

© И.В. ЗАРУБИНА, А.В. БОЛЕХАН, П.Д. ШАБАНОВ; 2006

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ; Лебедева ул., 6,
Санкт-Петербург, 194044

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПНЕВМОНИЙ

Резюме

В обзоре, посвященном патогенезу пневмоний, рассматриваются подходы к лекарственному лечению заболевания, основанные на использовании препаратов метаболического типа действия (антигипоксантов) и иммуномодуляторов. Зарубина И.В., Болехан А.В., Шабанов П.Д. Патогенетические механизмы и пути фармакологической коррекции пневмоний. // Психофармакол. биол. наркол. — 2006. — Т. 6, № 1–2. — С. 1130–1138

Ключевые слова

пневмония; лечение;
иммуномодуляторы;
антигипоксанты

Пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных, преимущественно бактериальных заболеваний, характеризующихся поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [18]. Проблема пневмонии актуальна и состоит из целого ряда эпидемиологических, клинических, фармакологических и социальных аспектов. Несмотря на значительные результаты в изучении патогенеза инфекционного процесса при пневмонии, количество больных с тяжелым течением болезни и их смертность возрастает. Так, в США внебольничной пневмонией ежегодно болеют 4 млн взрослых, в России 2 млн человек [46, 51]. В Украине среди впервые зарегистрированных заболеваний 36 % составляют болезни органов дыхания, среди которых пневмония составляет 4,3–4,7 случая на тыс. населения [37]. Смертность от внебольничных пневмоний в России составляет 5 %, но среди требующих госпитализации пациентов достигает до 21,9 % [24].

Современная классификация пневмоний учитывает условия, в которых развивалось заболевание, особенности инфицирования легочной ткани и состояние иммунологической реактивности организма больного. Практически значимым является разделение пневмоний на внебольничные и нозокомиальные (внутрибольничные). Однако сохраняется подразделение пневмоний по этиологическому принципу [23]. Этиологическая структура пневмоний по данным разных авторов в разные годы значительно отличается, что обусловлено особенностями выделения возбудителей из мокроты и ее микробиологического исследования. В связи с этим в 30–50 % случаев этиологическую верификацию пневмонии осуществить не удастся [30]. Следует отметить, что в этиологии пневмоний возрастает удельный вес атипичных возбудителей: хламидии, микоплазмы, вирус геморрагической пневмонии, коронаровирус «атипичной пневмонии» — тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS).

При поиске новых возможностей патогенетической терапии пневмонии важное значение отводится изучению существенных звеньев ее патогенеза. Выделяют четыре основных патогенетических механизма развития пневмоний:

- аспирация секрета носоглотки;
- вдыхание аэрозоля с микроорганизма;

- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции;
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов.

Основной патогенетический путь развития пневмоний — это аспирация секрета носоглотки, другие возможности инфицирования респираторных отделов легких наблюдаются редко.

Патогенетическими механизмами, участвующими в легочном воспалении и приводящими к развитию вторичного иммунодефицита, являются:

- развитие инфекционного процесса;
- нарушение проходимости сегментарного бронха в очаге поражения;
- экссудация, миграция гранулоцитов в очаг воспаления;
- нарушение микроциркуляции в очаге поражения;
- нарушение в системе гуморального и клеточного иммунитета;
- кислородная недостаточность.

Попытки выделить какой-то один ведущий механизм развития острой пневмонии не увенчались успехом [43, 45]. Однако специфические различия, обусловленные этиологическим фактором, на клеточном уровне теряют свою специфику вследствие общности механизмов клеточных повреждений. Таким универсальным процессом при острых бронхолегочных заболеваниях является нарушение кислородного режима. Гипоксия как одно из ведущих патогенетических звеньев острых бронхолегочных заболеваний имеет эндогенную природу и может быть респираторной, циркуляторной либо тканевой [20].

Для инфекционного поражения легких наиболее характерна комбинированная гипоксия, обусловленная нарушением функционирования целого ряда звеньев системы обеспечения организма кислородом. Респираторный компонент гипоксии развивается вследствие ухудшения условий газообмена в воспаленных легких при нарушении вентиляционно-перфузионных отношений, изменении диффузии газов через альвеоло-капиллярную мембрану, рестрикции [9]. Респираторная функция легких в меньшей степени зависит от качества вентиляции, диффузии, перфузии, чем от оптимального их соотношения [57]. Особое значение придается соотношению между альвеолярной вентиляцией и перфузией. Констрикция малых пульмональных артерий возникает в ответ на гипоксию. Если альвеолярная гипоксия, регулируя соотношение между вентиляцией и перфузией, несет приспособительное значение, то общая гипоксия ведет к повышению давления в легочной артерии. Границы перехода между локальным уменьшением перфузии и повышением давления в легочной

артерии достаточно расплывчаты и зависят от размера пораженного легочного ареала. Нарушение нормального функционирования защитного механизма гипоксической пульмональной вазоконстрикции с последующим выраженным нарушением газообмена возможно уже при умеренной степени воспалительного поражения легких.

