоспалительные эффекты также оказывает антагонист рецептора IL-1 — IL-1RA [60]. Подробное описание основных характеристик противовоспалительных цитокинов представлено в табл. 4.

Таблица 4. Основные характеристики противовоспалительных цитокинов

Table 4. The main characteristics of anti-inflammatory cytokines

Цитокин	Характеристика	Источник
Антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA)	Экспрессируется клетками иммунной системы, эпителиальными клетками и адипоцитами. Ингибитор провоспалительного действия IL-1 α и IL-1 β . Участвует в модуляции воспаления	[60]
Интеллектин-10 (IL-10)	Ключевой противовоспалительный фактор. Ингибирует продукцию TNF α , IL-1 β и IL-6. Препятствует созреванию дендритных клеток, блокируя экспрессию IL-12. Препятствует экспрессии главного комплекса гистосовместимости II класса	[61]

В 2018 г. группой Н. Penaloza et al. был опубликован обзор имеющихся в настоящий момент научных данных о роли IL-10 при различных инфекциях. Авторы пришли к выводу, что уровень IL-10 в плазме различается при контаминации восприимчивыми к антибиотикам организмами и бактериями, обладающими полирезистентностью. Так, исследователи отмечают, что секреция IL-10 при пневмонии, вызванной полирезистентной бактерией *Acinetobacter baumannii*, ниже, чем в случае, если возбудителем является восприимчивый к антибиотикам организм. Снижение экспрессии IL-10 было ассоциировано с более высокой смертностью. Эти данные указывают на перспективность использования IL-10 не только как маркера развития инфекции, но и в качестве предиктора эффективности антимикробной терапии [62].

Практическое значение измерения концентрации цитокинов при внутрибольничной пневмонии

Какова практическая значимость цитокинов при пневмонии в ОРИТ? Изменение концентрации цитокинов в крови и аспирате трахеобронхиального дерева отражает интенсивность отдельных иммунных процессов, что может послужить прогностическим фактором течения пневмонии. В 2014 г. V. Grover et al. продемонстрировали, что уровень IL-1 β в бронхоальвеолярном лаваже в совокупности с другими клеточными и растворимыми (IL-6, IL-8) маркерами, позволяет с высокой чувствительностью оценить наличие пневмонии у больных, пребывающих на ИВЛ [63]. Т. Hellyer et al. исследовали возможность использования IL-1 β и IL-8 в качестве маркера ВАП. В этом рандомизированном исследовании (210 пациентов с ВАП) оценивалась концентрация IL-1 β и IL-8 в бронхоальвеолярном лаваже для определения возможности более ранней отмены эмпирической антибиотикотерапии. Исследователи пришли к выводу, что низкие концентрации IL-1 β и IL-8 в аспирате трахеобронхиального дерева позволяют исключить диагноз ВАП. Однако измерение концентрации цитокинов не повлияло на длительность применения антибиотиков [64]. К. Zobel et al. изучили предикторную силу IL-6, IL-10 и липополисахарид-связывающего белка в сравнении

с клиническими шкалами оценки тяжести внебольничной пневмонии (CRB и CRB-65). Авторы установили, что уровни IL-6, IL-10 и липополисахарид-связывающего белка значимо возрастают у пациентов с 3–4 баллами по шкале CRB-65 и тяжелым течением внебольничной пневмонии. Кроме того, концентрация IL-6, IL-10 и липополисахарид-связывающего белка была выше среди больных, у которых пневмония была вызвана типичными бактериальными патогенами [65]. А. Franz et al. изучили IL-8 в качестве раннего маркера нозокомиальных инфекций. Они установили, что сочетание указанного хемокина с С-реактивным белком является предиктором развития инфекции с 96%-й специфичностью [66]. J. Weitkamp et al. сравнили IL-8 и IL-6 в качестве маркеров нозокомиальных инфекций у новорожденных, находящихся в ОРИТ. Они показали, что IL-8 является более чувствительным и специфичным предиктором как развития самой инфекции, так и успешности проводимой антимикробной терапии [67]. Опубликовано большое число исследований, рассматривающих IL-8 в качестве маркера при пневмониях. S. Ding et al. показали, что концентрации IL-8, -10 и -18 значительно повышаются у детей с пневмонией [68]. А. Morris et al. показали эффективность использования IL-8 и IL-1 β , полученных из бронхоальвеолярном лаваже в качестве маркеров ответа на антибиотикотерапию среди больных ВАП [69].

