

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Ш.Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ, Н.Р. АРАЛОВ, Р.Х. ХОЛЛИЕВ, М.Ш. РОФЕЕВ, Г.Ф. ФАЗИЛОВА

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

УПКА СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ КОМПЛЕКС ТЕРАПИЯСИДА ИММУНОМОДУЛЯТОРЛАР

Ш.Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ, Н.Р. АРАЛОВ, Р.Х. ХОЛЛИЕВ, М.Ш. РОФЕЕВ, Г.Ф. ФАЗИЛОВА

Самарканд Давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд

IMMUNOMODULATORS IN COMPLEX THERAPY OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Sh.H. ZIYADULLAYEV, N.R. ARALOV, R.H. HOLLIYEV, M.Sh. ROFEEV, G.F. FAZILOVA

Samarkand State medical institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

По заключению экспертов ВОЗ хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее часто встречающихся хронических болезней человека. Известно, что ХОБЛ в тяжелой форме встречается у 80 миллионов человек и еще сотни миллионов страдают от ХОБЛ легкой формы [11,12]. Именно ХОБЛ относится к числу наиболее затратных заболеваний органов дыхания. Так, в США в 1993 г. только прямые медицинские расходы на лечение ХОБЛ составили \$14,7 млрд. долларов, а не прямые, связанные со снижением производительности труда и смертностью, достигали \$9,2 млрд [15].

Ключевые принципы менеджмента ХОБЛ предполагают: предотвращение прогрессирования заболевания, улучшение состояния здоровья, профилактику и лечение обострений [1,2]. Обострения ХОБЛ часто связаны с участием инфекционных агентов, что в большинстве случаев требует назначения антибактериальных препаратов. Основными возбудителями респираторных инфекций при хронической обструктивной болезни легких являются *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Str. pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, а также вирусы (респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа) и атипичные возбудители (микоплазмы и хламидии) [1,8]. В патогенезе обострений значительную роль играет несостоятельность специфического и неспецифического противоинфекционного иммунного ответа: снижение фагоцитарной активности макрофагов, уменьшение титров IgA, G и M, повышение уровня IgE. К тому же частое и длительное использование антибиотиков способствует появлению резистентных штаммов возбудителей, снижая клиническую эффективность антибактериальной терапии и ослабляя реакции иммунной системы [5]. Профилактика инфекции при ХОБЛ более предпочтительна, чем лечение развившегося инфекционного процесса. Поэтому есть ос-

нования для использования иммунокорригирующей терапии, в частности, иммуномодуляторов, с целью профилактики респираторной инфекции и восстановления нарушенных показателей иммунной системы.

Цель настоящего обзора – обобщить данные о роли иммуномодуляторов в профилактике и лечении обострений неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, в частности ХОБЛ.

Общее понятие об иммунотерапии. В настоящее время существенно возрос интерес практических врачей к препаратам, влияющим на систему иммунитета, т.е. к средствам иммунотерапии. Иммунотерапией называется назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях, связанных с нарушениями иммунитета, препаратов химической или биологической природы, обладающих иммуностимулирующей активностью.

Все препараты, которые используются для иммунотерапии, могут быть условно разделены на четыре большие группы (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1996): иммуномодуляторы, иммунокорректоры, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты [10].

Иммуномодуляторы - это лекарственные средства, обладающие иммуностимулирующей активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту).

Иммунокорректоры - средства и воздействия (в том числе и лекарственные), обладающие иммуностимулирующей активностью, которые нормализуют конкретное нарушенное то или иное звено иммунной системы (компоненты или субкомпоненты Т-клеточного иммунитета, В-клеточного иммунитета, фагоцитоза, комплемента). Таким образом, иммунокорректоры - это иммуномодуляторы «точечного» действия.

Иммуностимуляторы - средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные препараты, пищевые добавки, адъюванты и другие различные агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы).

Иммунодепрессанты - средства, подавляющие иммунный ответ (лекарственные препараты, обладающие иммуотропностью, или неспецифического действия, и другие различные агенты биологической или химической природы, угнетающие иммунные процессы).

Иммуномодулирующая терапия у пациентов с ХОБЛ. Лечение и профилактика пациентов, страдающих неспецифическими инфекционно-воспалительными процессами в легких, имеющие признаки вторичной иммунной недостаточности, к числу которых относятся такие нозологические формы, как хронический бронхит (ХБ) и ХОБЛ является актуальной проблемой клинической медицины.

