

# КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Актуальность эффективной терапии внебольничной пневмонии с целью улучшения прогноза при тяжелом и осложненном течении заболевания требует обоснованной иммунокоррекции. В данной работе, основываясь на результатах проведенных ранее клинико-иммунологических исследований, авторы формулируют алгоритмы диагностики нарушений иммунной реактивности при тяжелой ВП, обосновывают необходимость иммунокоррекции препаратом с направленным иммуномодулирующим воздействием на весь спектр выявленных нарушений. Приведены примеры клинико-иммунологической эффективности иммунокоррекции.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, иммунокоррекция, азоксимера бромид.

G.A. MAVZYUTOVA, MD, Prof., L.R. MUKHAMADIEVA, R.M. FAZLYEVA, MD, Prof.

Bashkir State Medical University

CLINICAL APPROACH TO IMMUNOCORRECTION IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

The relevance of effective therapy of community-acquired pneumonia (CAP) with a view to improving the prognosis in severe and complicated course of the disease requires a reasonable correction. In this paper, based on the results of earlier clinical-immunological studies the authors formulate algorithms for diagnosis of immune reactivity in severe CAP, justify immunocorrection the drug with immunomodulating effects on the whole range of violations. Examples clinical and immunological effectiveness of immunocorrection provided.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, immune correction, asoximer bromide.

**А**ктуальность исследования проблемы внебольничной пневмонии сохраняется несколько десятилетий, что обусловлено целым рядом причинных факторов.

В первую очередь это связано с высокой и, как показала статистика последних лет, нарастающей заболеваемостью, не имеющей тенденции к снижению, значительной летальностью, особенно в старших возрастных категориях. Актуальность проблемы обусловлена также недостаточной эффективностью этиотропной терапии в связи с приобретающей все большие масштабы антибиотикорезистентностью микроорганизмов [1–7].

Одной из важных причин заболеваемости, тяжелого и осложненного, а также затяжного течения пневмонии является измененная иммунная реактивность населения различного генеза [8–11].

Последние вспышки новых вирусных заболеваний (атипичная пневмония, грипп АН1N1 и др.) и развивающиеся при них тяжелые, часто фатальные пневмонии ставят перед наукой и здравоохранением сложные задачи изучения патогенеза, разработки современных методов диагностики, лечения и профилактики не только бактериальных, но и вирусных пневмоний.

Несмотря на многолетние исследования, посвященные проблеме пневмонии, и в частности ее внебольничного варианта, многие вопросы патогенеза заболевания остаются недостаточно ясными, особенно аспекты иммунопатологии, не достаточно изучены иммунная реактивность у больных с тяжелой степенью внебольничной пневмонии и причины ее нарушений.

Исходя из перечисленных аргументов, актуальными

остаются направления оптимизации как этиотропной, так и патогенетической терапии заболевания, в т. ч. иммунокоррекции.

Большое значение для оценки клинического течения, степени тяжести ВП и прогноза имеет определение *этиологии инфекции*, кроме того, выделение возбудителя диктуется необходимостью подбора эффективной этиотропной терапии заболевания. Вместе с тем микробиологическая верификация диагноза на современном этапе представляет определенные трудности, связанные с ограниченными возможностями использования ряда методов, выбором материала и в большинстве случаев трудностью его получения.

Полученные нами в ранее проведенных исследованиях данные [12] в целом соответствуют результатам других исследователей [13, 14]. К этиологическим особенностям заболевания, выявленным в результате данного микробиологического исследования, относятся: относительно невысокий процент пневмококка среди возбудителей ВП – 15,6%; значительная (27,8%) доля в общей этиологической структуре внутриклеточных бактерий, подтвержденная сочетанием двух методов – ИФА и ПЦР; высокий процент ассоциации возбудителей – 24,4%; увеличение роли грамотрицательных бактерий – 15,9%. Следует отметить, что, несмотря на расширенный диагностический поиск, у значительной части больных в нашем исследовании этиология пневмонии осталась неуточненной – 16,7%.

В настоящее время представлены убедительные данные, характеризующие зависимость клинических характеристик заболевания от этиологического фактора [15, 16]. По результатам наших исследований также выявлена

зависимость течения пневмонии от этиологии. Если роль пневмококка в развитии внебольничной пневмонии с долевым поражением доказана и не вызывает противоречий [17, 18], то значение грамотрицательных микроорганизмов и их ассоциаций в патогенезе малоизучено и требует дальнейшего обоснования.