М. Paats et al. сопоставили плазменные концентрации различных цитокинов и тяжесть заболевания у пациентов с внебольничной пневмонией. Оценка тяжести заболевания производилась при помощи валидированных шкал PSI и CRB-65. Уровни факторов IL-6, -8, -10, -1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-22, IL-17A и IL-4 определяли в бронхоальвеолярном лаваже, а также в сыворотке крови у указанной категории пациентов при поступлении, а также на седьмой и тридцатый день с момента прибытия в стационар. Уровни IL-6, IL-8 и IFN- γ были значимо выше в аспирате трахеобронхиального дерева у больных с внебольничной пневмонией по сравнению со здоровыми людьми, однако корреляции с тяжестью заболевания обнаружено не было. Концентрации IL-6, IL-10 и IFN- γ в сыворотке крови были выше среди пациентов с тяжелой формой внебольничной пневмонии, чем у больных с легкой формой внебольничной пневмонии и здоровых людей. Кроме того, была обнаружена выраженная корреляция уровня IL-6, IL-10 и IFN- γ с ин-

дексом тяжести пневмонии. Данные находки указывают на возможность использования сывороточной концентрации IFN- γ в качестве маркера тяжести заболевания и ответа на проводимую антимикробную терапию [70].

Активность как MMP-2, так и MMP-9 возрастает при воспалительных заболеваниях легких. Н. Virca et al. изучили сывороточные концентрации указанных металлопротеиназ среди больных с внебольничными пневмониями. В исследование вошли 62 пациента с установленной внебольничной пневмонией, которым оценивали тяжесть заболевания, ответ на терапию, время до стабилизации состояния, а также наличие осложнений и исход. Авторы установили, что тяжесть состояния пациентов была напрямую связана с сывороточной концентрацией MMP-2. Кроме того, рост экспрессии данного маркера был ассоциирован с более негативными исходами. Авторам не удалось подтвердить предиктивную силу маркера MMP-2 для оценки ответа на антимикробную терапию, что обуславливает необходимость дальнейших исследований [71]. I. Puljiz et al. продемонстрировали снижение уровня MMP-2 во время острой фазы внебольничной пневмонии, вызванной *M. Pneumoniae*, в то время как в ходе реконвалесценции плазменная концентрация данного фермента значимо возрастала. В исследовании приняли участие 40 больных и 20 человек в группе контроля [72].

I. Martin-Loeches et al. предложили использование G-CSF в качестве диагностического маркера ВАП. Авторы обнаружили, что концентрация TNFR1 и ингибитора активатора плазминогена-1, а также динамика плазменной концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 и IL-10 могут быть использованы для предикции ВАП в среднем за 3 дня до постановки клинического диагноза. Кроме того, исследователи утверждают, что TNFR1 и G-CSF могут быть использованы для исключения этого диагноза [73]. С. Overgaard et al. измерили концентрацию GM-CSF и трансформирующего фактора роста — $\beta 1$ в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с ВАП. Содержание указанных факторов коррелировало с частотой возникновения отека легких и исходами лечения, а также с летальностью; выжившие пациенты имели значительно более высокое соотношение GM-CSF/ трансформирующего фактора роста — $\beta 1$ [74]. MIP-1 α был предложен в качестве потенциального диагностического маркера инфекций нижних дыхательных путей, в т. ч. пневмонии. Согласно результатам исследования M. Relster et al., концентрация MIP-1 α в плазме крови была значительно выше у пациентов, получивших более 3 баллов по шкале CURB-65, однако прогностическая ценность данного измерения была низкой, в связи с чем авторы рекомендовали проведение дальнейших исследований [75].

