

ЗАСТОСУВАННЯ РОНКОЛЕЙКІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

НАЗАРЕНКО О. П.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.

«Клініка імунології та алергології Форпост»

За даними ВООЗ у світі неухильно зростає кількість хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), вражаючи 0,8% населення планети, це переважно люди понад 40 років [3,7]. За частотою летальних випадків ХОЗЛ займає 4-е місце у світі у віковій групі понад 45 років. У найближчі роки прогнозується подальше зростання захворюваності на ХОЗЛ. ХОЗЛ – це значима економічна та соціальна проблема, яка поки не має тенденції до покращення [8].

Протягом останніх років з'ясування особливостей патогенезу ХОЗЛ тісно пов'язано з уточненням ролі імунних механізмів розвитку цього захворювання. На сьогодні доведено, що імунні реакції відіграють одну з провідних ролей у патогенезі ХОЗЛ [3,8]. Проведені за останні роки наукові дослідження показали, що у розвитку та прогресуванні ХОЗЛ задіяні кліка патогенетичних процесів, у тому числі окисний стрес, запалення, дисбаланс протеаз / антипротеаз, зміни характеру імунної відповіді і проліферації клітин, апоптоз та клітинне старіння тощо [4]. Але багато ланок патогенезу потребує подальшого вивчення та уточнення.

Формуванню дисфункції в імунній системі при ХОЗЛ сприяє тривала персистенція бактеріальних, вірусних, грибкових та паразитарних збудників [3,13,15,16].

Особливу актуальність у боротьбі з ХОЗЛ мають наукові дослідження, присвячені розробці методів та засобів лікування цієї небезпечної патології. Запропоновані на сьогодні принципи лікування ХОЗЛ побудовані на запальній моделі захворювання, що не дозволяє ефективно протидіяти загостренню захворювання та його прогресуванню [5,6]. Враховуючи, що в патогенезі розвитку ХОЗЛ важливу роль мають імунні порушення, удосконалення терапії цієї патології повинно бути спрямовано на нормалізацію роботи імунної системи, на активацію імунних механізмів контролю та регуляції гомеостазу у бронхолегеневої системі. Нові напрямлення лікування ХОЗЛ повинні безперечно включати імунокорегуючу терапію, як ефективний засіб боротьби з імунним запаленням [3,7,8].

Особливу актуальність у боротьбі з ХОЗЛ мають наукові дослідження, присвячені розробці

методів та засобів лікування цієї небезпечної патології.

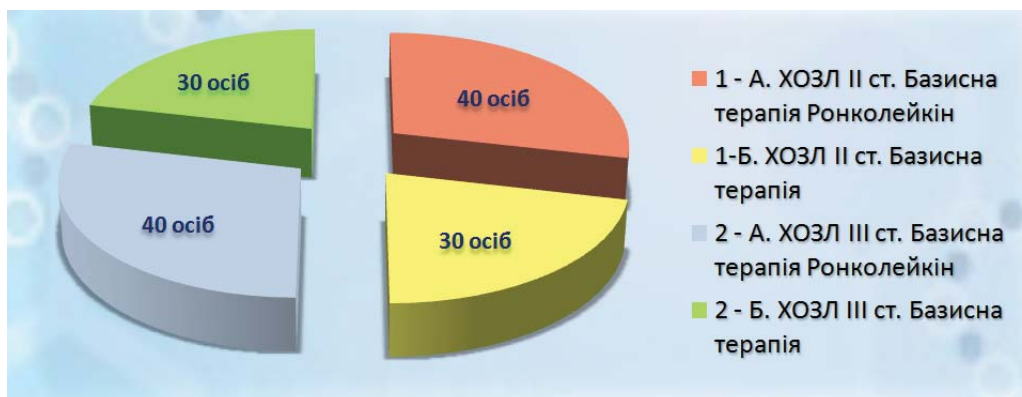
Мета – вивчення ефективності застосування імунокорегуючого препарату Ронколейкін у корекції імунних порушень, які супроводжують розвиток та прогресування ХОЗЛ.