Проведенное нами исследование показало существенную роль грамотрицательных возбудителей в этиологии тяжелых форм ВП, в том числе и за счет известных выраженных патогенных свойств липополисахаридов клеточной стенки этих бактерий, инициирующих иммуновоспалительный ответ [19, 20].

Заслуживает внимания роль ассоциации возбудителей в этиологии ВП, так как, по нашим данным, в этих случаях развиваются более тяжелые формы заболевания. Исследование показало, что у пациентов со смешанной этиологией пневмонии – грамположительные микроорганизмы в сочетании с *M. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae* или *H. influenzae* – наблюдались средней тяжести и тяжелая формы заболевания, в отличие от тех, у которых названные возбудители были представлены изолированно.

По нашему мнению, данный факт подтверждает мнение об отягощающей роли ассоциации возбудителей в патогенезе ряда инфекций за счет сочетания и усиления факторов патогенности микроорганизмов [21]. Вероятно, что в таких ассоциациях возрастает роль эндотоксина – липополисахарида (*H. influenzae*).

Не исключается, что в этом случае имеет место активация двух направлений иммунного ответа: первого, инициируемого внутриклеточными возбудителями через Th1-субпопуляции лимфоцитов; второго, соответственно, через Th2-, вызываемого в основном грамположительными микробами, что может обуславливать состояние повышенной реактивности на патогены. Вероятно, что одновременная активация иммунного ответа по клеточному и гуморальному путям приводит к нарушению реактивности.

**Если роль пневмококка в развитии внебольничной пневмонии с долевым поражением доказана и не вызывает противоречий, то значение грамотрицательных микроорганизмов и их ассоциаций в патогенезе малоизучено и требует дальнейшего обоснования**

Важнейшей составляющей взаимодействия микро- и макроорганизма при внебольничной пневмонии является иммунная система, и от ее возможностей, степени активации и адекватности взаимодействия с этиологическими составляющими во многом будут зависеть течение и степень тяжести воспалительного процесса, клиническая картина заболевания и его исход.

Проведенное нами ранее исследование [22] показало, что принципиальными отличиями иммунологической реактивности при тяжелых формах ВП являются недостаточность эффекторных механизмов, дефицит CD4<sup>+</sup> (хелперов-индукторов) и, как следствие, гипореактивность гуморального звена с дисиммуноглобулинемией.

Установленный нами у больных с тяжелым течением ВП дисбаланс ключевых цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α) в комплексе с вышеуказанными нарушениями позволяет предполагать нарушение иммунорегуляции при участии факторов межклеточного взаимодействия.

Развитие у ряда пациентов тяжелых, и особенно осложненных, форм ВП на фоне подобных изменений, являющихся не совсем характерными для системных воспалительных процессов [23], может свидетельствовать в пользу неадекватности специфического иммунного ответа.

Большое значение в развитии этих нарушений, по нашему мнению, имеют многообразие этиологических факторов, наличие в структуре возбудителей наряду с патогенными грамположительными бактериями, их ассоциаций с внутриклеточно-паразитирующими и грамотрицательными микроорганизмами, в том числе образующими эндотоксин. Липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий обладает высокой флогогенностью и в комплексе с системой антиэндотоксиновой защиты может привести к неадекватной активации иммунного ответа и смещению основных путей реактивности.

Таким образом, результаты проведенного нами поэтапного изучения патогенетической значимости этиологических факторов, иммунологических нарушений в формировании тяжелых и осложненных форм пневмонии послужили обоснованием для дальнейших исследований, посвященных оптимизации комплексной терапии заболевания в направлении дезинтоксикации и иммунокоррекции. Следует отметить, что, несмотря на значительный объем исследований, посвященных патогенетической терапии заболевания, вопросы иммуномодулирующей терапии остаются малоизученными, а в ряде моментов спорными. Основными аргументами в пользу ее ограничения являются опасность необоснованной стимуляции факторов воспаления с возможным развитием отрицательных эффектов, а также недостаточная изученность эффективности и безопасности иммуномодуляторов.

