

К. А. Гончаров

ПРИМЕНЕНИЕ ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

УО «Бе

Негоспитальная пневмония (НП) – относится к группе острых неспецифических инфекционных заболеваний и характеризуется поражением нижнего отдела дыхательных путей с вовлечением в воспалительный процесс альвеол.

Ключевые слова: индуктор интерферона, негоспитальная пневмония

К.А. Goncharov

USE OF THE INDUCTOR OF INTERFERON IN COMPLEX TREATMENT OF NOT HOSPITAL PNEUMONIA AT THE MILITARY PERSONNEL

The results of examination and treatment of 100 patients with no severe community acquired pneumonia. Particular attention is paid to the results of treatment with interferon inducer Tilorone (Lavomax). Analysis of the results of the study confirm, that the use of the drug Lavomax in the treatment of patients with community acquired pneumonia of viral etiology can reduce the term manifestations of intoxication syndrome.

Key words: community acquired pneumonia, viral pneumonia, tiloron.

Диагноз НП считается правомочным при наличии у больного рентгенологически подтвержденной инфильтрации легочной ткани, а также при наличии ряда клинических признаков: острое начало заболевания, как правило сопровождающееся повышением температурой тела, кашель с выделением мокроты, физикальные признаки, лейкоцитоз и / или палочкоядерный сдвиг (более 10%) [1].

НП ежегодно развивается у 1,5% населения мира, в развитых странах заболеваемость составляет от 3,6 до 16 на 1000 человек [10,15]. В США ежегодно диагностируется около 3-4 млн. больных НП, из которых около 20-40% госпитализируют, а 50-80% пациентов лечат амбулаторно. Летальность составляет 1-5% [15, 16].

Большое значение в развитии пневмонии играют вирусы, особенно в период эпидемий гриппа, доля которых может составлять от 8,6 до 35% [6,11]. Более 800 лет со времени первого исторически зафиксированной эпидемии гриппа (1173 г.), до второй половины XIX века, ученые не относили его к контагиозным заболеваниям. Только в 1931-1933 гг английские ученые Шоуп, Смит, Эндрюс и Лейдлоу выделили вирус, который мы сегодня считаем возбудителем гриппа. Первая пандемия века, так называемая «испанка» (1918-1919), была вызвана вирусом серотипа H1N1, вторая - Азиатского гриппа, вирусом H2N2, третья - Гонконгского гриппа (1968) - вирусом H3N3; последняя четвертая, Российского гриппа (1977) - вновь вирусом H1N1 [10].

С целью профилактики профилактики сезонных острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и гриппа, на современном этапе используют вакцинацию, противовирусные препараты и интерфероны, иммуномодуляторы и индукторы интерферона [3, 6, 12, 18]. Известно, что респираторные инфекции, в том числе и грипп, имеют чрезвычайную распространенность.

На фоне пандемии гриппа, в том числе типа А/ H1N1, и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), особую актуальность приобрела проблема изучения особенностей течения, появления возможных осложнений, разработки алгоритмов диагностики и лечения больных вирусной (вирусно-бактериальной) пневмонией. Доля пациентов с НП составляет от 5 до 9% от числа всех больных

ОРЗ [10, 16, 19]. Данные литературы свидетельствуют о наличии иммунной дисфункции у больных с НП, что может быть основанием для применения иммуномодуляторов в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий. Кроме того, у части больных НП в фазе реконвалесценции сохраняются нарушения иммунобиологических процессов. Поэтому для активации иммунных механизмов в комплексной терапии включают неспецифическую иммунотерапию, так как снижение иммунологической реактивности является фактором риска затяжного и тяжелого течения заболевания [7-9, 13].

Одним из таких подходов является использование тилорона - синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона, который стимулирует образование в организме интерферонов (альфа-, бета-, гамма-) клетками кишечника и печени, Т-лимфоцитами и гранулоцитами, повышает продукцию Ig M, Ig A, Ig G. Препарат нормализует соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры, стимулирует гуморальный иммунитет, активизирует стволовые клетки костного мозга, усиливает продукцию антител. Быстро всасывается, легко проникает в ткани и биологической жидкости организма. Выводится почками в неизменном виде (99%) в течение 24 ч [7].