С другой стороны, при распространенных воспалительных заболеваниях легких в условиях гипоксии и воздействия эндотоксинов наблюдается уменьшение реактивности сосудистого русла, вследствие чего невентилируемые участки легких продолжают неизменно перфузироваться. Кровь из ателектазированных легочных участков смешивается с кровью из хорошо вентилируемых ареалов, что приводит к развитию гипоксемии.

Диффузионные нарушения наиболее выражены при интерстициальном характере воспалительного процесса, что чаще имеет место при вирусных и микоплазменных пневмониях. В этом случае затруднение процесса диффузии кислорода развивается вследствие расширения пространства между альвеолоцитами и капиллярной мембраной.

Циркуляторный компонент гипоксии проявляется в условиях развития сердечно-сосудистой недостаточности и расстройств микроциркуляции, что характерно для среднетяжелого и тяжелого течения острой пневмонии. Циркуляторная недостаточность и развивающаяся вследствие этого циркуляторная гипоксия могут быть следствием высвобождения эндотоксинов при массивной гибели возбудителя заболевания на фоне действия химиотерапевтических средств [35].

В условиях дыхательной недостаточности, манифестирующейся при различных формах бронхолегочных воспалений, значительно интенсифицируется работа дыхательных мышц. На фоне уменьшения эластических свойств легких это обуславливает необходимость увеличения мощности сокращения дыхательных мышц и предъявляет повышенные требования к системе энергообеспечения деятельности дыхательной мускулатуры во избежание развития их утомления вследствие клеточного энергодефицита.

И наконец, при острых бронхолегочных заболеваниях может развиваться тканевая гипоксия.

Кислородная недостаточность оказывает дезорганизующее действие на все виды обмена веществ, что приводит к нарушению функционального состояния жизненно важных органов и систем. Однако во всех органах проявляется стереотипный неспецифический характер перестройки метаболизма, основу которого составляет экономная утилизация кислорода клетками, снижение интенсивности окислительно-

го фосфорилирования и торможение биосинтеза метаболитов пластического обмена [11]. Подобные метаболические изменения способствуют рациональному расходованию энергетических ресурсов, которые быстро истощаются при кислородном и субстратном голодании, вызванном гипоксией.

Важным аспектом изучения патогенеза различных нозологических форм бронхолегочных заболеваний является исследование характера расстройств в системе поддержания иммунного гомеостаза. Пневмония нередко протекает на фоне нарушенного иммунного гомеостаза, когда заболевание развивается после ангины, острого фарингита, бронхита, затяжных острых респираторных инфекций и других причин [16]. Вторичный (приобретенный) иммунодефицит — это клинко-иммунологический синдром, развившийся на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы, характеризующийся устойчивым снижением количественных и функциональных показателей специфических и/или неспецифических факторов иммунорезистентности и являющийся зоной риска развития хронических инфекционных заболеваний, аутоиммунной патологии, аллергических болезней и опухолей роста [10]. Развитию вторичного иммунодефицита при пневмониях также способствует применяемая иммуносупрессивная терапия. Кроме того, заболевания бронхолегочного аппарата сами приводят к изменениям иммунного статуса, которые правильнее всего характеризовать как дисбаланс иммунной системы. Однако в литературе чаще оцениваются как проявление иммунодефицитных состояний [25]. Нарушения со стороны иммунной системы могут быть вызваны отрицательным влиянием причинного микроорганизма на состояние защитных сил организма пациента, а также иметь ятрогенное происхождение. Установлено наличие соответствия некоторым типам иммунного ответа определенной клинко-рентгенологической картины. Так, у больных сливной пневмонией в острый период заболевания значительно снижено содержание Т- и В-лимфоцитов, у больных с очаговой инфильтрацией легочной ткани их содержание уменьшается в меньшей степени [38]. У пациентов с высоким содержанием Т-супрессоров наблюдается вялое затяжное разрешение воспалительного процесса в легких при острой пневмонии. Для больных с дефицитом Т-супрессоров характерен аллергический компонент, который нередко проявляется бронхоспастическим синдромом.

Каждый иммунологический тип, кроме клинических вариантов течения заболевания, характеризуется различными функциональными нарушениями. Самым неблагоприятным является вариант с увели-

чением содержания Т-супрессоров, при котором наблюдаются значительные нарушения вентиляционно-перфузионных отношений и гипокинетический тип центральной гемодинамики, что полностью соответствует клиническому течению заболевания.

