

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

В статье анализируется иммуномодулирующая терапия как элемент патогенетического лечения внебольничной пневмонии. Исходя из данных иммунологического мониторинга, у больных с тяжелыми формами внебольничной пневмонии установлены дисбаланс факторов естественной резистентности, клеточного звена иммунитета, напряженность гуморальных факторов, что явилось показанием для иммунокоррекции. Иммуномодулирующая терапия проводилась Азоксимера бромидом (Полиоксидоний) по разработанной схеме и показала клинико-иммунологическую эффективность препарата.

## Ключевые слова:

внебольничная пневмония

иммунокоррекция

иммунопатогенез

азоксимера бромид (Полиоксидоний)

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, что в первую очередь связано со стабильно высокой и растущей заболеваемостью. Согласно данным ВОЗ последних лет, инфекции нижних дыхательных путей вышли на 3-е место по причинам смерти на планете [1]. В Российской Федерации за последние 30 лет показатель заболеваемости вырос в 3 раза и составил в 2012 г. 374,1 на 100 тыс. взрослого населения [2]. Показатель летальности у госпитализированных пациентов с тяжелой формой заболевания варьирует от 14 до 40% и существенно возрастает среди больных старше 60 лет [3]. По данным ряда авторов, увеличивается число форм заболевания с тяжелым и затяжным течением, нередкими осложнениями пневмонии становятся плевриты, абсцедирование, острая дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический шок и др. [4]. У каждого 3–4-го больного ВП болезнь принимает затяжное течение [5, 6].

Одной из ведущих причин осложненного и затяжного течения пневмонии в настоящее время является изменение иммунологической реактивности организма [7].

Вместе с тем характер нарушений в системе иммунитета на отдельных этапах воспалительного процесса, факторы межклеточного взаимодействия изучены недостаточно полно и трактуются неоднозначно. Остаются неясными

отдельные звенья этиопатогенетических механизмов заболевания.

Важной проблемой является разработка рациональной этиотропной терапии на фоне постоянно развивающейся антибиотикорезистентности микроорганизмов [8, 9], лечение с учетом особенностей иммунологического ответа организма [10–12]. Недостаточно разработаны вопросы патогенетической терапии, в том числе дезинтоксикационной, обоснованной и эффективной иммунокоррекции.

Несмотря на многолетний опыт изучения иммунологических аспектов патогенеза пневмонии и немалый перечень предложенных вариантов иммунокоррекции, включающий введение иммуноглобулинов, средств, активирующих клеточные механизмы иммунитета, направленных и воздействующих на воспалительные механизмы, в том числе цитокинов, на сегодняшний день нет однозначной трактовки обоснованности иммуномодулирующего лечения, недостаточно доказательных исследований, посвященных оценке его эффективности и безопасности [13]. В связи с этим является актуальным дальнейшее изучение этиопатогенетических аспектов заболевания, их связи с иммунными нарушениями, приводящими к тяжелому и осложненному течению внебольничной пневмонии, что позволит обосновать принципы патогенетической, иммунокорректирующей терапии, направленной на регуляцию и устранение выявленных изменений, разработать клинико-иммунологические критерии оценки ее эффективности.

Целью проведенных нами исследований явилось обоснование рациональной иммунокоррекции в комплексе с этиотропным и патогенетическим лечением, основанным на иммунологическом мониторинге госпитали-

зированных пациентов с различной степенью тяжести внебольничной пневмонии.

В данное исследование (2005–2010) были включены 225 больных в возрасте от 16 до 65 лет (средний возраст  $41,7 \pm 1,3$  г.), прошедших лечение в стационаре МУГКБ № 5 г. Уфы, которым по клинико-рентгенологическим данным выставлен диагноз внебольничной пневмонии различной степени тяжести.

На 1-м этапе была выделена группа из 120 больных внебольничной пневмонией различной степени тяжести, которым наряду с общеклиническим обследованием и лечением было проведено расширенное иммунологическое обследование в динамике в целях изучения иммунопатологических механизмов патогенеза ВП.

На следующем этапе работы мы выделили группу из 105 пациентов с внебольничной пневмонией со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, которым в комплексе со стандартным лечением проводилась (либо они составляли подгруппу сравнения) иммунокоррекция препаратом азоксимера бромид (Полиоксидоний) под контролем иммунологического мониторинга. (Полиоксидоний) Азоксимера бромид производится «НПО Петровакс Фарм».

