

## ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ.

Багишева Н.В.<sup>1</sup>, Мордык А.В.<sup>1</sup>, Иванова О.Г.<sup>1</sup>, Ильченко Ж.З.<sup>2</sup>, Королева  
О.В.<sup>2</sup>

1 - Омская государственная медицинская академия

2 - БУЗОО «Городская поликлиника № 2»

Инфекции нижних дыхательных путей относятся к числу часто встречающихся заболеваний и требуют обязательной антибактериальной терапии. Внебольничная пневмония (ВП) - наиболее распространенное из острых инфекционных заболеваний. Заболеваемость пневмонией составляет 3,07-4,18% от всей бронхолегочной патологии в разных областях России. Однако истинная заболеваемость может составлять до 1,5 млн. человек ежегодно с высоким уровнем летальности, особенно среди старших возрастных групп. Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [1, 2].

В настоящее время особое место занимают пневмонии, сопровождающие затяжным течением или медленно разрешающиеся. У большинства больных ВП к исходу 3-5 дня после начала потенциально эффективной антибактериальной терапии нормализуется температура тела и регрессируют другие клинические проявления заболевания. При этом рентгенологическое выздоровление, как правило, отстает от клинического. В тех же случаях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП [1, 3, 4]. Факторами риска затяжного течения могут быть возраст, несвоевременность обращения, тяжелое течение, неполноценность антибактериальной терапии или неэффективность стартовой антибактериальной терапии, наличие сопутствующих соматических заболеваний и иммунодефицитных состояний. Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография не может служить критерием для отмены антибиотиков, а сохраняющаяся инфильтрация – показанием к продолжению антибиотикотерапии. При длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптома-

тике необходимо помнить о дифференциальной диагностике с другими заболеваниями (раком легкого и туберкулезом) [4, 5, 6].

Высокая медико-социальная и экономическая значимость иммунодефицитных состояний требует коррекции данной патологии, особенно при затяжных пневмониях. Несмотря на то, что отсутствуют доказательства целесообразности назначения биогенных стимуляторов, антигистаминных препаратов, витаминов, иммуномодуляторов при инфекциях нижних дыхательных путей, применение некоторых из них оказывает положительное влияние на течение заболевания [6, 7, 8].

Среди большого числа иммуномодулирующих препаратов особое положение занимает имунофан – модифицированный аналог естественного пептидного гормона Т-системы иммунитета. Препарат обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием и вызывает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений. Фармакологическое действие основано на достижении трех основных эффектов: коррекция иммунной системы, восстановление баланса окислительно-антиокислительных реакций в организме и ингибирование множественной лекарственной устойчивости, опосредованной белками трансмембранного транспортного насоса клетки. Происходит нормализация сниженных показателей при отсутствии влияния на параметры иммунного статуса, находящиеся в пределах нормы. Препарат хорошо переносится пациентами разных возрастных групп [9, 10, 11, 12].

**Цель исследования:** проанализировать эффективность применения иммунорегулятора имунофана в сочетании со стандартной терапией внебольничной пневмонии.

#### **Материалы и методы.**

Исследование проводилось на базе городской поликлиники с поэтапным наблюдением пациентов участковым терапевтом, с последующим направлением к пульмонологу для лечения и амбулаторного наблюдения с окончательной оценкой эффективности по завершению периода лечения.

Критерии включения:

1. Внебольничная пневмония, подтвержденная жалобами, объективными данными, результатами лабораторных и инструментальных методов исследования.
2. Нетяжелое течение заболевания.
3. Однодолевое поражение.
4. Возможность амбулаторного лечения и посещения пациентом поликлиники.
5. Возраст 18-60 лет.

Критерии исключения:

1. Тяжелое течение.

2. Многодолевое поражение.
3. Невозможность пациентов регулярно посещать поликлинику.
4. Тяжелая сопутствующая патология (ЗНО, ХСН IIБ, ДН III, СД декомпенсация).
5. Возраст моложе 18 и старше 60 лет.
6. Беременность и лактация.
7. Непереносимость антибактериальных препаратов пенициллинового ряда.

#### **Дизайн исследования**

Исследование имело проспективный открытый дизайн. Продолжительность наблюдения 10 дней.

Исследование включало 2 этапа:

1. Клинико-диагностический период (1-2 дня).
2. Период наблюдения (10 дней).

Во время первого периода проводилось дополнительное обследование больных с целью установления диагноза внебольничной пневмонии, определения степени тяжести заболевания. Далее в течение 10 дней пациенты принимали назначенную терапию.