Состояние иммунного статуса сложным образом взаимосвязано с рядом характеристик процесса легочного воспаления: степенью тяжести пневмонии, вариантом течения и исхода заболевания. Комплекс повреждающих факторов бактериального воспаления с увеличением тяжести пневмонии способен оказывать все более выраженное влияние на механизмы клеточной и гуморальной защиты организма. Легкая форма пневмонии протекает на фоне увеличения относительного количества Т-лимфоцитов и уровня IgM, а для длительно текущей и тяжелой пневмонии характерны высокие значения IgA. Анализ иммунологических данных, полученных при обследовании больных с острым и затяжным течением пневмонии, позволяет установить существенные различия показателей. Затяжные формы очаговой пневмонии характеризуются более выраженными и стойкими иммунологическими дефектами, которые могут сохраняться в отдаленные сроки (до 12–16 месяцев) после перенесенного заболевания. При этом в случае развития затяжной пневмонии в ответ на бактериальную инфекцию выявляется более резкое, чем при острой пневмонии, увеличение Т-клеточного звена иммунитета уже на 1–2 неделе болезни, уменьшаются субпопуляции индукторов хелперных клеток, обеспечивающих пролиферацию и дифференцировку фагоцитирующих и антителообразующих клеток. В свою очередь, состояние иммунной системы существенным образом влияет на характер течения острой пневмонии. Тяжелая и длительно текущая пневмония возникает на фоне угнетения систем комплемента, фагоцитоза и функциональной недостаточности клеточного звена иммунитета.

В развитии легочного воспаления особая роль принадлежит системе фагоцитирующих клеток. Состояние нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов во многом определяет возникновение, течение и исход патологического процесса бронхолегочной системы. Особенно актуально это в настоящее время, когда значительно изменился характер иммунного ответа организма пациента при острой пневмонии. Обусловлено это, в первую очередь, широким применением антибактериальных средств при этом заболевании. Абсолютное и относительное количество лейкоцитов и нейтрофилов повышается существенно лишь при средней степени тяжести и тяжелой острой пневмонии. При изучении фагоцитоза выявляется синдром дисфункции, выраженный в уг-

нетении поглотительной и бактерицидной способности нейтрофилов крови. Степень изменения показателей системы комплемента и фагоцитоза зависит от характера процесса, его течения и тяжести, при этом степень снижения показателей фагоцитоза находится в прямой корреляции со степенью тяжести пневмонии [5].

Важную роль в защите органов дыхания играет система местного иммунитета легких. Сами по себе легкие являются иммунокомпетентным органом, в значительной степени определяющим характер иммунологических реакций, протекающих в дыхательной системе. Происходит это во многом благодаря наличию бронхоассоциированной лимфоидной ткани. На поверхности эпителиальных клеток непосредственно в контакте со слизью происходит образование секреторного иммуноглобулина класса А, который связывается с гликопротеидом, синтезируемым железистыми клетками органов дыхания с образованием комплекса белок-гликопротеид, обладающего высокой бактериостатической активностью. Снижение мукоцилиарного клиренса всегда приводит к иммунодефициту в отношении иммуноглобулина класса А.

Характер иммунного ответа у больных в большей степени соответствует клиническому течению заболевания. Сроки нормализации иммунного статуса у больных пневмонией составляют в среднем 3–4 недели [1].

Таким образом, совокупность всех факторов неспецифической резистентности организма и состояние иммунного статуса играют важную роль в формировании, течении и исходах легочного воспалительного процесса.

В последние годы большое внимание уделялось разработке современных стандартов лечения пневмонии [29, 34]. Однако в различных рекомендациях подробно освещены лишь принципы антибактериальной терапии пневмонии [48, 49, 52].

Основными принципами медикаментозного лечения пневмоний являются этиотропная терапия, воздействующая на возбудителей заболевания антибиотиками, патогенетическая терапия, заключающаяся в снятии интоксикации, восстановлении бронхиальной проходимости и резистентности организма, и симптоматические средства.

Этиотропная терапия должна основываться на правильном выборе антибиотика в зависимости от чувствительности к нему возбудителя. Однако когда невозможно установить антибиотикограмму, следует применять бактерицидные антибиотики широкого спектра действия с хорошей диффузией в легочную ткань [47]. Несмотря на наличие в арсенале врача

большого количества современных высокоэффективных антибактериальных средств, пока нет единого мнения относительно тактики лечения пациентов с пневмонией [53, 56].

При легком течении заболевания амбулаторным больным без сопутствующей патологии назначают амоксициллин или амоксициллин/клавуланат. В случае среднетяжелого течения пневмонии у госпитализированных пациентов эффективен ампициллин (в/м или в/в). При тяжелой пневмонии применяют цефтриаксон или цефотаксим с макролидами [58]. Возможна монотерапия новыми фторхинолонами с повышенной антипневмококковой активностью (левофлоксацин, моксифлоксацин), которые не уступают по эффективности стандартной комбинации бета-лактама с макролидом при тяжелой пневмонии [50]. Важным является индивидуальный подбор оптимальной дозы антибиотиков, достаточной и минимально необходимой для подавления возбудителя. С одной стороны, малые дозы антибиотиков создают опасность развития устойчивых штаммов микробов, с другой стороны — применение больших доз ведет к подавлению иммунитета и суперинфекции. Для поддержания необходимой концентрации антибиотика следует соблюдать правильные интервалы между введениями. При необходимости сочетания антибиотиков фармакологический эффект должен быть аддитивным.