Завдання дослідження: 1. Вивчити характер змін в клітинній, гуморальній та фагоцитарній ланках імунітету у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості. 2. Визначити стан IgE сенсibiliзації хворих на ХОЗЛ до бактеріальних та грибкових алергенів. 3. Вивчити вплив Ронколейкіну у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості на показники Т-клітинного, гуморального та фагоцитарного імунітету. 4. Вивчити вплив Ронколейкіну на стан IgE сенсibiliзації хворих на ХОЗЛ. 5. Вивчити вплив Ронколейкіну на клінічний перебіг ХОЗЛ.

Матеріали і методи досліджень. Наведене дослідження базується на аналізі результатів обстеження 140 хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості захворювання (по 70 осіб кожного ступеня) в період загострень захворювання, які звернулися протягом 2006 - 2015 років у ТОВ «Клініка імунології та алергології «ФОРПОСТ». Середній вік хворих становив $29 \pm 1,5$ років. Серед них 62 пацієнта жіночої статі і 78 чоловічої. Тривалість захворювання варіювала від 3 до 15 років. Верифікацію діагнозу хронічне обструктивне захворювання легень проводили на підставі даних анамнезу, клінічного, інструментального та лабораторного обстеження, дослідження функції зовнішнього дихання. Діагностичним критерієм ХОЗЛ є зменшення ОФВ₁<80% від належного у з'єднанні з ОФВ₁/ФЖЕЛ<70%, що вказує на неповну оборотність бронхообструкції. Формулювання діагнозу проводили згідно з матеріалами наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року. «Про погодження матеріалів клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Відповідно до мети дослідження пацієнти було поділено на групи: **Перша група (основна)** - 70 хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень II ступеня. ОФВ₁<80% від належного у з'єднанні з ОФВ₁/ФЖЕЛ<70%, симптоми прогресують, хронічний кашель з мокротою посилюється і з'являється задишка при загострен-

нях і при фізичному навантаженні; **Друга група** - 70 хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень III ступеня. ОФВ1 < 50% від на-

лежного у з'єднанні з ОФВ1/ФЖЄЛ < 70%, хронічний кашель з мокротою постійний і задишка посилюється, знижується якість життя.



Дослідження функції зовнішнього дихання проводилося за допомогою спірографії, на апараті Спірограф «Microlab. Імунний статус пацієнтів оцінювали за вмістом у периферичній крові зрілих Т-лімфоцитів (CD3+) і їх субпопуляцій (CD4+, CD28, CD8+), а також В-лімфоцитів (CD19+), кілерних клітин (CD16+56+), а також рецептори до інтерлейкіну-2 (CD25+). Також визначали вміст у крові Th1 та Th2-клітин та їх співвідношення. Аналіз зразків вивчали на проточному цитометрі FACSCalibur («Becton Dickinson», США). Визначення рівня IgM, IgA, IgG, IgE у сироватці крові проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу. Визначення рівня специфічного IgE, рівня ЕКБ у сироватці крові у сироватці крові проводили за допомогою методу імунофлуорисцентного аналізу (ImmunoCAP, виробник Phadia, Швеція)

З метою оцінки ефективності застосування Ронколейкіну у корекції імунних порушень хворі на ХОЗЛ II ступеня (1 група) та III ступеня (2 група) були поділені відповідно на підгрупи 1 А і 1 Б та 2 А і 2 Б.

Пацієнти 1 А підгрупи (40 осіб, основна група) та пацієнти 2А підгрупи (40 осіб, основна група) поряд з традиційною терапією отримували Ронколейкін.

Пацієнти 1 Б підгрупи (30 осіб, порівняльна група) та пацієнти 2 Б підгрупи (30 осіб, порівняльна група) отримували тільки традиційне лікування.

Ронколейкін (реєстраційний № ЛС-001810) ЗАТ 2Біофарм2 пацієнтам 1А та 2 А підгруп вводили внутрішньовенно крапельно у 400 мл 0,9% розчину натрія хлориду 500 000 МО із інтервалами між введеннями 3 доби, 3 ін'єкції.