*Критериями исключения* из числа обследованных больных были: возраст моложе 16 и старше 65 лет; беременность и лактация; туберкулез и рак легких; наличие в анамнезе у больных других хронических заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, сахарный диабет и др.).

У всех больных диагноз заболевания верифицирован на основании рекомендаций Всероссийского научного общества пульмонологов (2003, 2006). Для оценки степени тяжести и прогноза заболевания у больных ВП использовалась шкала Pneumonia PORT (M. Fine et al., 1997), а также критерии тяжести ВП, сформулированные в рекомендациях Всероссийского научного общества пульмонологов (2003, 2006). Больные были распределены на пять классов. Пациенты, относящиеся к 1-, 2- и 3-му классам, имеющие невысокий риск летальности (менее 5%), для удобства проведения статистических расчетов объединялись в группу с легким и среднетяжелым течением, а пациенты 4- и 5-го клас-

сов, имеющие более высокий риск летальности (до 30%), составляли группу с тяжелым течением.

***Одной из ведущих причин осложненного и затяжного течения пневмонии в настоящее время является изменение иммунологической реактивности организма***

Для оценки достоверности иммунологических исследований выделена контрольная группа из 20 практически здоровых лиц (18–65 лет), сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой, не имевших в анамнезе хронических заболеваний.

При анализе результатов исследования использовалось также подразделение пациентов на группы в зависимости от объема поражения легочной ткани по данным рентгенографии (больные с очаговыми изменениями, с сегментарными поражениями, с долевыми пневмониями).

С момента поступления в стационар всем пациентам назначалась антибактериальная терапия согласно стандартам, включающая аминопенициллины, цефалоспорины 1–3-го поколения, макролиды, альтернативные антибиотики (фторхинолоны или гликопептиды), инфузионная терапия и другие препараты по показаниям, иммуномодулирующие средства только в рамках запланированного исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Клиническое обследование больных* осуществлялось в соответствии с действующими медико-экономическими стандартами. По показаниям проводились фибробронхоскопия, компьютерная томография легких, пункция грудной клетки с микроскопией и бактериологическим исследованием экссудата.

В качестве исследуемого материала при проведении лабораторных исследований служили сыворотка или плазма крови больных ВП, а также мокрота, полученная с соблюдением требований к преаналитическому этапу [14].

Для этиологической диагностики ВП *использовали световую микроскопию и бактериологический метод* [15].

Инфицированность пациентов *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* оценивали иммуно-

ферментным методом («Вектор-Бест», Россия) по уровню сывороточных специфических иммуноглобулинов классов М и G (IgM и IgG), а также при использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) («Амплисенс», Россия).

Оценка иммунного статуса проводилась в динамике (в день поступления больных в стационар и через 10 дней лечения) и включала: лейкоцитограмму капиллярной крови; определение фагоцитарной активности нейтрофилов в тесте с латексом с подсчетом фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ). Кислород зависимые механизмы бактерицидности нейтрофилов оценивались по результатам спонтанного и индуцированного частицами латекса теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) с подсчетом индекса активации [16, 17].

Имунофенотипирование лимфоцитов проводилось методом проточной цитофлюориметрии на приборе Epics XL фирмы «Coulter» с определением маркеров:  $CD_2^+$  – Т-лимфоцитов,  $CD_3^+$  – зрелых Т-лимфоцитов,  $CD_4^+$  – Т-хелперов-индукторов,  $CD_8^+$  – Т-цитотоксических клеток,  $CD_{16}^+/CD_{56}^+$  – натуральных киллеров,  $CD_{19}^+$  – В-лимфоцитов, HLA-DR+ (антигенов главного комплекса гистосовместимости 2-го класса) [18, 19].

Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови определялось иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Hitachi-902 (Roche Diagnostics Corporation, USA).

Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивалось преципитационным методом с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (мол. м 6000Д).

Содержание сывороточных цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  оценивали количественным иммуноферментным методом («Протеиновый контур», Россия) в динамике (при поступлении в стационар и через 10 сут.) [20].

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики [21, 22].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью современного пакета прикладных программ «Statistica for Windows» [6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

По данным бактериологического исследования мокроты (165 человек), у больных ВП преобладала грамположительная (30,8%) и грамвариабельная бактериальная флора (24,4%), в 15,9% случаев обнаружены грамотрицательные бактерии, возбудитель не установлен у 28,9% больных, что в целом соответствует данным литературы [23, 24].