TNF- α является важным воспалительным маркером, однако его диагностическая ценность является спорной. E. Salehifar et al. показали, что при проведении дифференциальной диагностики между ВАП и синдромом системного воспалительного ответа, не обусловленного

инфекционной этиологией, TNF- α является маркером с крайне низкой специфичностью [76]. M. Vacchi et al. продемонстрировали, что повышенный уровень TNF- α у пациентов с внебольничной пневмонией ассоциирован с более высокой вероятностью летального исхода в течение 7 дней [77]. M. Lorenzo et al. изучили цитокиновый профиль больных с внебольничной пневмонией. В отдельные группы были выделены пациенты, получавшие макролиды и другие антибиотики. Было показано, что у больных, получавших антибиотики по схемам, содержащим макролиды, уровни TNF- α в аспирате трахеобронхиального дерева были ниже, чем у получавших другие антимикробные препараты. Период стабилизации состояния и длительной госпитализации оказался ниже среди пациентов, получавших макролиды [78].

Противовоспалительные цитокины также были исследованы в качестве маркеров течения пневмонии. L. Zhao et al. показали возможную взаимосвязь между пневмонией у пожилых людей и низким уровнем IL-1RA. По результатам работы установлено, что число лимфоцитов в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже было значительно выше у пожилых пациентов, чем у молодых. Кроме того, уровни IL-1RA в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже у больных старшей возрастной группы были значительно ниже, чем у молодых. Таким образом, по мнению авторов, снижение уровня IL-1RA в аспирате трахеобронхиального дерева может потенциально служить маркером пневмонии у пожилых людей и быть дополнительным диагностическим маркером у данной группы пациентов [79]. В крупном исследовании, проведенном H. Endeman et al., было показано, что уровни IL-1RA, -6, -8 и -10 были выше в день поступления пациентов с внебольничной пневмонией в стационар, а затем быстро снижались. Авторы указывают, что на снижение уровней цитокинов влияет в т. ч. начало терапии глюкокортикостероидами. Кроме того, установлено, что данные цитокины экспрессируются в значительно большем количестве при пневмококковой пневмонии в сравнении с другими этиологическими факторами [80].

Заключение

В настоящее время рутинное исследование биомаркеров для оценки эффективности антибактериальной терапии и прогнозирования исходов при внутрибольничной пневмонии не рекомендуется. Вместе с тем в ряде научных работ была установлена связь тяжести течения как вне-, так и внутрибольничной пневмонии с изменением концентрации провоспалительных (IL-1 β , -6, -8, TNF α , IFN- γ) и противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1RA). В патогенезе пневмонии выявлена роль целого ряда других цитокинов (IL-12, IL-17), хемокинов, протеолитических ферментов и факторов пролиферации и дифференциации. Наряду с этим изменения плаз-

менной концентрации данных цитокинов и их концентрации в бронхоальвеолярном лаваже на сегодняшний день мало изучены.

Проблема эмпирического подхода к назначению антибиотиков у пациентов с внутрибольничной пневмонией и ВАП и длительности приема препаратов широкого спектра действия остается нерешенной. Таким образом, поиск новых биомаркеров для оценки эффективности антибактериальной терапии НП и ВАП в более ранние сроки представляется актуальной задачей, для решения которой необходимо проведение клинических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Бабаянц А.В., Аврамов А.А. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ORCID авторов