У всіх хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості (1 А і 1 Б підгруп) та хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості (2 А і 2 Б підгруп) до початку лікування, після закінчення лікування та через 6 місяців після закінчення лікування було проаналізовано основні

показники імунного статусу, а також показники якості життя на тлі сумарного балу «Респіраторної анкети Госпіталю Святого Георгія» (SGRO). Особливу увагу було надано задишці, відокремленого мокротиння, кашлю.

Результати досліджень обробляли із використанням персонального комп'ютера за допомогою статистичного пакету програми Statistica 6.0 for Windows. Для оцінки достовірності відмінностей вибірки вдавалися до непараметричного методу за критерієм Wilcoxon. Достовірними вважали відмінності, у яких достовірність статистичної похибки - $P < 0,05$. Для оцінки достовірності відмінностей процентних показників використовували метод Пірсона [17-18].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні імунологічних показників було встановлено, що ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості перебігає на тлі зниження вмісту у периферичній крові CD3+ - клітин у 1,18 та 1,29 рази ($p < 0,05$), CD4+ - клітин у 1,38 та 1,58 рази ($p < 0,05$), CD16/56+ - клітин у 2,28 та 2,85 рази ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні з групою здорових осіб. Вміст CD8+ - клітин у порівнянні з контрольною групою осіб був підвищений відповідно у 1,30 та 1,37 рази ($p < 0,05$). Рівні CD19+ та CD25+ - клітин були у межах норми в обох досліджених групах. У обох групах хворих на ХОЗЛ відмічалася зниження проліферативної здатності Т-лімфоцитів. Показники спонтанної та індукованої РБЛ були відповідно у I групі у 1,23 та 1,29 рази, у II групі у 2,38 та 2,17 рази нижче, ніж у групі здорових осіб. У хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості відмічалася зниження рівня Th1 - клітин і підвищення відносного рівня Th2-клітин та порушення нормального відношення Th1/Th2-клітин (табл.1).

У сироватці крові хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості спостерігалася зниження концентрації mIgA відповідно у 4,60 та 8,67 рази.

У ротовому секреті рівень sIgA був нижчий, ніж у здорових осіб відповідно у 2,41 та 2,70 рази ($p < 0,05$). (табл. 1). Також у обох групах хворих відмічалось істотне збільшення у сироватці крові рівня ЦІК за рахунок найбільш токсичних низькомолекулярних та середньо молекулярних фракцій. У 1 групі низькомолекулярних ЦІК були підвищені у 2,7 рази, середньо молекулярні у 2,1 рази. У 2 групі хворих відповідно у 4,0 та 2,4 раз у порівнянні з контрольною групою осіб.

Вивчення нейтрофілів крові у хворих 1 та 2 груп зазначило зниження фагоцитарної здатності клітин, числа активних фагоцитів відповідно на 42,1 % та 41,3 %, ІП – на 30,5 % та 30,1 % у порівнянні з контрольною групою осіб.

Показники НСТ-тесту свідчать, що нейтрофіли крові пригнічені у продукуванні активних форм кисню, їх резервні можливості у хворих на ХОЗЛ II ступеня складають $7,21 \pm 0,9$ %, у хворих на ХОЛ III ступеня $7,87 \pm 0,6$ %, у здорових осіб – $35,0 \pm 0,2$ %.

Вивчення цитокінового статусу хворих виявило значне підвищення у периферичній крові прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ФНП відповідно у 1 групі у 9,12 та 22,43 рази, у 2 групі – у 9,42 та 24,45 рази. Підвищення рівня ІЛ-4 відбувалося на тлі зниження рівня ІНФ, що супроводжува-

лось значною зміною відношення ІЛ-4/ІНФ. У хворих на ХОЗЛ II ступеня воно сягало $11,9 \pm 1,2$, у хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості – $13,3 \pm 1,4$, у контрольній групі осіб – $2,6 \pm 0,3$.