Цель исследования - изучение эффективности тилорона - иммуномодулятора с противовирусным эффектом при лечении больных НП.

Материалы и методы исследования

Обследовано 100 больных с не тяжелым течением НП которые проходили стационарное лечение в военных госпиталях. В исследование включали пациентов - мужчин молодого возраста из организованных коллективов - военнослужащих Вооруженных Сил Украины, без сопутствующих соматических заболеваний. Условиями включения в исследование были: согласие пациента, отсутствие у пациентов признаков тяжелого течения пневмонии. Антибактериальную терапию всем больным проводили цефалоспорином III поколения цефтриаксоном в дозе 1,0 -2,0 г 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно в сочетании с азитромицином в дозе 0,5 г 1 раз в сутки 3 дня. В зависимости от назначенной терапии больные были разделены на две группы: 1-я - включала 50 боль-

ных, которым дополнительно антибактериальную терапию сочетали с иммуномодулирующим и противовирусным препаратом тилорон (Лавомакс, ОАО «Нижфарм», Россия). Тилорон назначали соответственно схемы лечения гриппа и других ОРВИ в дозе 125 мг (1 таблетка) в первые 2 суток, затем в дозе 125 мг через 48 ч, на курс лечения 750 мг (6 таблеток). В состав 2 группы вошли 50 пациентов, не получавших тилорон.

Всем больным проводили комплексное обследование - общеклиническое, лабораторное, функциональное, рентгенологическое (в двух проекциях) и инструментальное. Оценивали особенности клинического течения, наличие аллергических реакций, результаты лабораторных (в т.ч. микробиологических и вирусологических) и инструментальных методов исследования, частоту и сроки возникновения осложнений заболевания. В период от 1 до 36 ч с момента госпитализации у 75 больных, осуществляли забор материала - смыва с носоротоглотки, с последующим замораживанием при температуре -18°C и отправкой, с соблюдением принципов «холодовой цепочки», для проведения вирусологического исследования возможных возбудителей НП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [4]. У 25 больных проводили иммунохроматографические экспресс-исследования с помощью тест-систем CITO-TEST INFLUENZA AB и CITO RSV-Adeno BLISTER TEST (CerTest Biotec. SL, Испания). Статистическая обработка полученных результатов выполняли с помощью пакета «MS Excel».

Результаты и обсуждение

Подавляющее большинство больных были госпитализированы в ранние сроки от начала заболевания (до 2-х суток). К моменту госпитализации $58,0 \pm 7,0\%$ пациентов 1 группы и $56,0 \pm 7,0\%$ 2 группы получали ранее назначенную симптоматическую терапию (противовоспалительные препараты, анальгетики) по поводу ОРЗ. У всех больных был манифестный характер начала заболевания, у 48,0% пациентов обеих групп наблюдали фебрильную лихорадку в первые сутки. Общеинтоксикационный синдром отмечали практически у всех пациентов, однако проявления симптомокомплекса поражения дыхательных путей при первичном обследовании обнаруживали не всегда: влажные хрипы имели место у $48,0 \pm 7,1\%$ случаев 1-й группы и у $46,0 \pm 7,0\%$ - 2-й, крепитация - у $42,0 \pm 7,0\%$ в 1 и 2 группах, бронхиальное дыхание - у $10,0 \pm 4,2\%$ 1 группы и у $12,0 \pm 4,6\%$ - 2 группы. Сухой кашель отмечен у $34,0 \pm 6,7\%$ пациентов 1 группы и у $36,0 \pm 6,8\%$ - 2, кашель с отхождением мокроты - у $58,0 \pm 7,0\%$ 1 группы и у $56,0 \pm 7,0\%$ - 2. Проявления ОРВИ (насморк, боли в горле, головная боль, слабость, миалгия), в той или иной степени, были у всех обследованных.