Зинина Е.П. — 0000-0002-3257-6034

Царенко С.В. — 0000-0002-7065-5331

Логунов Д.Ю. — 0000-0003-4035-6581

Тухватулин А.И. — 0000-0002-7065-5331

Бабаянц А.В. — 0000-0003-3072-3237

Аврамов А.А. — 0000-0001-6055-3289

Литература/References

- [1] Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клинический микробиол. антимикроб. химиотер. 2010; 12(3): 186–225. [Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy [Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya] 2010; 12(3): 186–225. (In Russ)]
- [2] Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда; 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. [Nosocomial pneumonia of adults: Russian national guidelines / Main editor B.R. Gelfand; 2nd ed. Moscow: Medical information agency, 2016. (In Russ)]
- [3] Leone M., Bouadma L., Bouhemad B., et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018; 37(1): 83–98. DOI: 10.1016/j.accpm.2017.11.006
- [4] Lanks C.W., Musani A.I., Hsia D.W. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. Med Clin North Am. 2019; 103(3): 487–501. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.12.008
- [5] Ferrer M., Torres A. Epidemiology of ICU-acquired pneumonia. Curr Opin Crit Care. 2018; 24(5): 325–331. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000536
- [6] Barbier F., Andremont A., Wolff M., et al. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Recent advances in epidemiology and management. Curr Opin Pulm Med. 2013; 19(3): 216–228. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32835f27be
- [7] Torres A., Niederman M.S., Chastre J., et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J. 2017; 50(3). DOI: 10.1183/13993003.00582-2017
- [8] Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in pneumonia-beyond procalcitonin. Int J Mol Sci. 2019; 20(8). DOI: 10.3390/ijms20082004
- [9] Wu B.G., Segal L.N. The Lung Microbiome and Its Role in Pneumonia. Clin Chest Med. 2018; 39(4): 677–689. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.07.003
- [10] Mizgerd J.P. Inflammation and Pneumonia: Why Are Some More Susceptible than Others? Clin Chest Med. 2018; 39(4): 669–676. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.07.002
- [11] Cazzola M., Matera M.G., Pezzuto G. Inflammation — A new therapeutic target in pneumonia. Respiration. 2005; 72(2): 117–126. DOI: 10.1159/000084039
- [12] Pandolfi F., Altamura S., Frosali S., et al. Key Role of DAMP in Inflammation, Cancer, and Tissue Repair. Clin Ther. 2016; 38(5): 1017–1028. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.02.028
- [13] Nicaise V., Roux M., Zipfel C. Recent advances in PAMP-Triggered immunity against bacteria: Pattern recognition receptors watch over and raise the alarm. Plant Physiol. 2009; 150(4): 1638–1647. DOI: 10.1104/pp.109.139709
- [14] Zipfel C. Early molecular events in PAMP-triggered immunity. Curr Opin Plant Biol. 2009; 12(4): 414–420. DOI: 10.1016/j.pbi.2009.06.003
- [15] Gong T., Liu L., Jiang W., et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. Nat Rev Immunol. 2020; 20(2): 95–112. DOI: 10.1038/s41577-019-0215-7
- [16] Suwara M.I., Green N.J., Borthwick L.A., et al. IL-1a released from damaged epithelial cells is sufficient and essential to trigger inflammatory responses in human lung fibroblasts. Mucosal Immunol. 2014; 7(3): 684–693. DOI: 10.1038/mi.2013.87
- [17] Pichavant M., Taront S., Jeannin P., et al. Impact of Bronchial Epithelium on Dendritic Cell Migration and Function: Modulation by the Bacterial Motif KpOmpA. J Immunol. 2006; 177(9): 5912–5919. DOI: 10.4049/jimmunol.177.9.5912
- [18] Marongiu L., Gornati L., Artuso I., et al. Below the surface: The inner lives of TLR4 and TLR9. J Leukoc Biol. 2019; 106(1): 147–160. DOI: 10.1002/JLB.3MIR1218-483RR
- [19] Koppe U., Suttorp N., Opitz B. Recognition of Streptococcus pneumoniae by the innate immune system. Cell Microbiol. 2012; 14(4): 460–466. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2011.01746.x