Важным аспектом дальнейших исследований, по нашему мнению, должен стать клинико-иммунологический мониторинг эффективности и безопасности иммуномодулирующей терапии препаратами различных классов с определенной, соответствующей иммунологическим нарушениям при ВП направленностью.

Проведенный нами иммунологический мониторинг больных с более тяжелыми формами пневмонии (III–V класс по шкале PORT) выявил безусловную обоснованность иммунокоррекции, наличие показаний к ней, как клинических, так и иммунологических. Вместе с тем считаем более правильным с целью предотвращения осложнений раннее назначение эффективных и безопасных иммуномодуляторов направленного действия в комплексе с антибактериальной терапией, которая сама по себе модифицирует иммунный ответ, чаще не в пользу его активации.

Из 105 больных, проходивших клинико-иммунологическое обследование, нами было выделено 45 человек (IV, V классы по шкале PORT) с тяжелыми формами заболевания, у которых, по данным предварительного анализа, были выявлены безусловные показания для проведения имму-

нокоррекции. Ввиду частой неоднозначности иммунологических нарушений у больных ВП, выявляемой при иммунологическом обследовании, сложным моментом является определение иммунологических показателей. Ведущими в данном случае мы считаем неадекватность иммунного ответа, наличие или отсутствие клинико-иммунологического параллелизма, характер ответа пациента на проведение базисной терапии, изменение клинико-иммунологических показателей на фоне иммунокоррекции.

Клиническими показаниями для применения иммуномодулирующей терапии мы считали такие клинические параметры состояния больных, как выраженность синдромов воспаления и интоксикации; значительный объем поражения легких, наличие дыхательной недостаточности, экссудативного плеврита, инфекционно-токсического шока и других осложнений; лабораторные и рентгенологические критерии тяжести течения ВП (выраженные отклонения в лейкограмме, лимфопения, ускорение СОЭ свыше 30 мм/ч, рентгенологически массивная полисегментарная, долевая, одно- или двусторонняя локализация, наличие плеврита и др.).

В группе больных с подобными нарушениями (45 пациентов) было выделено 2 подгруппы – основная, в комплекс лечения которой включен азоксимера бромид (25 пациентов), и подгруппа сравнения, сопоставимая с основной по полу и возрасту (20 больных), где применялась стандартная терапия. Группу контроля составили 20 здоровых лиц.

Предложенная нами схема лечения была следующей: иммуномодулятор назначался пациентам с 3–4-го дня пребывания в стационаре в дозе 6 мг внутримышечно один раз в сутки, через день №5; больным в реанимационном отделении – в той же дозе ежедневно. Для оценки влияния иммуномодулирующей терапии проводился клинико-иммунологический мониторинг (на 2-й день госпитализации и через 10 дней лечения).

Следует отметить, что в ходе лечения аллергических реакций на препарат или его побочных эффектов не наблюдалось.

Традиционно иммунологическая оценка эффектов иммунокоррекции проводилась поэтапно, с определением показателей факторов врожденного и приобретенного иммунитета, межклеточного взаимодействия.

При этом клинико-иммунологические исследования, проведенные в динамике заболевания, показали, что включение иммуномодулятора в комплексную терапию больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии сопровождалось различной направленностью, сопровождающейся определенными клиническими эффектами, приведенными ниже.

Результаты анализа данных показали, что через 10 дней лечения у больных обеих подгрупп наблюдались однонаправленные изменения в сторону нормализации показателей неспецифической резистентности, за исключением системы комплемента. На фоне применения иммуномодулятора (основная подгруппа) показатели нейтрофильного фагоцитоза были выше – достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличились фагоцитарный индекс, фагоцитарное

число, по результатам НСТ-теста наблюдалось улучшение функциональных показателей фагоцитов. Выявленные нами в ходе мониторинга нормализация кислородзависимых бактерицидных свойств фагоцитов и их резервных возможностей, рост количества натуральных киллеров соответствуют характеристикам препарата, известным из литературы и результатов его применения при других заболеваниях [25, 26].

При этом улучшение окислительно-восстановительно-го потенциала нейтрофилов и повышение активности натуральных киллеров, на наш взгляд, являются наиболее значимыми эффектами, обеспечивающими первую линию защиты при ВП и возможность элиминационных механизмов при воспалении.

