

## РОЛЬ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Канд. мед. наук Т. Ю. ХИМИЧ<sup>1</sup>, канд. мед. наук О. С. БИЛЬЧЕНКО<sup>1</sup>,  
канд. мед. наук Е. В. АВДЕЕВА<sup>1</sup>, канд. мед. наук В. А. КЛАПОУХ<sup>1</sup>,  
канд. мед. наук В. В. СИРОТА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харьковский национальный медицинский университет,

<sup>2</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Отмечено увеличение количества и повышение роли различных моделирующих факторов, приводящих к подавлению защитных свойств организма и влияющих на исход внебольничной пневмонии. В этой связи иммунокоррекция рассматривается как логичная терапевтическая стратегия, способствующая повышению эффективности общепринятого патогенетического лечения заболевания.**

*Ключевые слова:* пневмония, затяжное течение, иммунодефицитные состояния, иммунокоррекция.

Пневмония относится к наиболее распространенным заболеваниям, возникает в любом возрасте, имеет определенные особенности течения в различные возрастные периоды. В настоящее время во всем мире наблюдаются существенные изменения в течении пневмоний. Отмечается значительное повышение показателей заболеваемости и летальности, формируется довольно большая группа больных с ранними деструктивными изменениями в легких, крайне неблагоприятным прогнозом. Довольно часто заболевание приобретает затяжное течение [1].

Эпидемиология пневмоний на современном этапе характеризуется возникшей в последние годы тенденцией к росту заболеваемости и летальности как в Украине, так и во всем мире [2, 3]. Согласно статистическим данным частота пневмонии в разных странах варьирует от 3 до 30 случаев на 1 тыс. населения в год [2]. Европейское респираторное общество провело целую серию эпидемиологических исследований, в которых было показано, что ежедневно более 25% больных, обращающихся к врачам, предъявляют жалобы на заболевания дыхательных путей, у трети из них регистрируется пневмония. В России заболеваемость пневмонией составляет 385,7, а в Украине — 394,0 на 100 тыс. населения [4]. Несмотря на стремительное развитие антимикробной терапии и новых методов диагностики, отмечается четкая тенденция к повышению частоты инфекционных заболеваний в целом и пневмонии в частности. Смертность от пневмонии при внебольничной форме составляет 5%, при нозокомиальной — 20%, а среди пожилых лиц — 30% [5]. В последние годы летальный исход все чаще регистрируется среди пациентов трудоспособного возраста.

Факторами риска неблагоприятного и затяжного течения внебольничной пневмонии являются: возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, курение в анамнезе, обширность

поражения легочной ткани, характер бактериальной агрессии и иммунокомпетентность больного [1, 6].

Изменения в иммунном статусе и реактивности макроорганизма приводят к увеличению атипично протекающих пневмоний, усугублению тяжести и появлению малосимптомных форм заболевания [7]. Затяжной характер течения заболевания, тяжелые формы, угроза развития осложнений обуславливают увеличение длительности пребывания больного в стационаре и продолжительность временной нетрудоспособности, которая составляет в среднем 25,6 койко-дня. Все вышеперечисленное ведет к значительным экономическим потерям, связанным с пневмонией (ежегодно для стран Европы в 10,1 миллиардов евро) [8].

Клинические проявления пневмонии разнообразны, однако обычно установить их нетрудно. Значительные сложности возникают при определении микробной или немикробной этиологии воспаления легких во время его появления или тогда, когда становится очевидным, что пневмония плохо поддается лечению. Причины этого заключаются в том, что данные анамнеза, физикального осмотра, первичного лабораторного обследования, исследования мазка мокроты, окрашенного по Граму, и рентгенография органов грудной клетки достаточно не специфичны и чувствительны для того, чтобы на их основании можно было судить об этиологии заболевания. Поражение легких могут вызывать большинство микроорганизмов, патогенных для человека. Как правило, выбор стартовой антибактериальной терапии делается на основании учета анамнестических данных и особенностей клинической картины заболевания. Однако, к сожалению, использование эмпирически подобранной терапии не всегда достаточно эффективно. Причинами тому могут быть как особенности патогенных свойств микроорганизмов, так и состояние реактивности иммунной

системы макроорганизма, что может быть выявлено на ранних этапах заболевания. Учитывая это, целесообразно выделять больных с нормальным и нарушенным иммунитетом.