Звертає увагу, що у хворих на ХОЗЛ значно порушена секреція імунокомплементарними клітинами ІЛ-2, який відіграє важливу роль у розвитку імунних реакцій. У хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості його рівень у сироватці крові знижено у 1,43 та 1,47 рази у порівнянні із здоровими особами.

Отримані дані свідчать, що у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості спостерігається дисбаланс серед імунорегуляторних клітин, пригнічена здатність до розвитку повноцінної імунної реакції, порушений цитокіновий статус, пригнічена ІЛ-2 секреторна здатність клітин. Імунні порушення торкаються Т-клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету.

На тлі зниження місцевого та загального імунітету у 48,5 % та 52,8 % хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості визначалася сенсibilізація до грибкових та бактеріальних алергенів. Найбільш часто сенсibilізація виявлялась до пліснявих грибів роду *Aspergillus alternata* (у 24,2 % та 28,5 %), *Cladosporium herbarum* (21,4 % та 24,2 %), *Candida albicans* (22,8 % та 24,2 %) (рис. 1, 2).

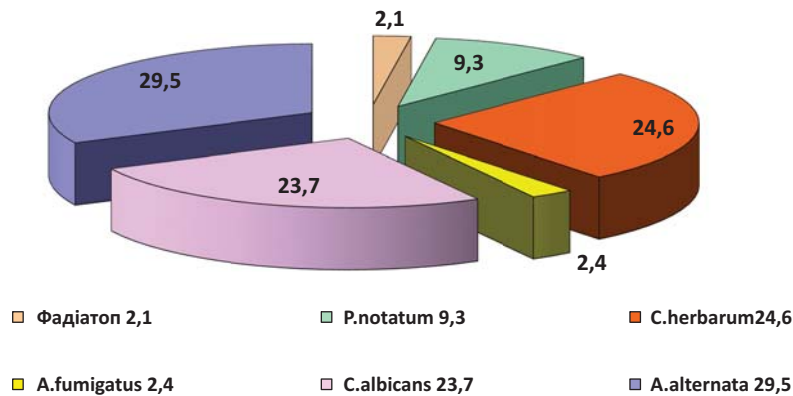


Рис. 1. Відсоток осіб із підвищеним рівнем IgE до інгаляційних та грибкових антигенів у хворих на ХОЗЛ II ступеня.

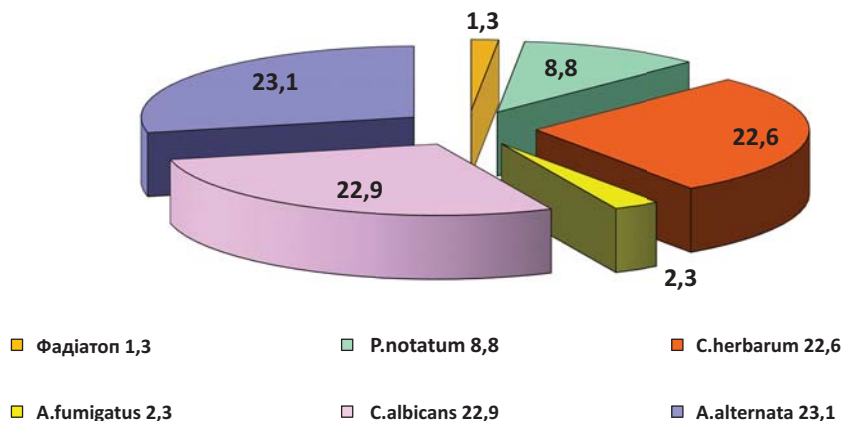


Рис. 2. Відсоток осіб із підвищеним рівнем IgE до інгаляційних та грибкових антигенів у хворих на ХОЗЛ.

У 17,1 % та 18,5% хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості визначався підвищений рівень IgE до стафілококового ентеротоксину A-SEA та у 20,0% і 22,8% пацієнтів до стафілококового ентеротоксину B-SEB.

Отримані дані свідчать, що значну роль в розвитку і прогресування ХОЗЛ здатні відігравати інфекційні чинники, які спроможні як пригнічувати імунні реакції, так і призводити до їх дисбалансу, а також підтримувати імунозапальні процеси.