**Исследование показало, что у пациентов со смешанной этиологией пневмонии – грамположительные микроорганизмы в сочетании с *M. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae* или *H. influenzae* – наблюдались средней тяжести и тяжелая формы заболевания, в отличие от тех, у которых названные возбудители были представлены изолированно**

Дальнейшее иммуномодулирующее центробежное влияние препарата проявилось его воздействием на клеточные и гуморальные факторы иммунного ответа. Так, результаты проведенной комплексной терапии больных ВП с включением иммуномодулятора показали значимое ( $p < 0,05$ ) повышение количества хелперов-индукторов ( $CD4^+$ ), общих Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) у пациентов основной подгруппы при сопоставлении с аналогичными показателями в подгруппе сравнения, где в динамике сохранялись достоверные ( $p < 0,05$ ) нарушения в клеточном составе лимфоцитов.

В отличие от показателей Т-лимфоцитов существенных различий в содержании В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ), иммуноглобулинов М и G на фоне лечения не отмечалось ( $p > 0,05$ ), хотя следует отметить, что почти у всех больных ВП, независимо от степени тяжести, показатели гуморального иммунитета возвращались к норме.

По результатам исследования не выявлено влияния применения иммуномодулятора на иммунокомплексные механизмы. Значения ЦИК в динамике, несмотря на достоверное снижение по сравнению с начальными, превышали аналогичные показатели здоровых лиц.

Таким образом, анализ результатов комплексного лечения больных с тяжелым течением ВП с применением иммунокоррекции показал ее преимущественное влияние на клеточные механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, его эффекторное звено. В то же время результаты нашего исследования показали существенное влияние иммуномодулирующей терапии на динамику провоспалительных цитокинов. Иммунологический мониторинг в динамике показал, что в подгруппе с иммунокоррекцией наблюдалось снижение более чем в 2 раза уровня IL-6, TNF- $\alpha$ , хотя указанные

показатели оставались выше, чем у здоровых лиц. Отрицательным моментом, на наш взгляд, является факт отсутствия подобной динамики у больных, получавших стандартную терапию.

Согласно исследованиям ряда ученых первые результаты антицитокиновой терапии сепсиса не показали существенного снижения летальности пациентов с септическим шоком, что, возможно, было связано с несовершенством препаратов или другими причинами. Дальнейшие исследования выявили ряд особенностей, влияющих на эффективность данной терапии, – раннее ее начало давало лучшие результаты, было эффективным лишь в случаях высокой концентрации цитокинов в крови и при одновременном воздействии на несколько цитокинов воспалительно-го каскада, особенно TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-6, IL-8 [27, 28].

В нашей работе были учтены все три фактора: тяжелое течение ВП, многократное повышение цитокинов в процессе воспалительной реакции, иммунокоррекция была применена в ранние сроки заболевания в комплексе с антимикробной химиотерапией, что привело к значительному снижению уровня 2 основных воспалительных медиаторов – IL-6 и TNF- $\alpha$ . Необходимо отметить тот факт, что специфическая антицитокиновая терапия, являясь, безусловно, эффективной и перспективной, пока остается в большинстве случаев недоступной в клинической практике, в то же время применение иммуномодуляторов с соответствующей направленностью возможно и реально.

Выявленное в ходе исследования влияние иммуномодулятора на баланс цитокинов позволяет предположить определенную направленность препарата на уменьшение (устранение) ЛПС-инициируемого воспаления, сопровождающегося, как установлено нами, значительным цитокиновым дисбалансом. Возможно, известное дезинтоксикационное действие препарата обусловлено определенным влиянием на проявления бактериальной эндотоксинемии и факторы антиэндотоксинового иммунитета. Этот аспект действия иммунокорректирующей терапии должен стать предметом дальнейших исследований.

Таким образом, антицитокиновый эффект действия иммуномодулирующей терапии расширяет спектр показаний для ее назначения при тяжелых формах заболевания, осложненных шоком.