Количество пациентов со сниженным иммунитетом постоянно растет, что обусловлено: расширением диапазона применения цитостатической терапии, эпидемией СПИДа/ВИЧ-инфекции, врожденными нарушениями иммунитета, а также ростом числа лиц с аутоиммунными заболеваниями и проводимыми многолетними курсами иммуносупрессивной терапии, алкоголизмом, наркоманией, увеличением контингента лиц с социальным типом поведения. Кроме того, для развития иммунодефицита также имеют значение: нарушение питания (особого внимания заслуживают факты частого и бесконтрольного использования монодиет); влияние химиопрепаратов, средств, оказывающих иммунодепрессивное воздействие (нерациональная антибактериальная терапия и др.); действие ионизирующей радиации и иммунотоксинов (в том числе ксенобиотиков); продолжительное стрессорное воздействие, переутомление; патология обмена веществ и эндокринные нарушения; травмы, операции, ожоги и др.; возраст (дети раннего возраста — в связи с незрелостью иммунной системы; пожилые люди — в связи с угнетением клеточных иммунных реакций, падением активности антител и др.) [9].

Иммунокоррекция становится логичной терапевтической стратегией, призванной служить повышению эффективности общепринятого патогенетического лечения и генетической стабильности клеток иммунной системы. Показанием для применения иммуномодулирующей терапии служит любая иммунологическая недостаточность, предположить которую возможно уже на этапе сбора анамнестических данных и оценки факторов риска. Поскольку инфекционные заболевания практически всегда сопровождаются иммуносупрессией, актуальным представляется научно обоснованный подход к выбору тех иммуномодулирующих препаратов, которые способны повышать естественную резистентность организма за счет стимуляции функциональной активности фагоцитирующих и антигенпрезентирующих клеток, выработки антител, усиления цитотоксической активности лимфоцитов и естественных киллерных клеток, индукции синтеза интерферона и других цитокинов. Эти лекарственные средства можно применять для лечения иммунодефицитных состояний, вызванных бактериальными и вирусными инфекциями, а также для профилактики инфекционных заболеваний.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность глутоксима (бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль) в сочетании с антибактериальной терапией при лечении негоспитальной пневмонии.

Препарат глутоксим представляет новый класс лекарственных веществ — тиопоэтины, которые

модулируют внутриклеточные процессы тиолового обмена, способствуют инициации системы цитокинов, активации фагоцитоза и повышению активности тканевых макрофагов. Глутоксим является структурным аналогом окисленного глутатиона, осуществляющего широкий спектр регуляторных эффектов, в первую очередь касающихся окислительно-восстановительных процессов, соотношения цАМФ/цГМФ. Базовым механизмом действия глутоксима является стимуляция пролиферации и дифференцировки нормальных клеток и активация процессов гибели трансформированных. Многогранность внутриклеточных регуляторных эффектов глутоксима определяет целесообразность его применения у больных с патологией бронхолегочной системы, и в частности пневмонией. Глутоксим разрешен к медицинскому применению как средство профилактики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с радиационными, химическими и инфекционными факторами, в том числе при туберкулезе; как гепатопротекторное средство при острых и хронических вирусных гепатитах (В и С).

Исследование проведено на базе пульмонологического отделения Харьковской областной клинической больницы — Центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф.

Нами обследовано 36 пациентов (16 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 27 до 67 лет (средний возраст —  $40,6 \pm 12,7$  года). У всех больных диагностирована внебольничная пневмония 3-й клинической группы. Все пациенты поступили из районов области через 72–96 ч после начала болезни в связи с отсутствием эффекта от лечения антибиотиками (амоксциллин, ампициллин, ампиокс, цефазолин). Больные включались в исследование по мере поступления в стационар. При этом были сформированы две группы: в основную группу вошло 18 пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии глутоксим (препарат назначался методом случайной выборки); группу сравнения составили 18 больных, которым не назначалась иммуномоделирующая терапия.