В исследование предполагалось включить 70 пациентов, которых в последующем, по принципу «копия-пара» разделить на 2 группы: 1 группа – стандартная стартовая антибактериальная терапия, 2 группа – антибактериальная терапия + иммунофан.

Контрольные визиты: на 3-й день с клинической оценкой субъективного и объективного состояния, на 10-й день с клинической оценкой субъективного и объективного состояния, проведением общего анализа крови и контрольной R-графией органов грудной клетки.

Исключение из исследования предусматривалось при:

- отказе больного от участия на любом из этапов;
- развитии побочных эффектов;
- ухудшении состояния пациента, требующего госпитализации.

#### **Измерения**

*Клиническое исследование* проводилось на контрольных визитах (3, 10-й день) и включало:

- субъективную оценку симптомов пациентами;
- объективную оценку состояния с подсчетом частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, измерением артериального давления, термометрии;
- лабораторное обследование с проведением общего анализа крови с оценкой уровня гемоглобина, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, изменений в лейкоцитарной формуле (нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитоз и т.д.);

- инструментальное исследование: R-графия органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях.

*Оценка переносимости препаратов* проводилась при каждом визите пациента к врачу.

### **Статистический анализ**

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «BIOSTAT» и «EXEL». Данные представлены как mean±SD. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась с помощью критериев хи-квадрат и Манна-Уитни, достоверность различий внутри одной группы определялась с помощью парного t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования.**

#### **Характеристика больных.**

В исследование включено 74 пациента с диагнозом внебольничная пневмония, обратившихся за медицинской помощью в поликлинику к участковому терапевту. Всем пациентам проведено стандартное обследование, включающее общий анализ крови, общий анализ мочи, общий анализ мокроты с дополнительным определением кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), рентгенография органов грудной клетки. После подтверждения диагноза внебольничной пневмонии, пациенты были направлены к пульмонологу, где и получали дальнейшее лечение. Возраст пациентов от 18 до 60 лет, 34 мужчины и 40 женщин, средний возраст  $48,3 \pm 3,1$  года без тяжелой сопутствующей патологии. Далее, по принципу «копия-пара», пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и сопутствующей патологии (таблица 1). I группа получала стартовую антибактериальную терапию по поводу внебольничной пневмонии согласно стандартам лечения: амоксициллин/клавуланат в дозе 875/125 мг по 1 табл. 2 раза в день или 500/125 мг по 1 табл. 3 раза в день, части пациентов был назначен цефтриаксон 1,0 1 раз в сутки внутримышечно (по настоятельной просьбе пациентов, желающих использовать только парентеральную форму введения препаратов). II группа пациентов дополнительно к стартовой антибактериальной терапии получала имунофан в разовой суточной дозе: 100 мкг – 1 суппозиторий (ректально) 1 раз в день, курс лечения 10 дней.

Таблица 1

#### **Характеристика пациентов**

Исследуемый критерий	I группа (36 пациентов)		II группа (38 пациентов)		$\chi^2$ , p / Критерий Манна-Уитни, p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Демография: Мужчины	16	44,4	18	47,4	$\chi^2=0,003$ , p=0,957

женщины	20	55,6	20	52,6	$\chi^2=0,003$ , p=0,958
Средний возраст	47,8±2,7		48,7±3,6		z=1,065, p=0,287
История заболевания:					
- предшествующее переохлаждение	14	38,9	15	39,5	$\chi^2=0,034$ , p=0,853
- контакт с больным ОРВИ	12	33,3	12	31,6	$\chi^2=0,014$ , p=0,905
- без видимой причины	10	27,8	11	28,9	$\chi^2=0,027$ , p=0,870
Сопутствующие заболевания:					
- ХОБЛ	6	16,7	6	15,8	$\chi^2=0,050$ , p=0,822
- БА	2	5,5	4	10,5	$\chi^2=0,089$ , p=0,766
- АГ	18	50,0	16	42,1	$\chi^2=0,043$ , p=0,836
- ХСН	4	11,1	5	13,2	$\chi^2=0,013$ , p=0,909
- СД	3	8,3	3	7,9	$\chi^2=0,130$ , p=0,957
- поражение почек	3	8,3	2	5,2	$\chi^2=0,001$ , p=0,977
Объективное обследование:					
- ЧДД	17,8±3,7		17,4±2,9		z=0,691, p=0,489
- ЧСС	86,8±2,4		84,8±3,4		z=0,612, p=0,541
- t тела	37,8±2,9		37,7±3,1		z=1,104, p=0,207
- АД	143/92		141/88		z=2,396, p=0,017
Лабораторные показатели:					
- Нв	134,8±3,5		132,8±2,7		z=2,565, p=0,010
- лейкоцитоз	10,4±3,3		11,1±3,2		z=0,701, p=0,484
- СОЭ	34,6±2,7		32,4±2,4		z=1,145, p=0,252
Рентгенограмма ОГК:					
- инфильтрация, частично занимающая долю легкого	34	94,4	36	94,7	$\chi^2=0,025$ , p=0,875
- инфильтрация 1 доли легкого	2	5,6	2	5,3	$\chi^2=0,212$ , p=0,645
Стартовая терапия:					
- амоксициллин/клавуланат	32	88,9	33	86,8	$\chi^2=0,010$ , p=0,919
- цефтриаксон	4	11,1	5	13,2	$\chi^2=0,013$ , p=0,909
- иммунофан	0	0	38	100,0	$\chi^2=25,05$ , p=0,000