При вивченні впливу Ронколейкіну на імунні показники хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості було встановлено, що при його застосуванні у хворих обох груп по закінченні терапії підвищувався вміст у периферичній крові до показників здорових осіб CD3+ - клітин, CD4+ - клітин, Th1-клітин, зростає проліферативна здатність Т-лімфоцитів, підвищується рівень експресуючих клітинами CD28+, відновлюється баланс між Th1/Th2 – клітинами (табл. 1).

Таблиця 1

Показники імунного статусу у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості

Показники	ХОЗЛ II ступеня 1 група	ХОЗЛ III ступеня 2 група	Здорові особи
Лімфоцити, x10 ⁹ /л	5,57±0,5	5,51±0,5	6,25±0,3
%	26,3±0,6	23,7±0,6	32,6±0,3
CD3+- кл., %	58,5±1,4	53,1±1,2	69,0±0,35
CD4+ - кл., %	30,4±1,3	26,5±0,8	42,0±0,35
CD8+ - кл., %	37,7±1,7	39,9±1,63	29,0±0,5
CD16/56+ - кл., %	11,4±0,7	9,1±0,6	26,0±0,9
CD28+ - кл., %	15,6±1,8*	13,7±1,8	23,6±2,1
CD25+-кл.	8,6±0,4	8,7±0,3	8,0±0,4
Th1 (IFN-), %	8,1±0,8	8,0±0,8	11,1±1,1
Th2 (IL-4), %	14,6±1,5	14,9±1,6	12,4±1,4
Th1/Th2, інд.	0,55±0,05	0,53±0,05	0,89±0,09
РБТЛ, сп., %	8,1±0,9	4,2±0,3	10,0±0,8
інд., %	47,7±3,3	26,4±2,5	57,3±7,0
mIgA, г/л	0,64±0,06*	0,34±0,01*	2,95±0,05
slgA, г/л	65,5±10,1*	58,5±7,6*	158,5±9,9
ЦІК, г/л н.м.	173,1±6,7*	259,3±8,4*	64,0±7,3
с.м.	116,3±9,4*	129,0±7,9*	53,0±8,1
в.м.	43,0±6,6*	48,0±7,9*	36,7±6,8

Примітка: * - достовірна різниця показників до лікування у порівнянні із групою контролю (P 0,05).

По закінченню лікування у сироватці крові відбувалося підвищення в обох групах пацієнтів концентрації mIgA, у ротовому секреті slgA та достовірно зниження вмісту у сироватці крові, низько- та середньомолекулярних ЦІК (табл.2).

Під впливом застосування Ронколейкіну у пацієнтів на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості відбувалося підвищення ФІ відповідно на 10,0%

та 10,9%, ФЧ – на 15,8%, 23,9%, числа активних фагоцитів на 40,0% і 41,0% та нормалізація їх кисневого метаболізму. Показники НСТ-тесту стимульованого у хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості складали до терапії 190,1±0,8, після проведеної терапії 265,1±0,9; у хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості до терапії 190,5±0,7, після терапії 240,5±0,8, у здорових осіб – 280,5±0,5 у.о.

Таблиця 2

Показники імунного статусу хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості до та після проведеної терапії

Показники	ХОЗЛ II ступеня	ХОЗЛ III ступеня	Здорові особи
Лімфоцити, x10 ⁹ /л	5,57±0,5 6,21±0,5	5,51±0,5 6,15±0,5	6,25±0,3
%	26,3±0,6 31,7±0,6	23,7±0,6 30,9±0,6	32,6±0,3
CD3+- кл., %	58,5±1,4 71,5±1,9	53,1±1,2 68,4±1,4	69,0±0,35