- [20] Rabes A., Suttorp N., Opitz B. Inflammasomes in pneumococcal infection: Innate immune sensing and bacterial evasion strategies. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer Verlag. 2016; 397: 215–227. DOI: 10.1007/978-3-319-41171-2_11
- [21] Fang R., Tsuchiya K., Kawamura I., et al. Critical Roles of ASC Inflammasomes in Caspase-1 Activation and Host Innate Resistance to *Streptococcus pneumoniae* Infection. *J Immunol*. 2011; 187(9): 4890–4899. DOI: 10.4049/jimmunol.1100381
- [22] Kumar S.R., Paudel S., Ghimire L., et al. Emerging roles of inflammasomes in acute pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(2): 160–171. DOI: 10.1164/rccm.201707-1391PP
- [23] Groud J.A., Rich H.E., Alcorn J.F. Host-pathogen interactions in gram-positive bacterial pneumonia. *Clin Microbiol Rev*. 2019; 32(3). DOI: 10.1128/CMR.00107-18
- [24] Ugolini M., Sander L.E. Dead or alive: how the immune system detects microbial viability. *Curr Opin Immunol*. 2019; 56: 60–66. DOI: 10.1016/j.coi.2018.09.018
- [25] Herr C., Shaykhiev R., Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2007; 7(9): 1449–1461. DOI: 10.1517/14712598.7.9.1449
- [26] Potey P.M.D., Rossi A.G., Lucas C.D., et al. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J Pathol*. 2019; 247(5): 672–685. DOI: 10.1002/path.5221
- [27] Teoh C., Tan S., Tran T. Integrins as Therapeutic Targets for Respiratory Diseases. *Curr Mol Med*. 2015; 15(8): 714–734. DOI: 10.2174/1566524015666150921105339
- [28] Chiu C., Openshaw P.J. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs. *Nat Immunol*. 2015; 16(1): 18–26. DOI: 10.1038/ni.3056
- [29] Aziz M., Holodick N.E., Rothstein T.L., et al. The role of B-1 cells in inflammation. *Immunol Res*. 2015; 63(1–3): 153–166. DOI: 10.1007/s12026-015-8708-3
- [30] Gustafson C.E., Weyand C.M., Goronzy J.J. T follicular helper cell development and functionality in immune ageing. *Clin Sci*. 2018; 132(17): 1925–1935. DOI: 10.1042/CS20171157
- [31] Chalifour A., Jeannin P., Gauchat J.F., et al. Direct bacterial protein PAMP recognition by human NK cells involves TLRs and triggers α -defensin production. *Blood*. 2004; 104(6): 1778–1783. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2820
- [32] Habets M.G.J.L., Rozen D.E., Brockhurst M.A. Variation in *Streptococcus pneumoniae* susceptibility to human antimicrobial peptides may mediate intraspecific competition. *Proc R Soc B Biol Sci*. 2012; 279(1743): 3803–3811. DOI: 10.1098/rspb.2012.1118
- [33] Riquelme S.A., Ahn D., Prince A. *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* Adaptation to Innate Immune Clearance Mechanisms in the Lung. *J Innate Immun*. 2018; 10(5–6): 442–454. DOI: 10.1159/000487515
- [34] Inforzato A., Bottazzi B., Garlanda C., et al. Pentraxins in humoral innate immunity. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 946: 1–20. DOI: 10.1007/978-1-4614-0106-3_1
- [35] Johnston L.K., Rims C.R., Gill S.E., et al. Pulmonary macrophage subpopulations in the induction and resolution of acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012; 47(4): 417–426. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0090OC
- [36] Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018; 281(1): 8–27. DOI: 10.1111/imr.12621