#### Клиническая эффективность.

Оценка состояния проводилась в 1-й день, когда устанавливался диагноз внебольничной пневмонии, назначалась стартовая терапия, 3-й день - с оценкой динамики состояния и коррекцией терапии при необходимости, на 10-й день - контрольное обследование

(общий анализ крови (ОАК) и R-графия ОГК) с последующей оценкой состояния и коррекцией терапии.

В первый день наблюдения при наличии данных, подтверждающих диагноз ВП, всем пациентам были назначены антибактериальные препараты в пероральной или парентеральной форме, пациенты II группы дополнительно с 1-го дня получали иммунорегулятор имунофан. На 3-й день часть пациентов из I и II групп наблюдения отметили улучшение на фоне проводимой терапии, части же пациентов потребовалось назначение второго антибактериального препарата из-за отсутствия положительной динамики (таблица 2).

Таблица 2

Динамика состояния пациентов на 3-й день.

Исследуемый критерий	I группа (36 пациентов)		II группа (38 пациентов)		$\chi^2$ , p / Критерий Манна-Уитни, p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Субъективная оценка состояния:					
-улучшение	17	47,2	25	65,7	$\chi^2=0,429$ , p=0,512
-без динамики	13	36,1	12	31,6	$\chi^2=0,003$ , p=0,953
-ухудшение	6	16,7	1	2,6	$\chi^2=2,191$ , p=0,139
Объективное обследование:					
-ЧДД	18,8±3,7		16,4±2,9		z=3,258, p=0,001
-ЧСС	85,8±2,4		80,8±3,4		z=3,768, p=0,000
-t тела	37,3±2,9		36,9±3,1		z=2,869, p=0,004
-АД	143/92		141/88		z=3,690, p=0,000
Назначение макролида	19	52,7	13	34,2	$\chi^2=0,645$ , p=0,422

У пациентов II группы отмечена более выраженная положительная динамика, наблюдалось снижение температуры тела, ЧСС и ЧДД, значимо отличающееся от пациентов I группы. На основании проведенной оценки состояния, 19 пациентам I группы (52,7%) и 13 пациентам II группы (34,2%) был назначен второй антибактериальный препарат из группы макролидов (азитромицин 500 мг 1 раз в день 3 дня), учитывая недостаточную эффективность стартовой антибактериальной терапии. Пациенты II группы продолжали получать имунофан в прежней дозировке.

На 10-й день всем пациентам проводился контрольный осмотр пульмонолога с объективной оценкой состояния, ОАК и R-графия ОГК.

Таблица 3

Динамика состояния пациентов на 10-ый день.

Исследуемый критерий	I группа (36 пациентов)		II группа (38 пациентов)		$\chi^2$ , p / Критерий Манна-Уитни, p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Объективное					

обследование: -ЧДД -ЧСС -t тела -АД	15,8±3,7 78,8±2,4 36,8±2,9 135/84		16,4±2,9 75,8±3,4 36,7±3,1 131/78		z=1,338, p=0,219 z=3,234, p=0,001 z=3,690, p=0,000 z=3,690, p=0,000
Лабораторные показатели: -Нв -лейкоцитоз -СОЭ	134,8±3,5 6,4±3,3 22,6±2,7		132,8±2,7 6,1±3,2 18,4±2,4		z=3,768, p=0,000 z=2,881, p=0,004 z=3,770, p=0,000
Рентгенограмма ОГК: - полное рассасывание ин- фильтрации - частичное рассасывание инфильтрация	28 8	77,8 22,2	35 3	92,1 7,9	$\chi^2=0,102$ , p=0,749 $\chi^2=1,364$ , p=0,243
Потребность в продолжении антибактери- альной терапии: - левофлоксацин	8	22,2	3	7,9	$\chi^2=1,364$ , p=0,243