В этой связи при вторичной иммунной недостаточности, проявляющейся в виде хронических, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов бронхолегочной системы целесообразно назначать иммуномодуляторы. Наличие таких процессов говорит о существовании в иммунной системе того или иного дефекта и, следовательно, служит основанием для назначения иммуномодулятора. Главной мишенью применения иммуномодулирующих препаратов являются вторичные иммунодефициты, которые проявляются в частых, рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекционно-воспалительных заболеваниях различных локализаций, в том числе бронхолегочных. В основе любого хронического инфекционно-воспалительного процесса лежат те или иные изменения в иммунной системе, которые и являются одной из причин существования этого процесса. Исследование параметров иммунной системы может не всегда выявить эти изменения. Поэтому при наличии в организме хронического инфекционно-воспалительного процесса можно назначать больному иммуномодулирующие препараты даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявит существенных отклонений в иммунном статусе.

На кафедре госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова проведено [9] изучение эффективности и безопасности использования препарата Рибомунил у больных ХОБЛ с целью профилактики обострений заболевания. Исследования показали достоверное увеличение CD4+ лимфоцитов на 21 день и дальнейший рост их содержания к концу 3-го месяца от начала терапии. Наблюдали достоверное повышение CD8+, CD25+ и CD95+ только через 3 месяца от начала

лечения ($p < 0,05$). Результаты показали, что на фоне терапии Рибомунилом происходила активация клеточного иммунитета, оказывая влияние как на функциональные, так и на клинические показатели больных ХОБЛ.

Проведенные в других центрах клинические исследования по возможности использования Рибомунила в комплексной терапии у взрослых пациентов с ХОБЛ показали уменьшение числа инфекционных обострений ХОБЛ [14], уменьшение количества обострений бронхолегочной инфекции, возникающих в связи с распространением инфекции верхних дыхательных путей, уменьшение потребности в курсах антибактериальной терапии во время обострений [16], а также улучшение показателей функции внешнего дыхания.

В ГНЦ Институте иммунологии [3] было проведено изучение переносимости и эффективности Полиоксидония в виде таблеток 12 мг у больных неспецифическими воспалительными заболеваниями легких. В исследование были включены больные НЗЛ, основное заболевание которых соответствовало шифрам МКБ-10: J45.8 (смешанная астма), J45.1 (неаллергическая астма), J41.0 (хронический простой бронхит), J41.8 (хронический слизисто-гнойный бронхит), J44.1 (хронический обструктивный бронхит), J47 (бронхо-эктатическая болезнь). В результате проведенного исследования было установлено, что Полиоксидоний таблетки по 12 мг характеризовался хорошим профилем безопасности - ни в одном случае наблюдения не было зафиксировано побочных эффектов. Было показано, что при включении Полиоксидония в терапию больных НЗЛ в стадии обострения отмечалась более быстрая положительная динамика клинических показателей (уменьшение кашля, количества мокроты, изменение характера мокроты, уменьшение одышки, потребности в длительной антибиотикотерапии). Более быстро улучшались показатели функции внешнего дыхания, эндоскопическая картина в бронхах. Длительность койко-дня у больных хроническим простым бронхитом, составила $14 \pm 0,2$ дня, а у больных хроническим обструктивным бронхитом, составила $23,5 \pm 0,9$ дня, при этом у пациентов получавших только традиционную терапию длительность госпитализации была в среднем на 2 дня дольше. В группе больных НЗЛ, значительное улучшение отмечено у 5 (20%) пациентов, улучшение у 15 (60%), и только у 5 (20%) больных эффекта от проводимой терапии не наблюдалось. При каппнометрическом наблюдении в течение 3-х месяцев была отмечена ремиссия в течение 3-х месяцев у 20 больных (80%), получавших Полиоксидоний. У основной массы пациентов кон-

трольной группы обострение основного заболевания произошло менее чем через 3 месяца после окончания лечения. Терапия Полиоксидонем оказывала положительное влияние на иммунологические показатели - отмечено увеличение количества $CD4^+$ -клеток, увеличение фагоцитарного индекса нейтрофилов и моноцитов.