Суммируя клинические эффекты иммунокоррекции, необходимо отметить, что во всех случаях применения иммуномодулятора у больных с тяжелой формой ВП восстановление показателей иммунитета сопровождалось положительной клинической динамикой, проявляющейся более ранним купированием общевоспалительного и интоксикационного синдромов; нивелированием кашля на  $2,3 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,05$ ), отделения мокроты на  $2,4 \pm 0,1$  дня ( $p < 0,05$ ); нормализацией ЧД на  $1,3 \pm 0,1$  дня ( $p < 0,05$ ), температуры тела на  $1,2 \pm 0,5$  дня ( $p < 0,05$ ) в основной подгруппе. Важным положительным клиническим эффектом применения иммунокоррекции в основной подгруппе явилось сокращение длительности признаков поражения легочной ткани (по аускультативным и рентгенологическим данным в среднем на 2,0 дня), положительная лабо-

раторная динамика (по показателю лейкоцитоза, СРБ), более выраженная в сравнении с подгруппой контроля.

Резюмируем вышеизложенное:

- изучение ряда иммунологических параметров позволило сформулировать основные алгоритмы нарушений иммунологической реактивности у больных с тяжелым и осложненным течением ВП с целью своевременной оценки степени тяжести и прогнозирования течения заболевания;

- результаты исследования подтвердили необходимость и значимость иммуномодулирующего лечения в качестве компонента комплексной терапии при тяжелых и осложненных формах внебольничной пневмонии.

Приведем пример, демонстрирующий клинико-иммунологическую эффективность иммунокоррекции у больных с тяжелым и осложненным течением заболевания.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной Г, 1976 г. р., поступил в приемное отделение ГКБ №5 г. Уфы с жалобами на боль в левой половине грудной клетки, связанную с актом дыхания, кашель со скудной мокротой, «ржавого цвета», слабость, озноб, потливость, головную боль, одышку в покое, отсутствие аппетита, нарушение сна.

*Анамнез morbi:* отмечает начало болезни с 12.01.16, когда появился кашель, повысилась температура тела до  $39^\circ\text{C}$ , стали беспокоить одышка, боль в левой половине грудной клетки, усиливающаяся при кашле и дыхании, выраженная слабость. Накануне у больного отмечалось длительное переохлаждение. Больной вызвал участкового врача на дом 14.01.16, самостоятельно принимал жаропонижающие препараты, улучшения состояния не наблюдалось – держалась высокая температура, слабость, усилились кашель и боли в грудной клетке при дыхании.

Из *анамнеза vitae* известно, что больной ранее дважды переносил пневмонию, также в юности ему проведена тонзиллэктомия по поводу хронического тонзиллита. Пациент работает менеджером в частном предприятии. Не курит, алкоголь употребляет умеренно. Наследственность не отягощена.

**Проведенный иммунологический мониторинг больных с более тяжелыми формами пневмонии (III–V класс по шкале PORT) выявил безусловную обоснованность иммунокоррекции, наличие показаний к ней, как клинических, так и иммунологических**

Участковым врачом состояние больного было оценено как тяжелое, больной доставлен в стационар в экстренном порядке.

*Объективно:* на момент госпитализации состояние больного тяжелое. В сознании, несколько заторможен, правильного телосложения. Кожные покровы гиперемированные, сухие, с цианотичным оттенком, отмечается гипертермия ( $t = 39^\circ\text{C}$ ). Периферические лимфоузлы не



увеличены. Костная система без патологии. При внешнем осмотре левая половина грудной клетки отстает при дыхании. Частота дыханий 32 в минуту. Перкуторно слева ниже угла лопатки отмечается тупой звук, справа легочный звук. Бронхофония усилена слева. Аускультативно в легких дыхание слева в нижних отделах – бронхиальное, здесь же выслушивается крепитация, на ограниченном участке шум трения плевры, справа – дыхание везикулярное, хрипов нет. Размеры сердца при перкуссии не увеличены. Тоны сердца приглушены во всех точках, ритмичны, частота сердечных сокращений 120 в минуту. Пульс слабого наполнения, ритмичный. Артериальное давление на обеих руках 80/40 мм рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Периферических отеков нет. Физиологические отправления не нарушены.

Больной осмотрен дежурным врачом совместно с реаниматологом, ему оказана неотложная помощь, после чего больной госпитализирован в отделение реанимации, где ему проводилась дальнейшая интенсивная этиотропная и патогенетическая терапия с 14.01 по 19.01 с дальнейшим переводом в отделение общей терапии.