Во II группе к 10-му дню у 90% пациентов наблюдалось полное рассасывание инфильтрации, чего не отмечалось в I группе. Это потребовало продолжения антибактериальной терапии; назначался альтернативный препарат из группы фторхинолонов левофлоксацин в дозе 500 мг 1 раз в день 10 дней, но таких пациентов во II группе было значительно меньше.

Безопасность.

Во время исследования на каждом визите у пациентов II группы проводилась оценка переносимости и безопасности имунофана. Все пациенты отмечали хорошую переносимость местную и общую переносимость препарата, побочных реакций не наблюдалось. Случаев отказа или отмены препарата в группе наблюдения не было.

Таким образом, на основании полученных данных можно говорить, что лечение внебольничной пневмонии должно быть комплексным и включать в себя этиотропные химиотерапевтические средства, направленные на элиминацию возбудителя и иммуномодулирующие препараты, основным результатом действия которых является нормализация функциональной активности иммунной системы больного человека. Иммуномодулирующая терапия, включающая применение препарата Имунофан, обеспечивает устранение ведущих патогенетических факторов заболевания, в том числе и за счет нормализации работы иммунной системы организма.

#### Выводы:

1. Добавление к стандартной антибактериальной терапии внебольничных пневмоний иммунорегулирующего препарата Имунофан:
  - обеспечивает положительную клиническую динамику уже к 3-му дню от начала лечения;
  - уменьшает потребность в использовании при лечении второго и третьего антибактериального препарата;
  - позволяет достичь полного рассасывания инфильтрации за 10 дней;
  - позволяет сократить сроки и объем антибактериальной терапии.
2. Препарат Имунофан в разовой суточной дозе 100 мкг – 1 суппозиторий (ректально) 1 раз в день прост в применении, безопасен для пациентов, не вызывает местных побочных эффектов, в связи с чем, отказа от приема или отмены препарата за время лечения не наблюдалось.

#### Список литературы:

1. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Рос. респираторное общество; под ред. А.Г.Чучалина, А.И.Синопальникова. Москва. 2010: 79.
2. Блюменталь И.Я. Внебольничная пневмония: актуальная проблема или рутинная патология? Вестник современной клинической медицины. 20011; Т. 4 (№ 1): 52-55.
3. Голубев А.М., Смелая Т.В., Мороз В.В. и др. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: клинико-морфологические особенности. Общая реаниматология. 2010; Т. VI (№ 3): 5-14.
4. Полушин Ю.С., Храпов К.Н., Майская М.Ю. и др. Вирусная пневмония-гриппа А (H1N1), осложненная ОРДС. Общая реаниматология. 2010; Т. VI (№ 3): 15-22.
5. Авдеев С.Н, Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. и др. Нозокомиальная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2010; № 4: 58-65.
6. Синопальников А.И. Атипичные возбудители и атипичная пневмония. Практическая пульмонология. 2010; № 3: 10-15.
7. Мыррикова Е.Г. Пневмония у лиц с факторами риска: клинико-иммунологические особенности и возможности иммунокорригирующей терапии. Москва. 2005.



8. Редькин Ю.В. Мифы и истины в оценке терапевтического потенциала иммуностимулирующих средств. Омский научный вестник. 2007; № 3(61): 368-370.
9. Мордык А.В., Иванова О.Г., Сулим Д.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая инфекционная патология. Лечащий врач. 2014; № 10: 14.
10. Багишева Н.В., Мордык А.В., Рассказова Н.Ю. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей в пульмонологическом отделении многопрофильного стационара. Дальневосточный медицинский журнал. 2014; № 4: 15-18.
11. Rohde U, Gernot G. Randomized double blind placebo-controlled study to demonstrate that antibiotics are not needed in moderate acute exacerbations of COPD. BMC Pulmonary Medicine. 2015; 15(1): 5.
12. Balcells E. Characterisation and prognosis of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease patients at their first hospitalisation. BMC Pulmonary Medicine 2015; 15(1): 4.