В настоящее время стало очевидным, что антибактериальная терапия бронхолегочных заболеваний далеко не всегда обеспечивает успех лечения. Ряд средств этиотропной терапии пневмоний, в частности, пенициллины, макролиды, тетрациклины и нестероидные противовоспалительные средства, обладают иммуносупрессивными свойствами. В этой связи большое значение имеет подавление антибиотиками пролиферации иммунокомпетентных клеток как результат снижения в них содержания ДНК и РНК. Среди побочных явлений антибактериальной пневмонии особого внимания заслуживает бактериолиз, протекающий при высвобождении эндотоксинов, что подавляет иммунную систему. Довольно часто традиционное лечение антибиотиками в комбинации с кортикостероидами и антигистаминными препаратами усугубляет иммунологическую недостаточность, нарушает «колониерезистентность», переводит больных в состояние «компрометированных». Это приводит к назначению новых комбинаций антибактериальных средств, которые часто еще более подавляют и без того ослабленную иммунологическую реактивность [39].

Несмотря на то что разработка средств этиотропной терапии пневмоний сохраняет приоритет-

ное значение, существенные трудности, которые в настоящее время не могут быть преодолены в рамках данного направления, приводят к необходимости пристального изучения ряда важных патогенетических звеньев данного заболевания, а также разработке путей их коррекции [7]. Тем не менее, подобные попытки до настоящего времени остаются недостаточно эффективными по причине влияния основной массы лекарственных средств лишь на отдельные, зачастую второстепенные, либо имеющие подчиненное значение звенья патогенеза пневмонии [31].

Антибиотикотерапия направлена исключительно на эрадикацию возбудителя, но не способна быстро и полностью устранить клинические проявления болезни. Поэтому, несмотря на отсутствие единого мнения относительно целесообразности применения средств с другими (неантимикробными) механизмами действия, большинство врачей при лечении пневмонии использует разнообразные неантибактериальные препараты, такие, как витамины (24 %), антигистаминные (23,4 %) и антиастматические средства (15,7 %), анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (14,9 и 6,2 % соответственно), биогенные стимуляторы (14,8 %) и минеральные добавки (14,1 %)[16].

При тяжелом течении пневмонии с выраженной интоксикацией проводят дезинтоксикационную терапию, которая, кроме того, способствует улучшению микроциркуляции и повышению защитных возможностей организма [3]. Для уменьшения микроциркуляторных нарушений показано применение гепарина, реополиглобулина, антиагрегантов. Больным пневмонией, осложненной инфекционно-токсическим шоком, назначают коллоидные растворы для восполнения циркулирующей жидкости, а в случае их неэффективности назначают допамин. При угрозе абсцедирования рекомендуют антиферментные препараты, например, контрикал 100 000 ед/сут в течение 1–3 суток [44]. Нарушение бронхиальной проходимости при тяжелом течении болезни требует включения в терапию пневмонии бронхолитических средств. С этой целью назначают ингаляции β_2 -адреномиметиков, атровента, беродуала, а также внутривенно капельно 2,4 %-ный раствор эуфиллина по 10 мл на 200–300 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5 %-ного раствора глюкозы [45]. Наблюдаемая активация свободнорадикальных процессов при пневмонии требует применения антиоксидантной терапии. Чаще всего в качестве антиоксидантных корректоров назначают внутрь аскорбиновую кислоту и рутин до 2 г/сут.

Важную роль в лечении больных пневмониями играет назначение средств, нормализующих иммунные механизмы защиты, поскольку развитие вторичного иммунодефицита влечет затяжное течение болезни [55]. Как правило, пневмония протекает на фоне снижения активности НК-клеток, Т-супрессоров, Т-хелперов и фагоцитарной функции нейтрофилов [54].

При бронхолегочной патологии иммунотерапию следует проводить практически во всех случаях острого инфекционного заболевания, сопровождающегося высокой активностью воспалительного процесса и выраженной интоксикацией. Терапевтический эффект от препаратов тем выше, чем раньше от начала заболевания была начата иммунотерапия. По возможности следует начинать лечение не только в первые дни, но даже и в первые часы заболевания, особенно в случаях, когда известна этиология инфекционного процесса. Если положительный терапевтический эффект не был достигнут в первые дни заболевания, то это чаще всего свидетельствует о наличии существенных сдвигов со стороны иммунной системы [27].

В настоящее время иммуностропные препараты принято делить на три большие группы: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты [40]. В комплексной терапии бронхолегочных заболеваний наиболее целесообразным является применение иммуномодуляторов — препаратов, которые действуют только на измененный иммунитет, корректируя показатели иммунной системы [41, 42]. Курсы иммуномодулирующей терапии показаны больным и при затяжном характере острого инфекционного бронхолегочного процесса или вялотекущем обострении хронического.