В общеклинических анализах крови обращало внимание наличие лейкоцитоза у $60,0 \pm 6,4\%$ больных 1 группы и у $54,0 \pm 6,3\%$ - 2, в том числе с количеством лейкоцитов более $15 \times 10^9 / \text{л}$ - у $20,0 \pm 4,6\%$ больных 1 группы (максимально - $45,3 \times 10^9 / \text{л}$) и у $12,0 \pm 3,1\%$ больных 2 группы (максимально - $32,0 \times 10^9 / \text{л}$). Палочкоядерный сдвиг формулы крови наблюдали у $40,0 \pm 7,0\%$ больных 1 группы (максимально - 46%) и у $38,0 \pm 6,7\%$ - 2 группы (максимально - 36%).

По данным рентгенологического обследования легких инфильтративные изменения были мелкоочагового характера и определялись в пределах 2-х, 3-х сегментов, преимущественно нижней доли. Двустороннюю локали-

зацию обнаружили у $22,0 \pm 4,7\%$ больных 1 группы и у $24,0 \pm 4,9\%$ - 2 группы.

По данным проведенного вирусологического исследования у 56,0% больных обеих групп результаты идентификации были положительными (табл.1).

Таблица 1. Результаты вирусологического исследования.

Возбудитель	Всего	1 группа	2 группа
Методом ПЦР			
Adenovirus	2	-	2
Coronavirus 229E	3	1	2
Influenza A virus, subtype H1N1(swine)	16	4	12
Parainfluenza virus 1	6	2	4
Parainfluenza virus 2	6	4	2
Parainfluenza virus 3	6	3	3
Respiratory syncytial virus B	2	-	2
Rhino virus A/B	3	1	2
Методом иммуно-хроматографического экспресс-исследования			
Adenovirus	5	3	2
Influenza A virus	3	1	2
Influenza virus	2	1	1
Respiratory syncytial virus	2	1	1

Доминирующим по частоте выявления был вирус Influenza A - 19% пациентов, из них субтип H1N1 (swine) - 16%. Достаточно равномерно выявляли вирусы Parainfluenza с 1-го по 3-й тип - 18,0% больных, Adenovirus - 7%, Respiratory syncytial virus - 4,0%, Coronavirus 229E и Rhinovirus A / B - 3,0%. У 10,0% больных обнаружили комбинацию вирусов, в отдельных случаях до 4 сразу.

Средняя длительность антибактериальной терапии составила в 1 группе - $9,3 \pm 0,5$ суток, во 2-й - $10,6 \pm 0,6$ суток. Включение в стандартную схему терапии НП иммуномодулятора с противовирусным эффектом тилорона, обусловило сокращение продолжительности интоксикационного синдрома, ускорение улучшения общего состояния. Выявлено уменьшение срока объективных проявлений заболевания (физикальные, лабораторные, рентгенологические данные) и уменьшение срока пребывания больных в стационаре на $12,6\%$ - с $15,0 \pm 0,8$ до $13,2 \pm 0,7$ суток.

Таблица 2. Результаты клинической симптоматики у больных НП

Проявления заболевания и ассоциированных состояний	Средний день исчезновения/нормализации у больных 1-й группы	Средний день исчезновения/нормализации у больных 2-й группы
Головная боль	$3,1 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,7$
Боль в горле	$5,6 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,9$
Насморк	$4,7 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,8$
Кашель	$8,1 \pm 1,2$	$9,2 \pm 1,3$
Хрипы при аускультации	$7,9 \pm 1,1$	$8,3 \pm 1,2$
Лихорадка	$2,8 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,6$
Сроки пребывания в стационаре	$13,2 \pm 0,7$	$15,0 \pm 0,8$

В ходе проведенного исследования отмечена хорошая переносимость препарата. Завершили полный курс лечения тилороном 47 больных 1 группы, двое больных по собственному желанию отказались от приема препарата на 6-8 сутки от начала лечения, одному больному тилорон отменен в связи с появлением на 7-е сутки, на фоне приема других лекарственных средств, мелкоточечной сыпи на коже туловища и конечностей.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о весомой роли вирусных возбудителей в развитии НП.