По результатам комплексного микробиологического обследования пациентов установлено следующее: по данным ИФА, повышение титра антител к *Chl. pneumoniae* более чем в 4 раза с 1-го по 10-й день заболевания у больных ВП наблюдалось в 11,1% случаев, к *Chl. trachomatis* – в 15,5%, к *M. pneumoniae* – в 15,8% случаев (суммарно 42,1%), что может указывать на самостоятельное этиологическое значение этих микроорганизмов либо их ассоциаций с другими бактериями.

Результаты исследования мокроты методом ПЦР на специфические фрагменты ДНК *M. pneumoniae* в 57,3% случаев, *Chl. pneumoniae* – в 80,0% подтвердили данные серологического исследования. В результате расширения перечня методов исследования в этиологической структуре уменьшилась доля больных с неуточненным диагнозом.

Анализ этиологической структуры внебольничной пневмонии в зависимости от степени тяжести показал, что у больных со среднетяжелым и легким течением заболевания преимущественно обнаруживались *M. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae* (21,2%), *Str. pneumoniae* (18,8%), грамотрицательная микрофлора встречалась в 16,0% случаев (из них *H. influenzae* – 12,0%), ассоциации бактерий – в 11,7%, возбудитель не обнаружен в 32,3% случаев.

Напротив, у больных с тяжелым течением в этиологии преобладали *Str. pneumoniae* (42,3% случаев), ассоциации грамвариабельных бактерий и *M. pneumoniae* (17,8%). *H. influenzae* обнаружены у 14,7% пациентов, возбудитель не установлен в 25,2% случаев.

Во всех случаях заболевания, вызванных *Str. pneumoniae*, наряду со среднетяжелым и тяжелым течением, клинически имело место долевое поражение легких, тогда как на фоне высоких титров антител к *M. pneumoniae* и *Chl. pneumoniae*, как правило, отмечалось очаговое, реже сегмен-

тарное воспаление. В группе пациентов с невыясненной этиологией ВП долевые и очаговые поражения встречались в равной степени.

### КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ВП

Больные с тяжелыми формами ВП на обоих этапах исследования характеризовались более выраженным синдромом интоксикации, высокой лихорадкой ( $>39^\circ\text{C}$ ), типичной аускультативной картиной (бронхиальное дыхание, крепитация), преобладанием долевого поражения, развитием осложнений в отличие от пациентов с легким и среднетяжелым течением. При этом ведущими осложнениями явились дыхательная недостаточность II–III степени – 103 пациента (45,8%), экссудативный плеврит – 14 (13,1%), инфекционно-токсический шок I–II степени – 12 (11,2%), абсцедирование – 8 (7,5%).

По данным обследования выявлена зависимость выраженности синдромов: общевоспалительного, интоксикационного, поражения легочной ткани, бронхита от степени тяжести пневмонии и объема инфильтрации легочной ткани.

На 1-м этапе исследования был проведен иммунологический мониторинг репрезентативной группы больных ВП, состоящей из 120 пациентов, которые в зависимости от особенностей течения болезни были разделены на две подгруппы: 1-ю подгруппу составили 83 пациента (с легкой и среднетяжелой степенью ВП по шкале PORT), во 2-ю вошли 37 пациентов (тяжелая форма заболевания).

Установлено, что первая неспецифическая линия защиты при ВП характеризовалась снижением поглотительной активности нейтрофилов, активацией процессов свободно-радикального окисления, отсутствием адекватной реакции системы комплемента, при этом указанные изменения соответствовали степени тяжести и объему поражения легких.

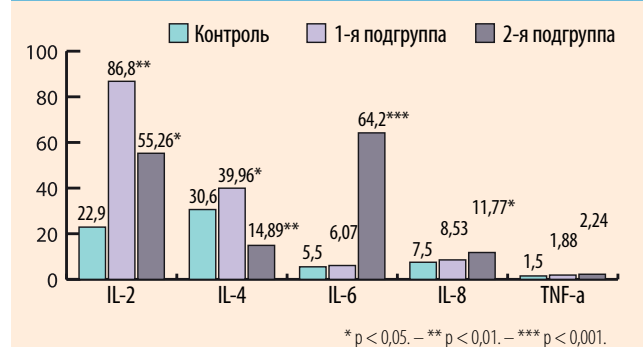
Изучение характеристик клеточного и гуморального иммунитета пациентов также проводилось в зависимости от степени тяжести заболевания и показало основные иммунопатологические реакции, обуславливающие формирование тяжелых и осложненных форм ВП со значительным объемом легочного поражения. К ним наряду с дефектами неспецифической резистентности с дисфагоцитозом относится