- [37] Hamza T., Barnett J.B., Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int J Mol Sci*. 2010; 11(3): 789–806. DOI: 10.3390/ijms11030789
- [38] Brat D.J., Bellail A.C., Van Meir E.G. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro Oncol*. 2005; 7(2): 122–133. DOI: 10.1215/S1152851704001061
- [39] Steinhilber M.L., Hogaboam C.M., Lukacs N.W., et al. Multiple roles for IL-12 in a model of acute septic peritonitis. *J Immunol*. 1999; 162(9): 5437–5443.
- [40] Billiau A., Matthys P. Interferon-gamma: a historical perspective. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009; 20(2): 97–113. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.02.004
- [41] Meyer O. Interferons and autoimmune disorders. *Joint Bone Spine*. 2009; 76(5): 464–473. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.03.012
- [42] Hertzog P., Forster S., Samarajiwa S. Systems biology of interferon responses. *J Interferon Cytokine Res*. 2011; 31(1): 5–11. DOI: 10.1089/jir.2010.0126
- [43] Hu X., Ivashkiv L.B. Cross-regulation of signaling pathways by interferon-gamma: implications for immune responses and autoimmune diseases. *Immunity*. 2009; 31(4): 539–550. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.09.002
- [44] Baudino L., Azeredo da Silveira S., Nakata M., et al. Molecular and cellular basis for pathogenicity of autoantibodies: lessons from murine monoclonal autoantibodies. *Springer Semin Immunopathol*. 2006; 28(2): 175–184. DOI: 10.1007/s00281-006-0037-0
- [45] Gomez J.C., Yamada M., Martin J.R., et al. Mechanisms of interferon-gamma production by neutrophils and its function during *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015; 52(3): 349–364. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0316OC
- [46] Jeong D.-G., Seo J.-H., Heo S.-H., et al. Tumor necrosis factor- α deficiency impairs host defense against *Streptococcus pneumoniae*. *Lab Anim Res*. 2015; 31(2): 78. DOI: 10.5625/lar.2015.31.2.78
- [47] Suga M., Iyonaga K., Okamoto T., et al. Characteristic elevation of matrix metalloproteinase activity in idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(5): 1949–1956. DOI: 10.1164/ajrccm.162.5.9906096
- [48] Hong J.-S., Greenlee K.J., Pitchumani R., et al. Dual protective mechanisms of matrix metalloproteinases 2 and 9 in immune defense against *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol*. 2011; 186(11): 6427–6436. DOI: 10.4049/jimmunol.1003449
- [49] Deotare U., Al-Dawsari G., Couban S., et al. G-CSF-primed bone marrow as a source of stem cells for allografting: revisiting the concept. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50: 1150. DOI: 10.1038/bmt.2015.80
- [50] Becher B., Tugues S., Greter M. GM-CSF: From Growth Factor to Central Mediator of Tissue Inflammation. *Immunity*. 2016; 45(5): 963–973. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.10.026
- [51] Ishikawa H., Fukui T., Ino S., et al. Influenza virus infection causes neutrophil dysfunction through reduced G-CSF production and an increased risk of secondary bacterial infection in the lung. *Virology*. 2016; 499: 23–29. DOI: 10.1016/j.virol.2016.08.025
- [52] Subramaniam R., Barnes P.F., Fletcher K., et al. Protecting against post-influenza bacterial pneumonia by increasing phagocyte recruitment and ROS production. *J Infect Dis*. 2014; 209(11): 1827–1836. DOI: 10.1093/infdis/jit830