Проведены исследования по применению иммуномодулятора глутоксима, представляющего новый класс лекарственных веществ - тиопозтинов [13]. В исследованиях определено место иммуномодулятора глутоксима в терапии больных ХОБЛ. Так, иммунотерапия глутоксिमом способствовала нормализации основных количественных и функциональных параметров Т-клеточного иммунитета, функциональной активности лимфоцитов и снижению активности гуморальной системы иммунитета. Включение глутоксима в комплекс терапии ХОЗЛ позволила нормализовать цитологические показатели бронхиального смыва за счет снижения содержания нейтрофилов и повышения количества лимфоцитов и альвеолярных макрофагов. Автором доказана целесообразность ингаляционного применения иммуномодулятора глутоксима у больных ХОБЛ совместно со средствами базисной бронхолитической терапии. Рекомендовано применение глутоксима в клинической практике с целью локальной иммунокоррекции и оказания стимулирующего воздействия на антиоксидантную систему в условиях хронического патологического процесса в легких.

Проведены клинические исследования иммуномодулирующего влияния мексидола при ХОБЛ [6]. Динамика клинических симптомов у больных ХОБЛ при комплексном использовании базисного лечения и иммуномодулятора проявлялась в улучшении общего самочувствия (71%), уменьшении интенсивности кашля (29%) и повышении толерантности к физической нагрузке (21,9%), регрессии астеновегетативного синдрома (61,3%). У больных, получавших мексидол, отмечалось достоверное повышение уровней лейкоцитов на 14,1% ($p < 0,02$) и показателей клеточного звена иммунной системы: зрелых Т-лимфоцитов ($CD3$) на 10,1% ($p < 0,05$), Т-хелперов ($CD4$) на 13,9% ($p < 0,05$) и снижение Т-клеток с супрессорной активностью ($CD8$) на 7,3% ($p < 0,05$). Позитивно влиял мексидол на снижение клеток с рецепторами к $CD25$ (рецептор к ИЛ2) и HLA-DR. Отмечено иммуномодулирующее влияние мексидола на моноцитарно-макрофагальное звено у пациентов с ХОБЛ - достоверно увеличился резерв нейтрофилов. Отмечено достоверное увеличение резерва НСТ на 66,6% ($p < 0,05$) и резерва индекса активации нейтрофилов (ИАНР) на 38% ($p < 0,05$) у пациен-

тов с генерализованной необратимой обструкцией после приема мексидола, что указывает на повышение резервных метаболических возможностей нейтрофильных гранулоцитов и усиление микрооцидной активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы.

Для профилактики обострений у лиц с ХПБ и ранними формами ХОБЛ было проведено исследование иммуномодулятора - ИРС19 [4]. После проведенного цикла назначения ИРС19 число обострений снизилось в полтора раза в течение полугодового наблюдения, в то время как в контрольной группе число респираторных эпизодов осталось на прежнем уровне. После проведенного цикла профилактического лечения с помощью препарата ИРС19 у пациентов с ХПБ и ХОБЛ показатели адаптивного и врожденного иммунитета на уровне мукозального компартмента иммунной системы, свидетельствующие о выраженном нарушении иммунного гомеостаза, снизились и приблизились к значениям здоровых лиц. Также было установлено, что достоверно увеличилось количество иммуноглобулинов субкласса IgG2, относящихся к противомикробным иммуноглобулинам вторичного иммунного ответа.

В работе Сурковой Е.А. и соав. [8] проанализирована клиническая и иммунологическая эффективность системного иммуномодулятора Имунорикс (пидотимод) у пациентов с ХОБЛ, работающих на радиохимическом производстве. При анализе клинической эффективности применения системного иммуномодулятора Имунорикс у больных ХОБЛ в течение 6 месяцев эпизодов обострения заболевания не было отмечено. При сопоставлении показателей секреторного иммунитета слюны у пациентов с ХОБЛ после цикла профилактики препаратом Имунорикс в сравнении с группой, не получавшей фармакологических препаратов, было установлено повышение уровня ИЛ-17, т.е. активации секреторной функции одной из субпопуляций $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов, а именно Т-хелперов-17. Отмечено достоверное увеличение содержания в слюне провоспалительного цитокина ИФН-гамма - продукта активации Th1-типа, способного оказывать противовирусный эффект.