неадекватность клеточных механизмов – снижение общих Т-лимфоцитов ( $\text{CD3}^+$ ), Т-хелперов-индукторов ( $\text{CD4}^+$ ), В-лимфопения ( $\text{CD19}^+$ ), снижение количества натуральных киллерных клеток ( $\text{CD16}^+/\text{56}^+$ ); дисиммуноглобулинемия на фоне системной воспалительной реакции. В пользу последней говорили данные, полученные при исследовании динамики сывороточных цитокинов.

Установлено, что общим положением для больных ВП с различной степенью тяжести заболевания было начальное повышение в крови уровня воспалительного цитокина IL-2 ( $p < 0,01$ ) и тенденция к увеличению значения TNF-а.

Особенностью тяжелой формы ВП был высокий уровень IL-8 ( $p < 0,05$ ), показатель IL-6 превышал показатель здоровых в десятки раз, а значение лимфокина IL-4, напротив, было ниже контрольного значения ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

Рисунок 1. Уровень цитокинов (в пг/мл) в сыворотке крови больных внебольничной пневмонией (2—3-й день госпитализации)



В процессе иммунологического мониторинга выявлено: сохранение высокого уровня IL-2 в обеих подгруппах с дальнейшим нарастанием при тяжелых формах ВП, увеличение значения IL-4 в подгруппе с легкой и среднетяжелой формой заболевания и продолжающееся снижение уровня этого цитокина при тяжелом течении заболевания ( $p < 0,001$ ). В 1-й подгруппе отмечалось одновременное снижение уровней IL-6, IL-8, TNF-а, в то время как во 2-й подгруппе (тяжелая степень ВП) значение IL-8 снижалось, IL-6 оставалось высоким, а содержание TNF-а достоверно нарастало ( $p < 0,01$ ).

Изменения уровней цитокинов, характерные для той или иной степени тяжести, соответствовали также и объему поражения легочной ткани. Так, показатель IL-8 был в 1,9 раза выше при сегментарном и в 2,7 раза при долевым поражении, чем при очаговом, тогда как уровень



в определенной степени противовоспалительного цитокина IL-4 достоверно снижался пропорционально объему легочной инфильтрации.

По нашему мнению, высокие значения содержания интерлейкинов в сыворотке крови больных ВП с различной степенью тяжести следует рассматривать как безусловный показатель системной воспалительной реакции, клинически проявляющейся более значительным поражением легочной ткани. В пользу этого вывода свидетельствуют равноценная активация и закономерная динамика оппозиционных цитокинов у больных с легким и среднетяжелым течением ВП и выраженный дисбаланс цитокинового профиля у больных с тяжелым течением заболевания.

Данные взаимоотношения, проявившиеся при тяжелых формах заболевания, подтверждают превалирование провоспалительной функции цитокинов. Это не является характерным для обычного течения воспалительного процесса, что не исключает дисбаланса взаимосвязей между компонентами иммунной системы и формирование неполноценного иммунного ответа.

### ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ВП ПОЛИОКСИДОНИЕМ

Как показали результаты первого этапа исследования, спектр иммунопатологических реакций у больных ВП с тяжелым течением характеризуется нарушением способности клеток к фагоцитозу, снижением резерва микробицидности, депрессией Т-лимфоцитов и нарушением субпопуляционного состава, выраженным дисбалансом в системе цитокинов, признаками активации антиэндотоксиновой защиты – комплексом факторов, приводящих к развитию оксидантного стресса, повреждению иммунокомпетентных клеток и легочной ткани. Вышеуказанное обусловило актуальность поиска иммуномодуляторов с жесткими механизмами иммунонаправленного действия.

К таким препаратам с комплексным центробежным влиянием, начинающимся с активации моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилов и натуральных киллеров, в дальнейшем последовательно нормализующим иммунный ответ, относится Полиоксидоний [25, 26].

Исходя из результатов первых этапов исследования, особенно значимыми, по нашему мне-

нию, являются адъювантные, антиоксидантные и детоксицирующие свойства препарата, известные из литературы, что и послужило основанием для включения Полиоксидония в комплекс базисной антибактериальной терапии в ранние сроки ВП [27].