- [53] Ley K. Weird and weirder: How circulating chemokines coax neutrophils to the lung. *Am J Physiol — Lung Cell Mol Physiol*. 2004; 286(3): 463–464. DOI: 10.1152/ajplung.00386.2003
- [54] Gotsch F., Romero R., Friel L., et al. CXCL10/IP-10: a missing link between inflammation and anti-angiogenesis in preeclampsia? *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2007; 20(11): 777–792. DOI: 10.1080/14767050701483298
- [55] Baba T., Mukaida N. Role of macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α /CCL3 in leukemogenesis. *Mol Cell Oncol*. 2014; 1(1): e29899. DOI: 10.4161/mco.29899
- [56] Menten P., Wuyts A., Van Damme J. Macrophage inflammatory protein-1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002; 13(6): 455–481.
- [57] Zeng X., Moore T.A., Newstead M.W., et al. Interferon-inducible protein 10, but not monokine induced by gamma interferon, promotes protective type 1 immunity in murine Klebsiella pneumoniae pneumonia. *Infect Immun*. 2005; 73(12): 8226–8236. DOI: 10.1128/IAI.73.12.8226-8236.2005
- [58] Sun X., Jones H.P., Hodge L.M., et al. Cytokine and chemokine transcription profile during Mycoplasma pulmonis infection in susceptible and resistant strains of mice: macrophage inflammatory protein 1beta (CCL4) and monocyte chemoattractant protein 2 (CCL8) and accumulation of CCR5+ Th cells. *Infect Immun*. 2006; 74(10): 5943–5954. DOI: 10.1128/IAI.00082-06
- [59] Jia R., Yang J., Cui Y., et al. Gene expression analysis for pneumonia caused by Gram-positive bacterial infection. *Exp Ther Med*. 2018; 15(4): 3989–3996. DOI: 10.3892/etm.2018.5904
- [60] Dayer J.-M., Oliviero F., Punzi L. A Brief History of IL-1 and IL-1 Ra in Rheumatology. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 293. DOI: 10.3389/fphar.2017.00293
- [61] Walter M.R. The molecular basis of IL-10 function: from receptor structure to the onset of signaling. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014; 380: 191–212. DOI: 10.1007/978-3-662-43492-5_9
- [62] Peñaloza H.F., Noguera L.P., Riedel C.A., et al. Expanding the Current Knowledge About the Role of Interleukin-10 to Major Concerning Bacteria. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2047. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02047
- [63] Grover V., Pantelidis P., Soni N., et al. A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study. *PLoS One*. 2014; 9(10): e109686. DOI: 10.1371/journal.pone.0109686
- [64] Hellyer T.P., Anderson N.H., Parker J., et al. Effectiveness of biomarker-based exclusion of ventilator-acquired pneumonia to reduce antibiotic use (VAPrapid-2): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016; 17(1): 318. DOI: 10.1186/s13063-016-1442-x
- [65] Zobel K., Martus P., Pletz M.W., et al. Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *BMC Pulm Med*. 2012; 12: 6. DOI: 10.1186/1471-2466-12-6
- [66] Franz A.R., Steinbach G., Kron M., et al. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics*. 1999; 104(3 Pt 1): 447–453. DOI: 10.1542/peds.104.3.447
- [67] Weitkamp J.-H., Reinsberg J., Bartmann P. Interleukin-8 (IL-8) preferable to IL-6 as a marker for clinical infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002; 9(6): 1401. DOI: 10.1128/cdli.9.6.1401.2002
- [68] Ding S., Wang X., Chen W., et al. Decreased Interleukin-10 Responses in Children with Severe Mycoplasma pneumoniae Pneumonia. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0146397. DOI: 10.1371/journal.pone.0146397
- [69] Conway Morris A., Kefala K., Wilkinson T.S., et al. Diagnostic importance of pulmonary interleukin-1beta and interleukin-8 in ventilator-associated pneumonia. *Thorax*. 2010; 65(3): 201–207. DOI: 10.1136/thx.2009.122291
- [70] Liu M., Li H., Xue C.X., et al. Differences in inflammatory marker patterns for adult community-acquired pneumonia patients induced by different pathogens. *Clin Respir J*. 2018; 12(3): 974–985. DOI: 10.1111/crj.12614
- [71] Bircan H.A., Cakir M., Yilmazer Kapulu I., et al. Elevated serum matrix metalloproteinase-2 and -9 and their correlations with severity of disease in patients with community-acquired pneumonia. *Turkish J Med Sci*. 2015; 45(3): 593–599. DOI: 10.3906/sag-1402-51
- [72] Puljiz I., Markotic A., Cvetko Krajinovic L., et al. Mycoplasma pneumoniae in adult community-acquired pneumonia increases matrix metalloproteinase-9 serum level and induces its gene expression in peripheral blood mononuclear cells. *Med Sci Monit*. 2012; 18(8): CR500–505.
- [73] Martin-Loeches I., Bos L.D., Povoja P., et al. Tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1) for ventilator-associated pneumonia diagnosis by cytokine multiplex analysis. *Intensive care Med Exp*. 2015; 3(1): 26. DOI: 10.1186/s40635-015-0062-1
- [74] Overgaard C.E., Schlingmann B., Dorsainvil White S., et al. The relative balance of GM-CSF and TGF-beta1 regulates lung epithelial barrier function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015; 308(12): L1212–L1223. DOI: 10.1152/ajplung.00042.2014
- [75] Relster M.M., Holm A., Pedersen C. Plasma cytokines eotaxin, MIP-1alpha, MCP-4, and vascular endothelial growth factor in acute lower respiratory tract infection. *APMIS*. 2017; 125(2): 148–156. DOI: 10.1111/apm.12636
- [76] Salehifar E., Tavakolian Arjmand S., Aliyali M., et al. Role of C-reactive Protein and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Differentiating between Ventilator-Associated Pneumonia and Systemic Inflammatory Response Syndrome without Infectious Etiology. *Tanaffos*. 2016; 15(4): 205–212.
- [77] Bacci M.R., Leme R.C.P., Zing N.P.C., et al. IL-6 and TNF-alpha serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol*. 2015; 48(5): 427–432. DOI: 10.1590/1414-431X20144402
- [78] Lorenzo M.-J., Moret I., Sarria B., et al. Lung inflammatory pattern and antibiotic treatment in pneumonia. *Respir Res*. 2015; 16(1): 15. DOI: 10.1186/s12931-015-0165-y
- [79] Zhao L., Wang L., Zhang X., et al. Reduced levels of interleukin1 receptor antagonist act as a marker for pneumonia in the elderly. *Mol Med Rep*. 2014; 10(2): 959–964. DOI: 10.3892/mmr.2014.2284
- [80] Endeman H., Meijvis S.C.A., Rijkers G.T., et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011; 37(6): 1431–1438. DOI: 10.1183/09031936.00074410