Продовження таблиці 2

Показники	ХОЗЛ II ступеня	ХОЗЛ III ступеня	Здорові особи
CD4+ - кл., %	30,4±1,3 41,4±1,6	26,5±0,8 41,0±0,6	42,0±0,35
CD8+ - кл., %	37,7±1,7 29,8±1,66	39,9±1,63 29,2±0,01	29,0±0,5
CD28+ - кл., %	15,6±1,8 22,4±2,3	13,7±1,8 21,9±2,2	23,6±2,1
Th1/Th2, інд.	0,55±0,05 0,94±0,09	0,53±0,05 0,89±0,09	0,89±0,09
РБТЛ, сп., %	8,1±0,9 9,3±1,2	4,2±0,3 11,3±1,2	10,0±0,8
інд., %	47,7±3,3 66,4±2,5	26,4±2,5 60,5±2,4	57,3±7,0
mIgA, г/л	0,64±0,06 2,41±0,01	0,34±0,01 2,41±0,1	2,95±0,05
sIgA, г/л	65,5±10,1 157,1±8,8	58,5±7,6 156,1±9,8	158,5±9,9
ЦІК, г/л н.м.	173,1±6,7 90,2±9,1	259,3±8,4 90,0±9,1	64,0±7,3
с.м.	116,3±9,4 85,1±8,1	129,0±7,9 74,4±8,1	53,0±8,1

Примітки: над рисою – до терапії, під рисою після терапії.

Отримані данні свідчать, що включення в базисну терапію імуномодулятора Ронколейкіну сприяє відновленню реактивності Т-клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету.

У хворих, які отримували тільки базисну терапію і не отримували імунокоректор Ронколейкін вірогідних змін в імунному статусі хворих не відбувалось.

У цитокиновій мережі під впливом Ронколейкіну у пацієнтів 1А та 2А груп спостерігалось зниження у сироватці крові рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 відповідно у 8,1 та 7,4 рази, та ФНП відповідно у 12,5 та 10,0 рази, нормалізація співвідношення ІЛ-4/ІНФ, підвищення концентрації ІЛ-2 у 1,50 та 1,43 рази відповідно.

У пацієнтів, які отримували базисну терапію, таких змін у сироватці крові не спостерігалось. У них залишалися високий рівень ІЛ-1, ФНП, низька концентрація у сироватці крові ІЛ-2 (відповідно 20,9±2,5 пг/мл та 21,8±2,2 пг/мл, у здорових осіб 29,3±2,6 пг/мл).

Під впливом Ронколейкіну у хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості відбувалося зниження сенсibilізації до бактеріальних та грибкових алергенів.

Рівень загального ІgЕ у пацієнтів 1А групи зменшувався на 17,5%, пацієнтів 2А групи на 15,0%. Відповідно на 27,5% та 15,0% відмічалось менш пацієнтів, у яких реєструвався підвищений рівень у сироватці крові специфічного ІgЕ до грибкових алергенів та на 15% і 12,5% до стафілококового ентеротоксину.

У пацієнтів, які не отримували Ронколейкін достовірних змін у рівні загального та специфічного ІgЕ до алергенів не відбувалося.

Позитивний вплив Ронколейкіну відмічався і на клінічний перебіг захворювання у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості.

У пацієнтів обох груп після закінчення лікування спостерігалось покращення таких показників захворювання як задишка, кашель кількість відокремлюваного мокротиння. Покращення цих показників супроводжувалось підвищенням «якості життя». За шкалою «симптоми», «рухлива активність», «психосоціальна адаптація», які були оцінені за фарбуванням SGRO.

У 82,5% хворих на ХОЗЛ II ступеня та 72,5% хворих на ХОЗЛ III ступеня впродовж року не відбувалось загострення захворювання. У пацієнтів групи порівняння 1 Б та 2 Б, які у комплексній терапії не отримували Ронколейкін, на протязі року спостерігалось загострення захворювання.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що впровадження Ронколейкіну до комплексної терапії хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості є науково обґрунтованим, його застосування сприяє відновленню імунного статусу, корегує порушення у Т-клітинній, гуморальній та фагоцитарній ланках імунітету, сприяє пригніченню імуно-запалення у бронхолегеневій системі, позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання.