Показаниями для проведения иммунокоррекции явились также: отсутствие, по данным мониторинга, адекватного иммунного ответа, клинико-иммунологического параллелизма, резистентность к базисной терапии и, как следствие, формирование тяжелых и осложненных форм заболевания. Из 105 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ВП, согласно этим критериям, было выделено 45 пациентов (с тяжелой формой пневмонии).

Данная группа была разделена на две подгруппы: основная, в комплекс лечения которой был включен Полиоксидоний (25 пациентов), и подгруппа сравнения (20 больных), где проводилась стандартная терапия.

*Полиоксидоний назначался с 3–4-го дня пребывания пациента в стационаре в дозе 6 мг внутримышечно один раз в сутки, через день № 5 (в реанимационном отделении – в той же дозе ежедневно) [28]. В ходе лечения аллергических реакций на препарат или его побочных эффектов не наблюдалось.*

Иммунологическое обследование больных обеих подгрупп по окончании курса терапии установило однонаправленные изменения, характеризующиеся нормализацией показателей естественной резистентности, более выраженные на фоне применения Полиоксидония (основная подгруппа). Статистически значимо ( $p < 0,05$ ) увеличились показатели фагоцитоза, содержание натуральных киллеров ( $p < 0,01$ ), по результатам НСТ-теста отмечалась нормализация функциональных показателей фагоцитов. Однако при этом не отмечено достоверных изменений в системе комплемента.

Наряду с перечисленными эффектами, установленными в ходе исследования, существенным результатом комплексной терапии больных с включением Полиоксидония, по нашему мнению, явилось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение относительного показателя общих Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), хелперов-индукторов ( $CD4^+$ ) в основной подгруппе в сравнении

**Таблица. Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии на фоне комплексной терапии с включением Полиоксидония**

Показатели	Здоровые (n = 20)	Основная подгруппа (n = 25)		Подгруппа сравнения (n = 20)	
		до лечения	через 10 дней	до лечения	через 10 дней
CD3 <sup>+</sup> , %	71,23 ± 1,18	48,47 ± 2,43#	73,16 ± 2,43*	48,70 ± 2,65#	61,47 ± 3,09#
CD4 <sup>+</sup> , %	45,52 ± 0,61	31,56 ± 1,30#	45,56 ± 1,30*	31,29 ± 1,78#	41,29 ± 1,82#
CD8 <sup>+</sup> , %	24,21 ± 0,55	17,44 ± 0,03#	25,44 ± 0,03*	17,50 ± 1,92#	20,01 ± 0,92#
Индекс CD 4/ CD 8	2,03 ± 0,1	1,20 ± 0,13#	1,80 ± 0,13*	1,19 ± 0,13#	1,49 ± 0,13#
CD19 <sup>+</sup> , %	12,55 ± 0,36	10,80 ± 0,13#	11,55 ± 0,36	9,75 ± 0,26#	10,98 ± 2,13
IgG, (г/л)	12,50 ± 0,68	9,20 ± 0,05#	13,0 ± 1,30	8,90 ± 0,08#	9,98 ± 1,09
IgA, (г/л)	2,88 ± 0,31	2,40 ± 0,42	3,88 ± 0,50*	2,90 ± 0,80	2,30 ± 0,07
IgM, (г/л)	1,85 ± 0,88	3,15 ± 0,63	1,88 ± 0,50	2,86 ± 0,43	1,54 ± 0,11
ЦИК, у.е.	31,8 ± 3,30	89,40 ± 15,43##	58,09 ± 6,03#	97,40 ± 15,43##	67,40 ± 15,43#

\* p < 0,05 – различие между подгруппами статистически значимы. – # p < 0,05 – различие со здоровыми.

с подгруппой сравнения. У трех больных (12%) в основной подгруппе не отмечено положительной клинико-иммунологической динамики на фоне применения препарата.

Следует отметить, что у большинства больных ВП тяжелой степени, получавших стандартную терапию, без иммунокоррекции сохранялись нарушения Т-лимфоцитарного звена.