Больные обеих групп в качестве базисной получали терапию согласно приказу МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: лефлоцин 500 мкг 2 раза в сут, орзид 1 г 2 раза в сут, отхаркивающие препараты. Больным основной группы с первого дня пребывания в стационаре назначался глутоксим 1 % 3,0 внутримышечно 1 раз в день в течение 5 дн. Безопасность терапии оценивали по частоте возникновения побочных явлений, возникших в процессе лечения, а также по динамике иммунологических и биохимических показателей в венозной крови и общем анализе мочи.

Обследование больных осуществлялось до начала лечения и на 10-е сутки после назначенного лечения. При этом были использованы рутинные общеклинические методы исследования: расспрос

больного, объективные методы (общие анализы крови, мочи, мокроты, биохимические анализы — активность аминотрансфераз, содержание билирубина, глюкозы, креатинина, мочевины в крови), микробиологические исследования (бактериоскопия мазков мокроты, посев мокроты с подсчетом колоний и определением чувствительности к антибиотикам, иммунологическое обследование).

Сравниваемые группы больных были по клиническим показателям сопоставимы. Кашель отмечали все пациенты, выделение слизисто-гнойной мокроты — 27, одышку — 21, повышение температуры тела — 30. Симптомы интоксикации (слабость, потливость, отсутствие аппетита, головная боль) наблюдались в разной степени у всех больных. Лейкоцитоз в периферической крови от 14,5 до  $10,8 \times 10^9$ /л выявлен у 28 больных, сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 2% миелоцитов, 9% палочкоядерных нейтрофилов — у 26; увеличение СОЭ (от 28 до 54 мм/ч) — у 25. У 13 больных отмечена тенденция к лимфопении до 10%. У 3 пациентов изменения были минимальными: лейкоцитоз до  $9,3 \times 10^9$ /л, сдвиг лейкоцитарной формулы не отмечался, СОЭ находилась в пределах от 20 до 35 мм/ч (данные изменения мы трактовали как признаки иммунодефицитного состояния, вызванного воздействием инфекционного агента). Анемия выявлена у 4 больных. Изменений биохимических показателей не было найдено.

При изучении общего иммунного статуса у 23 больных отмечено снижение общего числа Т-лимфоцитов до 54,5%, дисбаланс в иммунорегуляторном звене за счет снижения числа хелперов (CD4) до 26%. Угнетение факторов неспецифической защиты было зарегистрировано у 26 пациентов: количество фагоцитирующих нейтрофилов снижалось до 22%, фагоцитарное число находилось в пределах 0,5 до 0,8; активность НСТ-теста спонтанного составляла 18%, уровень комплемента был в пределах 32–38 ед. Показатели гуморального иммунитета отвечали норме.

Посев мокроты выполнен у 34 больных. При этом выделены *St. aureus* 108–1011; *Str.*

*viridans* — 105–1010; *Ps. aeruginosa* — 106–107; *Str. pyogenes* — 108; *Str. anhaemolyticus* — 105; грибы рода *Candida* 104–106. Все виды микробов были чувствительны к цефалоспорином, гентамицину, лефлуксацину, ципрофлоксацину. У одного больного флора оказалась нечувствительной к антибиотикам.

За период наблюдения аллергических реакций у больных на препараты зарегистрировано не было, у 7 пациентов отмечались кратковременные диспептические расстройства.

На фоне проводимого лечения у пациентов основной группы, принимавших иммуномодулирующую терапию, уже на 3-й день отмечен положительный эффект: снижалась температура тела до нормальных показателей, уменьшались выраженность интоксикации и кашель, тогда как данные симптомы у больных группы сравнения были значительно выражены еще на протяжении 7 дн.