2. Результаты вирусологической диагностики, в том числе с применением «быстрых тестов», позволяют назначать соответствующую противовирусную, интерфероно- и индукторную терапию.

3. Тилорон можно рекомендовать для применения как безопасный и эффективный препарат, облегчающий проявления заболевания и сокращающий сроки пребывания в стационаре больных НП.

Литература

1. Пневмонии у взрослых антибактериальная терапия / Ю. И. Фещенко, А. Я. Дзюблик, Г. Б. Капитан // *Doctor*. – 2004. – № 2. – С.17-21.

2. Пневмонии. Диагностика, лечение, геронтологические аспекты / Л. И. Дворецкий // *Рус. мед. журнал*. – 1996. – Т. 4. – № 11. – С. 684-94.

3. Использование CITO TEST Influenza A+B в вирусологической практике для диагностики гриппа / И. В. Дзюблик, С. Г. Вороненко, А. П. Мироненко // *Лабораторная диагностика*. – 2007. – № 3 (41). – С.39.

4. Динамика показателей клеточного иммунитета у больных острыми респираторными инфекциями под воздействием разных методов лечения / В. Д. Москалюк, М. А. Андрейчин // *Буковинский медицинский вестник*. – 2006. – Т.10, №3. – С. 57-59.

5. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний / В. И. Покровский, С. В. Прозоровский, В. В. Малеев и др. – М.: Медицина, 1995. – С. 272.

6. Клинико-фармакологические аспекты ранней терапии гриппа и других ОРВИ / А. А. Руденко, С. Г. Бурчинский // *Журн. практ. врача*. – 2001. – № 4. – С. 39-41.

7. Иммуномодуляторы в общеврачебной практике / Т. Б. Сенцова // *Consilium medicum*. – 2006. – Т. 8. – № 10. – С. 25-30.

8. Принципы восстановительного лечения больных острой пневмонией / В. П. Сильвестров // *Тер. архив*. – 2005. – № 8. – С. 43-48. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление*. – 2004. – № 3(2). – С. 16-22.

9. Страчунский, Л. С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей / Л. С. Страчунский, Р.С. Козлов. – М.: Премьер МТ, Наш город, 2007. – С. 186.

10. Грипп: эпидемиология заблуждений / М. В. Супотницкий // *Мед. вестник*. – 2005. – № 28 (335). – С. 20.

11. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р.М. Хайтов, Б. В. Пинегин // *Иммунология*. – 2000. – № 5. – С. 4-7.

12. Христолюбова, Е. И. Анализ смертельных исходов внебольничных пневмоний // *Пульмонология*. – 2002. – № 2. – С. 68-74.

13. Чучалин, А. Г., Синопальников А. И., Яковлев С. В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей // *Инфекции и антимикробная терапия*. – 2003. – Т. 5, №4. – С. 99–117.

14. Чучалин, А. Г. Пневмония / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Н. Е. Чернеховская // *М. Чучалин А. Г., Медицина*. – 2002. – С. 24

15. *Antibiotic treatment of adults with chest infection in general practice* // *Drug & Therapeutics Bulletin* – 1998. – Vol. 36 (9). – P. 68-72.

16. *Incidence of community acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland* / Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. // *Am. J. Epid.* – 1993. – Vol. 137(9). – P.977-88.

17. *Treatment and prevention of respiratory virus infection* / Kneyber M, Moll H, de Groot R // *Eur. J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 159, № 6. – P.399-411.

18. *Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract in the community* / Macfarlane J, Holmes W, Gard P et al. // *Thorax*. – 2001. – Vol. 56 (2). – P. 109-114.

19. *Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community acquired pneumonia in adults* / Marcos MA, Jimenes de Anta MT, de la Bellacasa JR, Gonzales J, Martinez E, Garcia E, Mensa J, de Roux A, Torres A // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21– P. 14.