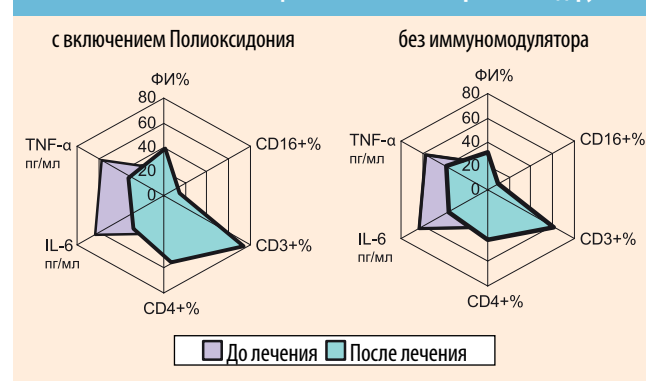
Одним из патогенетически значимых моментов в формировании осложнений при пневмонии является подавление гуморальных факторов защиты (В-лимфопения, снижение иммуноглобулинов М, G), поэтому нормализация уровня CD19<sup>+</sup> стала положительным эффектом терапии, хотя достоверных различий в подгруппах по этим показателям не отмечалось (табл.).

В целом комплексная базисная терапия больных ВП оказала определенное влияние на восстановление содержания иммуноглобулинов: уровень IgG повысился в обеих подгруппах без достоверных различий между ними (p > 0,05); подобная динамика наблюдалась и в значениях IgM, однако на фоне применения Полиоксидония уровень IgA стал достоверно выше, чем в подгруппе сравнения (p < 0,05).

Неизвестным ранее эффектом действия Полиоксидония, выявленным в процессе иммунологического мониторинга больных пневмонией, явилось положительное влияние препарата на динамику провоспалительных цитокинов. На фоне применения препарата отмечалось статистически значимое снижение уровня цитокинов (p < 0,01): сывороточного IL-8, IL-6, TNF-α,

хотя указанные показатели оставались выше, чем у здоровых лиц. Наблюдалась тенденция к нормализации IL-4. В то же время у пациентов, получавших стандартную базисную терапию, статистически значимого снижения содержания цитокинов в сыворотке не наблюдалось (рис. 2).

**Рисунок 2. Динамика иммунологических показателей у больных внебольничной пневмонией на фоне комплексной терапии в подгруппах**



Результирующим вектором многостороннего влияния Полиоксидония на иммунный ответ при тяжелом течении болезни явилась положительная клиническая динамика заболевания.

Клиническая оценка эффектов Полиоксидония по субъективным и объективным критериям, таким как кашель, одышка, температурная реакция, продолжительность и выраженность интоксикации, динамика лабораторных и рентгенологических показателей, изменения функциональных показателей дыхательной системы, показала, что у пациентов основной подгруппы отмечалось более раннее (2,3 ± 0,2 дня, p < 0,05)

нивелирование кашля, прекращение выделения мокроты ( $2,4 \pm 0,1$  дня,  $p < 0,05$ ); нормализация частоты дыхания (ЧД) (на  $1,3 \pm 0,1$ ,  $p < 0,05$ ), температуры тела ( $1,2 \pm 0,5$  дня,  $p < 0,05$ ). В основной подгруппе положительная рентгенологическая динамика на 16-й день лечения наблюдалась у 92% больных, тогда как в группе сравнения только в 75% случаев. Существенного влияния препарата на показатели функции внешнего дыхания не выявлено.

**Таким образом, включение Полиоксидония в комплексную терапию больных с тяжелой формой ВП сопровождалось положительной клинической динамикой в виде более быстрого купирования общевоспалительного и интоксикационного синдромов, уменьшения признаков поражения легочной ткани, положительной лабораторной и рентгенологической динамикой.**

Динамическое наблюдение реконвалесцентов (через 3 мес.) показало, что рациональная иммуномодулирующая терапия является безопасной и обеспечивает полное восстановление больных, в том числе и нормализацию иммунного статуса.

## Выводы

Иммуномодулирующая терапия внебольничной пневмонии является обоснованной у больных с тяжелой формой заболевания и должна проводиться по показаниям под контролем клинико-иммунологического мониторинга иммунокорректорами направленного действия.

Применение азоксимера бромид (Полиоксидоний) является эффективным и безопасным средством коррекции иммунных нарушений при назначении по соответствующей схеме в комплексе с антибактериальными препаратами.

Наличие дезинтоксикационного действия у азоксимера бромид статистически значимо уменьшает длительность интоксикационного периода при тяжелой пневмонии и облегчает течение этого заболевания.