При изучении показателей общего анализа крови отмечена нормализация уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы у пациентов основной группы уже на 5-е сутки лечения в стационаре, у больных группы сравнения эти показатели восстанавливались лишь на 7–9-й день.

При анализе иммунологических показателей в основной группе установлено значительное повышение количества фагоцитирующих нейтрофилов до 37,8% и фагоцитарного числа, восстановление их элиминационной способности (НСТ-тест — 9%). Намечена также тенденция к увеличению Т-лимфоцитов и Т-хелперов. В группе сравнения показатели неспецифической защиты сохранялись на низком уровне.

Средний койко-день в основной группе составил  $12,7 \pm 1,8$ , в группе сравнения —  $14,2 \pm 3,3$ .

Таким образом, можно сделать вывод, что глутоксим дополняет и потенцирует антибактериальную терапию, уменьшая явления гомотоксикоза и восстанавливая иммунный статус, способствует более быстрому выздоровлению пациентов с воспалительными заболеваниями бактериальной природы.

#### Список литературы

1. Яковлев В. Н. Пневмонии. Дифференциальный диагноз в пульмонологии (вопросы и ответы) / В. Н. Яковлев, В. Г. Алексеев.— М.: Высшая школа, 2002.— 288 с.
2. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров [та ін.] // Укр. пульмонологічний журн.— 2012.— № 4.— С. 5–17.
3. Ходош Э. М. Внебольничная пневмония: ключи к пониманию тактики ведения и безуспешной антибактериальной терапии / Э. М. Ходош // Пульмонология.— 2010.— № 1.— С. 50–55.
4. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2007–2008 рр.; наук. ред. Ю. І. Фещенко.— К., 2009.— 7 с.
5. Чучалин А. Г. Пневмония / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Н. Е. Чернеховская.— М.: Экономика и информатика, 2002.— 480 с.
6. Карпов В. С. Современные проблемы резистентности возбудителей респираторных инфекций и препараты, ее преодолевающие / В. С. Карпов // Consilium medicum.— 2008.— С. 3–7.
7. Зубков М. Н. Современные проблемы резистентности пневмотропных патогенов / М. Н. Зубков / Пульмонология.— 2007.— № 5.— С. 5–13.
8. Niederman M. Challenge in the management of com-

- munity-acquired pneumonia / M. Niederman // Clin. Infect. Dis.— 2005.— Vol. 40, Suppl. 1.— P. 470–478.
9. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group / F. S. Rosen, R. S. P. Wedgwood, M. Eibl [et al.] // Clin. and experimental immunology.— 2001.— Vol. 110, Suppl. 1.— P. 1–28.

### РОЛЬ ІМУНОКОРИГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЗАШПИТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

Т. Ю. ХОМИЧ, О. С. БІЛЬЧЕНКО, О. В. АВДЕЄВА, В. О. КЛАПОУХ, В. В. СИРОТА

**Відзначено збільшення кількості та підвищення ролі різних моделюючих факторів, що призводять до пригнічення захисних властивостей організму і впливають на перебіг та наслідки позашпитальної пневмонії. У зв'язку із цим імунокорекція розглядається як логічна терапевтична стратегія, що сприяє підвищенню ефективності загальноприйнятого патогенетичного лікування захворювання.**

*Ключеві слова: пневмонія, тривалий перебіг, імунodefіцитні стани, імунокорекція.*

### THE ROLE OF IMMUNOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

T. Yu. KHIMICH, O. S. BILCHENKO, E. V. AVDEYEVA, V. A. KLAPOUH, V. V. SIROTA

**Increase in the quantity and the role of various modeling factors leading to suppression of the protective properties of the organism and affecting the outcome of community-acquired pneumonia was noted. In this regard, immunocorrection is considered a logical therapeutic strategy to promote efficiency of conventional pathogenetic treatment of the disease.**

*Key words: pneumonia, prolonged duration, immunodeficiency states, immunocorrection.*

Поступила 08.01.2014