Проведено обследование пациента согласно медико-экономическому стандарту: гемограмма, исследование мочи, коагулограмма, биохимическое исследование крови, рентгенография органов грудной клетки в динамике, электрокардиография, взяты образцы мокроты для бактериологического исследования. Проведено исследование иммунного статуса больного (в том числе цитокинового профиля) в 1-й и 13-й дни лечения. После стабилизации состояния больного выполнена спирография.

#### Данные диагностически значимых исследований:

Показатели сатурации по данным пульсоксиметрии при поступлении – 89%.

#### Общий анализ крови:

1-й день: Эр. –  $3,4 \times 10^{12}/л$ , Нб – 119 г/л, лейкоциты –  $9,8 \times 10^9$ , из них палочкоядерных нейтрофилов 18%, относительная лимфопения 21%, ускорение СОЭ до 40 мм/ч; 13-й день: Эр. –  $4,26 \times 10^{12}/л$ , Нб – 134 г/л, лейкоциты –  $6,9 \times 10^9$ , СОЭ – 41 мм/ч; 13-й день: Эр. –  $4,61 \times 10^{12}/л$ , Нб – 146 г/л, лейкоциты –  $5,7 \times 10^9$ , СОЭ – 27 мм/ч.

#### Биохимический анализ крови:

1-й день: общий билирубин – 9,4 моль/л, общий белок – 58 г/л, сахар – 6,0 ммоль/л, мочевины – 14,9 ммоль/л, креатинин – 156 мкмоль/л, СРБ +++ , тимоловая проба – 1,0 ед., АЛТ – 36,3 ед/л, АСТ – 36,3 ед/л; 13-й день: билирубин – 10,7 ммоль/л, общий белок – 64 г/л, сахар – 5,6 ммоль/л, мочевины – 6,8 ммоль/л, креатинин – 82 мкмоль/л, СРБ + , тимоловая проба – 2,0 ед., АЛТ – 27 ед/л, АСТ – 34 ед/л; протромбиновый индекс ПТИ – 105%.

#### Иммунограмма:

1-й день: IgM – 2,7 г/л; IgG – 7,2 г/л; IgA – 1,7 г/л; ФИ – 36%, НСТ – 0,3; CD3<sup>+</sup> – 64,7%, CD4<sup>+</sup> – 39%, CD8<sup>+</sup> – 23,78%, CD16<sup>+</sup> – 7,3%, CD19<sup>+</sup> – 25,3%, ИРИ – 1,64, ИЛ-6 – 28 пг/мл; ИЛ-4 – 18,8 пг/мл; ФНО-α – 26 пг/мл – выявлено снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, уровня Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров, нарушение фагоцитоза, низкое содержание

иммуноглобулинов IgG, -А, активация провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО-α, снижение уровня ИЛ-4.

13-й день: IgM – 2,4 г/л; IgG – 19,2 г/л; IgA – 2,3 г/л; ФИ – 49%, НСТ – 0,36; CD3<sup>+</sup> – 75,9%, CD4<sup>+</sup> – 42,6%, CD8<sup>+</sup> – 21,7%, CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> – 11,94%, CD72<sup>+</sup> – 16,2%, ИРИ – 1,96, ИЛ-6 – 10 пг/мл; ИЛ-4 – 29,6 пг/мл; ФНО-α – 16 пг/мл. Наблюдается положительная динамика иммунограммы в сторону нормализации ее показателей во всех основных кластерах и по факторам межклеточного взаимодействия.

При бактериологическом исследовании мокроты больного выделена культура *Streptococcus pneumoniae* в сочетании с *H. influenzae*, микроорганизмы чувствительны к цефтриаксону, левофлоксацину, гентамицину; установлена низкая чувствительность – к ампициллину, эритромицину.

Электрокардиограмма: 1-й день: синусовая тахикардия с ЧСС – 110–120 в минуту, умеренные неспецифические изменения миокарда заднедиафрагмальной области; 13-й день: синусовый ритм с частотой 86 в минуту, улучшение процессов реполяризации.