По происхождению выделяют шесть основных групп иммуномодуляторов: микробные, тимические, костно-мозговые, цитокины, нуклеиновые кислоты и химически чистые. В известной степени эта классификация базируется на основных принципах функционирования иммунной системы [40].

Ниже приведены некоторые общие принципы применения иммуномодуляторов у больных с вторичной иммунологической недостаточностью вследствие пневмонии:

— Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно со средствами этиотропной терапии.

— Основанием для применения иммуномодуляторов, действующих на фагоцитарное звено иммунитета, является клиническая картина. Их можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса.

— При неполном выздоровлении после перенесенной пневмонии иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии.

— Изменения отдельных параметров иммунитета, выявленные при иммунодиагностическом исследовании у практически здорового человека, не обязательно является основанием для назначения иммуномодулирующей терапии.

При выраженном снижении показателей иммунологической реактивности следует использовать иммуностимуляторы или иммуномодуляторы: левамизол, Т-активин, иммуноглобулин, иммудон и др. [1]. Для активации В-системы иммунитета наибольшее распространение получили бактериальные липополисахариды, в частности, пирогенал, продигозан, бронхомунал и ликопид — микробный препарат третьего поколения [19], а также миелопид — иммуномодулятор костно-мозгового происхождения [4]. Однако продигозан, относящийся к микробным препаратам первого поколения, в настоящее время из-за пирогенности и других побочных эффектов применяется редко [22]. Коррекцию Т-системы иммунитета чаще всего осуществляют с помощью левамизола или декариса, а также тимических препаратов: тималина, тактивина и др. Эффективен синтетический гексапептид — имунофан, при использовании которого наблюдается восстановление продукции тимического гормона тимulina; усиление продукции ИЛ-2 лимфоцитами, стимулированными Т-митогенами; иммуномодулирующее действие на продукцию провоспалительного цитокина ФНО; возрастание поглощения и гибели бактерий, захваченных клетками [21]. Помимо иммунологических эффектов, имунофан способен усиливать антиоксидантную защиту организма, нормализовать перекисное окисление липидов [33].

Фагоцитарную активность стимулируют путем применения суперлимфа, ликопида и др. [6, 36]. Однако такое разделение препаратов на группы носит несколько условный характер. Так, например, при назначении ликопида повышается не только фагоцитарная активность, но и уровень иммуноглобулинов [13]. Тималин и тактивин, оказывая воздействие на Т-лимфоциты, способствуют и нормализации функции фагоцитоза, липополисахариды, являясь поликлональными стимуляторами гуморального иммунитета, повышают и поглотительную активность фагоцитирующих клеток [27].

Хорошо зарекомендовали себя в лечении пневмонии ронколейкин, представляющий собой лекарственную форму одного из центральных регуляторных цитокинов иммунной системы человека — рекомбинантного ИЛ-2, и беталейкин — лекар-

ственная форма рекомбинантного ИЛ-1β, играющего важную роль в активации факторов врожденного иммунитета, развитии воспаления и на первых этапах иммунного ответа [8].

Следует отметить, что назначать иммуностимуляторы необходимо после тщательного иммунологического обследования и индивидуального контроля. Иммуномодулирующие препараты можно назначать даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявит существенных отклонений в иммунном статусе.

Иммунопатогенетические механизмы острых бронхолегочных заболеваний требуют поиска новых эффективных средств коррекции нарушений иммунного статуса. Одним из перспективных иммунокорректоров является новый препарат полиоксидоний [17]. Препарат оказывает активирующее действие на неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет. Одним из основных биологических свойств полиоксидония является способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма. Полиоксидоний действует на все звенья фагоцитарного процесса: активирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов. Известно, что бактерицидность фагоцитов обусловлена кислороднезависимыми и кислородзависимыми механизмами. Оказалось, что полиоксидоний подавляет спонтанное образование внеклеточных, но стимулирует образование внутриклеточных активных форм кислорода. В отношении индукции синтеза цитокинов полиоксидоний выступает как истинный иммуномодулятор, стимулируя спонтанный и индуцированный синтез. Наряду с иммуномодулирующими свойствами полиоксидония следует выделить антиоксидантный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты [26].

Полиоксидоний оказывает выраженное энергостабилизирующее действие при терапии экспериментального острого бронхолегочного воспаления у крыс [12]. Эффекты полиоксидония, более выраженные в легких, очевидно, обусловлены его большей биодоступностью в тканях легкого по сравнению с лимфоцитами. Известно, что полиоксидоний взаимодействует с мембраной лимфоцитов, но в цитоплазме лимфоцитов обнаруживается в малых количествах [26]. Учитывая тесную связь между нарушениями энергетического обмена и активацией перекисного окисления липидов, можно предположить, что стабилизация энергетического обмена на фоне применения полиоксидония обусловлена его антиоксидантными свойствами.