При применении Полиоксидония наблюдается более ранняя положительная динамика клинических симптомов, а также положительная рентгенологическая динамика у 92% пациентов, что позволяет сделать вывод о повышении эффективности лечения тяжелой пневмонии при включении Полиоксидония в состав комплексной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.who.int/medicentre/factsheets/fs310/en/index.htm> Accessed Feb 26, 2014.
2. <http://www.rosminzdrav.ru/8029-statisticheskaya-informasiya-2012> Accessed Feb 26, 2014.
3. Мухина М.А., Галева Ж.А. Принципы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии. Фарматека, 2006. 16: 60-65.
4. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Тяжелая внебольничная пневмония. Русский медицинский журнал, 2001. 5: 177-181.
5. Сильвестров В.П. Принципы восстановительного лечения больных с острой пневмонией. Терапевтический архив, 2005. 8: 43-48.
6. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Трудная пневмония. М., 2010.
7. Караулов А.В. Иммунология внебольничных пневмоний. Пневмония. Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Н.Е. Чернеховской. М.: Экономика и информатика, 2002: 67-93.
8. Рачина С.Л., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2009. 1: 66-78.
9. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF. Update of Practice Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin. Infect. Dis., 2003. 37: 1405-1433.
10. Трунов А.Н., Трунова Л.А. Принципы иммунореабилитации при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызываемых условно-патогенной микрофлорой. Int. J. Immunorehabil., 2000. 1: 186-194.
11. Новиков Ю.К. Этиология, степень тяжести и лечение внебольничной пневмонии. Русский медицинский журнал, 2004. 7: 537-543.
12. Осипов М.Ю. Клинико-иммунологические особенности, микробиоценоз бронхов и кишечника при затяжной и осложненной внебольничной пневмонии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2007.
13. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др. М.: Российское респираторное общество, 2014: 82.
14. Зубков М.Н., Стецюк О.У., Козлов Р.С. и др. Этиология и микробиологическая диагностика внебольничных пневмоний. Пневмония. Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Н.Е. Чернеховской. М., 2002: 9-48.
15. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Лабра, 2009.
16. Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Кондрашова Н.М. и др. Определение функциональной активности лейкоцитов периферической крови в качестве показателя неспецифической защиты организма: Методические рекомендации. Владивосток: ППК, 2005.
17. Кишкун А.А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике. М.: Медицинское информационное агентство, 2009.
18. Череев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий. Клиническая лабораторная диагностика, 1999. 6: 25-32.
19. Байрамгулов Ф.А., Булгакова А.Д., Бикметова Н.Р., Куреленкова М.Е. Опыт применения проточной цитометрии в практике работы клинико-диагностической лаборатории. Актуальные вопросы повышения квалификации врачей и провизоров. Новые технологии в медицине: Материалы регион. науч.-практич. конф. Уфа, 2001.
20. Рябичева Т.Г., Вараксин Н.А., Тимофеева Н.В., Рукавишников М.Ю. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа. Новости: Вектор-Бест, 2004, 34: 7-14.
21. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. СПб.: Питер, 2003.
22. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
23. Зубков М.Н., Стецюк О.У., Козлов Р.С. и др. Этиология и микробиологическая диагностика внебольничных пневмоний. Пневмония. Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Н.Е. Чернеховской. М., 2002: 9-48.
24. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск: Смоленская государственная медицинская академия, 2005.
25. Ярилин А.А. Контактные межклеточные взаимодействия при иммунном ответе. Медицинская иммунология, 1999. 1(1-2): 37-46.
26. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. Иммунология, 2003. 4: 196-203.
27. Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Бикметова Н.Р. Клинико-иммунологическая эффективность иммунофана и полиоксидония в комплексной терапии внебольничной пневмонии. Медицинская иммунология, 2009. 11, 1: 57-62.
28. Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М. Способ комплексной терапии внебольничной пневмонии: Патент РФ 2375060: Бюллетень изобретений Роспатента. 2009: 34.



# ЗАВЕДИ ИММУНИТЕТ

Полиоксидоний® достигает максимальной концентрации в плазме крови  
**В ТЕЧЕНИЕ ТРЁХ ЧАСОВ**

При хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях без активации иммунной защиты невозможно добиться удовлетворительных результатов лечения.

Полиоксидоний® — иммуномодулятор с выраженным детоксицирующим и противовоспалительным действием для эффективной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний любой этиологии. Полиоксидоний® облегчает острую фазу инфекции, восстанавливает иммунитет и прерывает дальнейшую хронизацию инфекционного процесса.



ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ: **8 (495) 410 6634**

[polyoxidonium.ru](http://polyoxidonium.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