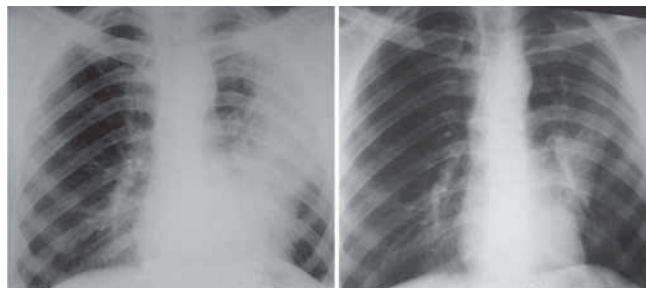
Спирография на 5-й день пребывания больного в стационаре – вентиляционные нарушения по рестриктивно-му типу, соответствующие ДН II степени.

Рентгенограмма: 1-й день: слева в нижнем легочном поле (D2) отмечается гомогенное затемнение, реакция плевры. Справа усилен легочный рисунок в нижнемедиальной зоне. Синусы свободны. Сердце в норме. Заключение: левосторонняя нижнедолевая пневмония.

13-й день: на рентгенограмме отмечается усиление легочного рисунка в прикорневых и нижних отделах. Сердце в норме. По сравнению с предыдущей рентгенограммой отмечена положительная динамика, значительное уменьшение объема инфильтрации в нижней доле левого легкого (рис.).

Больному с первых часов пребывания в стационаре была назначена интенсивная терапия, включающая антибактериальные препараты (амоксиклав по 1,2 г внутривенно 3 р/сут №7, кларитромицин по 500 мг 2 раза в день №7), проводилась противошоковая и дезинтоксикационная терапия (реополиглюкин 400,0 мл внутривенно капельно, допамин в соответствующих дозах, 5–10%-ный раствор глюкозы, солевые растворы внутривенно капельно и др.), для коррекции дыхательной недостаточности – респираторная поддержка (кислород); бронхолитики (ингаляции с беродуалом через небулайзер), с целью

#### Рисунок. Рентгенограмма больного Г



При поступлении

В динамике через 12 дней

коррекции нарушений в свертывающей системе крови был назначен гепарин подкожно 10–15 тыс. ЕД/сут, и др.

Учитывая проявления иммунодефицитного состояния в анамнезе больного, неадекватность иммунной реактивности, проявившейся развитием инфекционно-токсического (цитокинового) шока у больного, а также выявленные нарушения в иммунном статусе по данным иммунограммы, пациенту назначен азоксимера бромид с третьего дня пребывания в стационаре в дозе 6 мг внутримышечно один раз в сутки ежедневно №5.

*Применение иммуномодулятора в данном случае обусловлено выявленной у пациента депрессией клеточных и гуморальных показателей, гиперцитокинемией. Учитывалось не только направленное действие препарата на нарушенные механизмы реактивности, но и дезинтоксикационное и адьювантное (усиливающее антибактериальные эффекты) действие, обоснованное в данном случае развитием септического шока.*

Улучшение в состоянии больного отмечено уже на второй день лечения, уменьшились проявления интоксикации, снизилась температура, уменьшились боли в груди, кашель, стабилизировались гемодинамические показатели. На 5-й день лечения больного купирован воспалительный синдром, на 7-й день по аускультативным данным устранены признаки поражения легочной ткани. Больной был выписан на 18-й день стационарного лечения с выздоровлением. На рентгенограмме при выписке наблюдалась полное исчезновение инфильтрации. Заключительный клинический диагноз: «Внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония,

тяжелое течение, осложненное инфекционно-токсическим шоком I степени, дыхательной недостаточностью II степени».

Таким образом, у больного с тяжелым течением долевой пневмонии смешанной этиологии на фоне комплексного лечения с включением иммуномодулятора полиоксидония наблюдалась положительная клиническая динамика. На контрольной рентгенограмме на 13-й день терапии отмечалась значительная положительная рентгенологическая динамика; одновременно была констатирована нормализация иммунологических параметров (восстановление до нормы уровня Т-лимфоцитов, их субпопуляций, повышение уровня сывороточного IgA, уменьшение содержания острофазовых белков, провоспалительных цитокинов).

## ВЫВОДЫ

■ Необходим комплексный клинический подход к диагностике пневмонии, включающей клинико-рентгенологическое, этиологическое и иммунологическое обследование, так как это позволяет обосновать применение иммуномодуляторов направленного действия в составе патогенетической терапии, что может способствовать оптимизации лечения заболевания и улучшению прогноза.