При терапии экспериментальной бронхопневмонии у крыс высокую эффективность проявил препарат трекрезан — триэтаноламмониевая соль 2-метилфеноксиуксусной кислоты. Это высокоэффективное фармакологическое средство с адаптогенным и иммуностимулирующим действием создано в Иркутском Институте органической химии СО РАН [14]. Трекрезан прошел доклинические и клинические испытания и с 1994 года разрешен Фармакологическим комитетом МЗ РФ к широкому применению (рег. № 94/151/7).

Применение трекрезана при экспериментальной пневмонии у крыс снижало в лимфоцитах и ткани легкого животных содержание лактата, АДФ и АМФ на фоне увеличения содержания пирувата и АТФ. Изменения содержания адениннуклеотидов сопровождалось увеличением их энергетического заряда в лимфоцитах крови и тканях легких крыс. Введение трекрезана крысам с острым бронхолегочным воспалением приводило к достоверному повышению лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в тесте с Кон-А и в тесте с ФГА. Фагоцитарная активность лимфоцитов при введении трекрезана уменьшалась на фоне увеличения активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов. Применение трекрезана сопровождалось нормализацией кислородзависимых антиинфекционных систем лимфоцитов, характеризующих степень активации гексозомонофосфатного шунта и связанное с этим образование свободных радикалов. Так, при введении трекрезана снижались по сравнению с бронхопневмонией показатели спонтанного индуцированного НСТ-теста. В целом, на фоне действия трекрезана изучаемые показатели иммунитета восстанавливались до значений, характерных для интактных животных [12].

Учитывая комплексный характер нарушений, которые возникают в организме при пневмонии, связь их с механизмами неспецифической резистентности, системой снабжения организма кислородом, процессами перекисного окисления липидов, состоянием антиоксидантной и иммунной систем и др., представляется целесообразным использовать в комплексной терапии острых пневмоний лечебные средства с широким спектром фармакологической активности, способных воздействовать на базальные клеточные процессы и стимулировать адаптационные возможности организма.

В значительной степени этим требованиям отвечают препараты, являющиеся представителями фармакологического класса антигипоксантов. Один из представителей этого класса бемитил (бемактор — 2-этилтиобензимидазола гидробромид, созданный

на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии совместно с Институтом органической химии АН Украины) является производным бензимидазола — соединения, близкого по своему химическому строению к пуриновым основаниям нуклеиновых кислот — аденину и гуанину. Бемитил активирует как гуморальные, так и клеточные иммунные реакции, стимулирует неспецифическую резистентность организма, преимущественно функции макрофагов. Наиболее ярко проявляется его действие при состояниях, обусловленных заметным угнетением иммунитета [2, 28]. По эффективности и выраженности нормализующего влияния на защитные реакции бемитил в большинстве случаев превосходит известный иммуностимулятор левамизол.

При хронических неспецифических заболеваниях дыхательных путей (хронические бронхиты, бронхоэктатическая болезнь) бемитил активирует репаративные процессы в бронхиальном эпителии, усиливает очистительную функцию мукоцилиарного аппарата, ускоряет наступление ремиссии и увеличивает ее продолжительность, существенно сокращает число дней нетрудоспособности в году и частоту обострений [15].

Являясь по сути своего механизма действия активатором адаптивных белковых синтезов, бемитил нормализует энергетический обмен, способствует подавлению процессов липопероксидации, повышает активность антиоксидантной системы, улучшает состояние иммунного статуса как за счет увеличения содержания иммунокомпетентных клеток, так и путем улучшения их функциональных ресурсов, повышает мукоцилиарный клиренс и другие механизмы реактивности организма, что является чрезвычайно важным применительно к условиям пневмонического процесса.

При включении бемитила в комплексную терапию больных пневмонией различной степени тяжести, неотягощенной сопутствующей патологией, установлено его влияние на иммунологические показатели [32]. При применении препарата в дозе 0,75 г/сут в течение 5 дней наблюдалась тенденция к повышению адгезивной способности нейтрофилов (РОК-ЕН) и содержания нулевых клеток, снижение содержания ЦИК. При повторении цикла приема бемитила в той же суточной дозе после двухдневного перерыва наблюдалось увеличение содержания Т-лимфоцитов (Е-РОК), повышалась эффективность механизмов элиминации ЦИК. В группе, получавшей бемитил в дозе 1,0 г/сут в течение 5 дней, наряду с увеличением содержания Т-лимфоцитов, наблюдалось улучшение их функционального состояния, в основном это было характерно для Т-клеток с преимущественно хелпер-

ной ориентацией, увеличивалось содержание IgG и снижался уровень ЦИК. И наконец, при применении бемитила по 1,0 г в течение 10 дней двумя пятидневными курсами с двухдневным перерывом между ними повышалось содержание Т-лимфоцитов за счет обеих субпопуляций.