Прошел апробацию новый иммуномодулятор лейаргунал (комбинация 1000 мг L-лейцина, 600 мг L-аргинина и 400 мг инозина) у пациентов с ХОБЛ, и сочетанием ХОБЛ с неаллергической бронхиальной астмой средней степени тяжести (ХОБЛ+БА) [5,7]. У пациентов с ХОБЛ+БА и с ХОБЛ, принимавших лейаргунал, наблюдалось увеличение длительности ремиссии ($p = 0,021$) и сокращение числа рецидивов ($p = 0,042$). У пациентов в группе ХОБЛ+БА под

влиянием лейаргунала наблюдалась иммуномодуляция в виде снижения экспрессии активационных маркеров CD38⁺ и CD71⁺; уменьшения количества циркулирующих CD34⁺ клеток; снижения уровня IFN-γ и IL-6 и повышения IL4. В группе пациентов с ХОБЛ, принимающих лейаргунал, снизилось количество CD13-лимфоцитов и CD14-лейкоцитов. Уровень IL-1β во время приема препарата повысился, а затем через два месяца снизился. На фоне приема препарата у пациентов ХОБЛ выросло количество циркулирующих CD34.

Таким образом, во всех случаях включение иммуномодулирующих лекарственных препаратов в комплекс лечебных мероприятий ХОБЛ оказывало позитивное воздействие на основные звенья иммунной системы, облегчались клинические симптомы в период обострения, отмечалось улучшение функции легких, уменьшалось число обострений заболевания, повышалась переносимость физической нагрузки, улучшалось общее состояние здоровья больных.

Заключение. В заключение сочли целесообразным привести некоторые известные из литературных источников [5,10,13] общие принципы применения иммуномодуляторов у больных с недостаточностью антиинфекционной защиты: иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии; целесообразным является раннее назначение иммуномодуляторов; иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса; применение иммуномодуляторов целесообразно проводить на фоне иммунологического мониторинга; иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий, в частности при неполном выздоровлении после перенесенного острого инфекционного заболевания.

Литература:

1. Визель А. А., Визель И. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: воспаление как ключевая проблема // Практическая медицина. 2009. № 3 (35). С. 22–24.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012, 80 с.
3. Горностаева Ю.А. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с неспецифическими инфекционно-воспалительными процессами в легких «Consilium medicum», Том 12, № 11, с. 72-76
4. Егоров А.Н., Игнатова Г.Л., Алтынбаева Е.И., Родионова О.В., Теплова С.Н. Опыт применения вакцины Пневмо-23 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с пневмокониязами. Медицина труда и промышленная экология, 2014.-N 10.-С.20-25.
5. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология: руководство. М.: Мед.лит., 2009, 464 с.
6. Нурмакина С.К. Применение мексидола в лечении хронической обструктивной болезни легких/ Наука и здравоохранение.- 2014,- №3.- с.32-35
7. Смирнова О.В., Новиков Д.К., Янченко В.В. Клинико-иммунологическая эффективность лейаргунала при хронической бронхо-легочной патологии. Иммунопатология, Аллергология, Инфектология 2013 №4 с.81-90
8. Суркова Е. А., Кузубова Н. А., Сесь Т. П., Тотолян Арег А. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ // Медицинская иммунология. 2010. Т. 12, № 4–5, с. 340–354.
9. Трофимов В.И. и др. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2004. №4. С.71-74
10. Хаитов Р.М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р.М.Хаитов, Б.В.Пинегин // Иммунология. 2000. №5. С.4-7.
11. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под. ред. А. Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2003. С. 7–18.
12. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа РФ: Практическое руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. / Под. ред. А. Г. Чучалина. М., 2004. 61 с.
13. Чучалин А. Г., Арион В. Я., Евсеев Н. Г. и др. Иммунокоррекция в пульмонологии. М., 1989. 256 с.
14. Gallioto G.B. et al., Efficacy and tolerability of immucytal in prevention and treatment of respiratory tract infections in adults: a randomized placebo-controlled double-blind study. // International Journal of Immunotherapy, 2001. – XVII. – p. 31–40.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Executive Summary 2006. Medical Communications Resources, Inc. 2006. P. 1–32.
16. Gramicioni E. Tract Infections: A randomised, placebo-controlled, double blind study // J. Clin. Research. 2001. - Vol. 4.p.53-63