■ Использование направленной, опирающейся на клинико-иммунологический мониторинг иммунокоррекции у больных с тяжелой формой заболевания в комплексной терапии ВП одновременно с антибактериальными препаратами обоснованно и оказывает значимый положительный эффект.



## ЛИТЕРАТУРА

- Heffelfinger JD, Patel P, Brooks JT, Calvet H, Daley CL, Dean HD et al. Pandemic Influenza: Implications for Programs Controlling for HIV Infection, Tuberculosis, and Chronic Viral Hepatitis. *Am J Public Health*, 2009, 99: 333-339.
- Данилина В.А. Особенности течения внебольничной пневмонии и ответа на антибиотикотерапию в зависимости от этиологии и уровня антибиотикорезистентности возбудителя: автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 2006, 22 с.
- Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония: диагностика и антибактериальная терапия. *Consilium medicum*, 2006, 3: 25-30.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. Антибиотикорезистентность streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-1 и ПеГАС-2. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2006, 8(1): 33-47.
- Kothe H, Bauer T, Marre R. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J*, 2008, 32: 139-146.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М., 2014, 93 с.
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н., Бобылев А.А., Барашко О.Д. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры. *Архив внутренней медицины*, 2015, 3: 63-74.
- Караулов А.В. Иммунология внебольничных пневмоний. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Чернеховской Н.Е. Пневмония. М.: Экономика и информатика, 2002: 67-93.
- Боровская Т.Ф., Когул Е.П., Курпас Э.Х. Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*, 2004, 17: 77-79.
- Осипов М.Ю. Клинико-иммунологические особенности, микробиоценоз бронхов и кишечника при затяжной и осложненной внебольничной пневмонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2007, 21 с.
- Шихнебиев Д.А. Гиперреактивность бронхов как фактор, способствующий затяжному течению внебольничных пневмоний. *Современные проблемы науки и образования*, 2014, 3: 1-6.
- Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Мавзютов А.Р., Кузовкина О.З., Хасанова Г.Ф. Клинические и микробиологические особенности внебольничной пневмонии. *Человек и его здоровье: Курский научно-практический вестник*, 2010, 2: 95-100.
- Mandell LA. Severe Community-Acquired Pneumonia (CAP) and the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society CAP Guidelines Prediction Rule: Validated or Not. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(4): 386-388.
- Бруснигина Н.Ф., Мазела В.Н., Самохина Л.П. Этиологическая структура внебольничной пневмонии. *Медицинский альманах*, 2009, 2: 118-121.
- Мартынова А.В. Микробиологические аспекты внебольничных пневмоний пневмококковой этиологии у лиц молодого возраста в закрытых коллективах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2003, 22 с.
- Мусалимова Г.Г. Коррекция иммунного статуса больных с атипичной пневмонией. *Цитокины и воспаление*, 2002, 1(2): 36.
- Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск, 2005, 127 с.
- Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология: руководство. Н. Новгород, 2006, 520 с.
- Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. *Успехи современной биологии*, 2003, 123(1): 31-40.
- Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2004, 3: 98-105.
- Экология микроорганизмов человека. Под ред. Бухарина О.В. Екатеринбург, 2006, 478 с.
- Караулов А.В., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Хайруллина Р.М., Мавзютов А.Р. Клинико-иммунологические особенности внебольничной пневмонии. Иммунокоррекция. Уфа, 2010, 181 с.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: рук-во для врачей. М., 2009: 173-178.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. *Иммунология*, 2003, 4: 196-203.
- Лусс Л.В. Полиоксидоний в общеклинической практике. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*, 2000, 1: 21-41.
- Тютюнников С.В., Олейник С.И., Кондакова Н.В. и др. Полиоксидоний в лечении тяжелой пневмонии. В сб.: *Человек и лекарство: материалы 9 Рос. нац. конгресса. М., 2002, с. 45.*
- Standiford TJ, Tsai WC, Mehrad B, Moore TA. Cytokines as targets of immunotherapy in bacterial pneumonia. *J Lab Clin Med*, 2000, 135(2): 129-138.
- Schultz MJ, van der Poll T. Modulation of Innate Immune Responses in the Treatment of Sepsis and Pneumonia. *Allergy*, 2004, 3: 11-17.