Применение бемитила играет существенную роль в исходах пневмоний по данным рентгенографического исследования органов грудной клетки. По сравнению с контрольной группой, частота сохранения пневмонической инфильтрации при включении бемитила в состав комплексной терапии при заболевании легкой степени тяжести уменьшилась более чем в полтора раза, при средней степени тяжести — практически в два раза. Этот эффект, вероятно, связан не только с благоприятными сдвигами со стороны изученных показателей реактивности организма, но и, главным образом, с нормализующим влиянием препарата на процессы мукоцилиарного клиренса и функции макрофагов, а также с выраженным противоастеническим эффектом препарата, обеспечивающим раннее расширение режима двигательной активности пациентов.

В заключение следует сказать, что в лечении пневмонии целесообразным будет комбинированное применение лекарственных средств, обеспечивающее одновременное воздействие на лимитирующие звенья патогенеза легочного воспаления. Полагаем, что одним из перспективных направлений в патогенетической терапии пневмонии является поиск и изучение фармакологических средств, способных сочетать в себе метаболические свойства с иммунологической активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Внебольничная пневмония. Болезни дыхательной системы. // *Consilium Medicum*; Приложение. — 2003. — С. 11–18.
2. Алехин Е.К., Лазарева Д.Н., Сибиряк С.В. Иммунотропные свойства лекарственных веществ. — Уфа: Изд-во БГМИ, 1993. — 208 с.
3. Бизюкин А.В., Сеодаева С.К. Новый методический подход к изучению метаболизма фагоцитирующих клеток. // *Пульмонология*. — 1995. — № 1. — С. 46–49.
4. Богомолова Н.С., Аббакумов Р.Н., Степаненко Р.Н. и др. Иммунокорригирующее действие миелопида у больных после операции на сердце в условиях искусственного кровообращения. // *Иммунология*. — 1991. — № 1. — С. 55–58.
5. Болезни органов дыхания: руководство для врачей. / Под ред. Н.Р. Палеева. // *Частная пульмонология*. — М.: Медицина, 1989. — Т. 2. — С. 70–102.
6. Винницкий Л.И., Бунятян К.А., Пинегин Б.В. и др. Отечественный иммуномодулятор нового поколения липоклипид в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической практике. // *Вестн. РАМН*. — 1997. — Т. 6, № 11. — С. 46–48.
7. Вишнякова Л.А., Путов Н.В. Этиология острой пневмонии. // *Тер. арх.* — 1990. — Т. 62, № 3. — С. 15–18.
8. Волчек И.В. Современная антибактериальная терапия и перспективы иммунотерапии пневмонии. // *Терра Медика*. — СПб., 2001. — № 4. — С. 20–21.
9. Гельцер Б.И. Взаимосвязь липооксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты с легочным кровотоком и вентиляцией при острой пневмонии. // *Тер. арх.* — 1996. — Т. 68, № 12. — С. 22–25.
10. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 604 с.
11. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: Издательство Н-Л, 2004 — 368 с.
12. Зарубина И.В., Болехан А.В., Цыган В.Н., Шабанов П.Д. Энергостабилизирующее действие полиоксидония при остром бронхолегочном воспалении. // *Вестн. Рос. военно-мед. акад. (приложение)* — 2005, № 1(14). — С. 93
13. Иванов В.Т., Хаитов Р.М., Андропова Т.М., Пинегин Б.В. Липоклипид (глюкозаминилмурамилдипептид) — новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью. // *Иммунология*. — 1996. — № 2. — С. 4–6.
14. Казимировская В.Б., Дьяков В.М., Воронков М.Г., Ковальчук С.Ф. Трекрезан: токсикология, фармакология, результаты клинических испытаний. — Иркутск, 1996. — 312 с.
15. Кобылянский В.И. Отложение ингалированных веществ и регионарный мукоцилиарный клиренс при болезнях органов дыхания, коррекция нарушений: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — СПб., 1995. — 36 с.
16. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. и др. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничных пневмоний в амбулаторных условиях. // *Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия*. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 74–81.
17. Козлов Ю.А. Полиоксидоний в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний. // *Terra medica nova*. — 2005 — № 1. — С. 2–5.
18. Костина В.В., Меньков Н.В. Особенности течения и современные методы лечения внебольничных пневмоний: Метод. рек. — Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. акад., 2004. — 80 с.
19. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета. — М.: Медицина, 1985. — 256 с.
20. Ландышев С.Ю. Факторы риска и молекулярно-клеточные механизмы затяжного течения пневмоний. // *Тер. архив*. — 1998 — Т. 70, № 3. — С. 41–44.
21. Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г. и др. Имунофан — регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней. / Под ред. В.И. Покровского. — М., 1998. — 120 с.
22. Лесков В.П. Иммуностимуляторы. // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. — 1999. — № 4. — С. 12–25.
23. Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых: Уч.-метод. пос. для врачей. — М., 1998. — 28 с.
24. Новиков Ю.К. Внебольничные пневмонии. // *Русский мед. журнал*. — 1999. — Т. 7, № 17. — С. 825–829.

25. Петров Р.В. Иммунология. — М., 1987. — 406 с.
26. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. // Медлайн экспресс. — 2005. — № 1(177). — С. 19–23.
27. Походзей И.В. Иммуноterapia и иммунокоррекция в пульмонологии. // Клеточный иммунитет в патогенезе заболеваний легких: Сб. науч. статей. — Л., 1988. — С. 136–144.
28. Ратникова Л.И. Эффективность бемитила при рецидивирующей роже. // Клин. мед. — 1991. — Т. 69, № 7. — С. 89–90.
29. Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. — 2001. — № 3. — С. 54–69.
30. Синопальников А.И. Этиология внебольничной пневмонии: Материалы главного симпозиума «Пневмонии». — М., 1997. — С. 2–5.
31. Смоленов И.В., Алексеева Я.Г., Смирнов Н.А. Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии. // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. — 2002. — № 3. — С. 233–238.
32. Соловьев М.В., Криворучко Б.И., Зарубина И.В., Миронова О.П. Эффективность бемитила при экспериментальной пневмонии у крыс. // Эксперим. и клинич. фармакол. — 2002. — Т. 65, № 4. — С. 28–29.
33. Станулис А.И., Гришина Т.И., Кузеева Р.Е., Сафонов Д.А. Иммунокоррекция имунофаном у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. // Новые технологии в клинической медицине: Сб. науч. ст. / Под ред. Э.М. Луцевича. — 1999. — Т. 3. — С. 78–80.
34. Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. Антибактериальная терапия пневмонии у детей: пособие для врачей. // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. — 2000 — № 2. — С. 577–587.
35. Ткачук Н.А. Клинические критерии инфекционно-токсического шока при острой пневмонии у лиц молодого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1997. — 19 с.
36. Тотолян А.А. Возможности современной клинической иммунологии: аналитический обзор. // Медлайн. — 2003. — № 6. — С. 19–29.
37. Фещенко Ю.И., Дзюблик О.Я., Мельник В.П. Негоспитальная пневмония у взрослых: этиология, патогенез, классификация, диагностика, антибактериальная терапия: Метод. рек. — Киев: Моріон, 2001. — 17 с.
38. Фомина Т.Д., Походзей И.В. Иммунологическая реактивность организма и клинко-рентгенологическая картина острой пневмонии у взрослых. // Тер. арх. — 1986. — № 4. — С. 108–110.
39. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение. // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 14–17.
40. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение. // Фарматека. — 2004 — № 7. — С. 10–15.
41. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — № 1. — С. 9–16.
42. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 4–7.
43. Чучалин А.Г. Пневмония — актуальная проблема медицины (вступительное слово): Материалы главного симпозиума «Пневмонии». — М., 1997. — С. 1–3.
44. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром. // Атмосфера. — 2003 — № 2. — С. 3–4.
45. Чучалин А.Г., Ноников В.Е. Вопросы этиологии, иммунной патологии и терапии острой пневмонии. // Клин. мед. — 1991. — № 1. — С. 71–74.
46. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. — М.: Экономика и информатика, 2002. — 480 с.
47. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Современная антимикробная терапия в таблицах. // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 26–46.
48. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumoniae in adults. // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 347–382.
49. Bernstein J.M. Treatment of community-acquired pneumonia — IDSA guidelines. // Infect Dis. Soc. Am. Chest. — 1999. — N 115. — P. 9–13.
50. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice Guidelines for the management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. // Clin. Infect. Dis. — 2000 — N 31. — P. 347–382.
51. Gilbert K., Kapoor W.N., Marrie T.J., et al. Variation in antibiotic use and costs in patients with community — acquired pneumonia. // J. Gen. Intern. Med. — 1994. — Vol. 9. — P. 53.
52. Neiderman M.S., Bass J.B., Campbell C.D., et al. Guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia, diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1993. — N 148. — P 1418.
53. Neiderman M.S., Bass J.B., Campbell C.D., et al. Guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia, diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1993. — N 148. — P. 1418.
54. Nelson S. Novel nonantibiotic therapies for pneumonia: cytokines and host defense. // Chest. — 2001. — N 119. — P. 419–425.
55. Nelson S., Mason C.M., Kolls J., et al. Pathophysiology of pneumonia. // Clin. Chest. Med. — 1995 — N 16. — P. 1–12.
56. Neu N.C., Sabath L.D. Criteria for selecting oral antibiotic for community-acquired pneumonia. // Infect. Med. — 1993. — N 10. — С. 33–40.
57. Oddoy A., Dinger J., Sangstad O.D. // Ztschr. Erkr. Atmungsorgane. — 1990. — Bd. 175, helf 3. — S. 155–162.
58. Rello J., Catalan M., Diaz E., Bodi M., et al. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. // Intensive Care Med. — 2002. — Vol. 28. — P. 1030–1038.