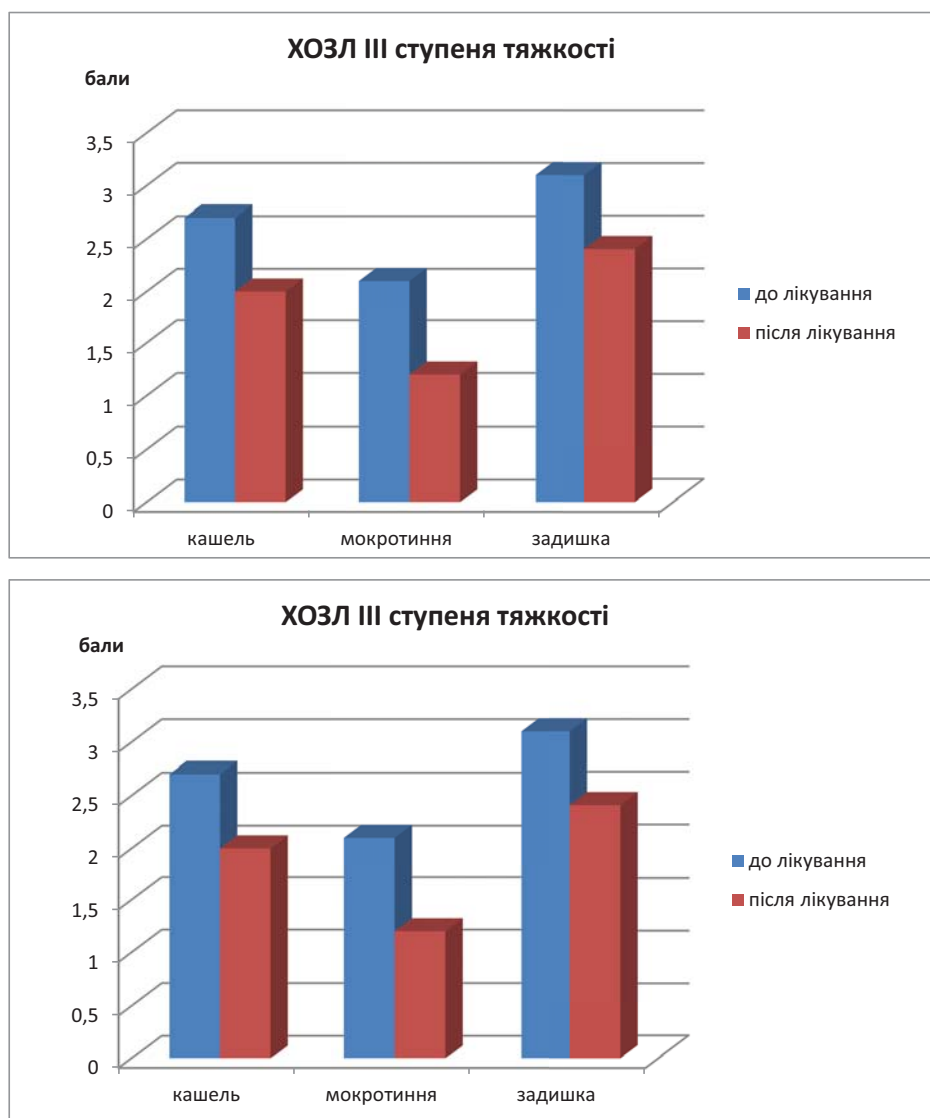


Рис.3. Клінічні показники (кашель, мокротиння, задишка в балах) перебігу ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості до та після проведення терапії.

ВИСНОВКИ

У роботі наведено імунопатогенетичне обґрунтування використання у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ імунокоректора Ронколейкіну, застосування якого дозволяє ефективно корегувати імунні розлади у цій групі хворих та підвищувати ефективність лікування.

Встановлено, що ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості перебігає на тлі порушень у Т-клітинній, гуморальній та фагоцитарній ланках імунітету. Порушення торкається як місцевого, так і загального імунітету. У пацієнтів при захворюванні III ступеня тяжкості розлади в імунній системі більш вагомими (виражені), ніж у пацієнтів II ступеня тяжкості.

Доведено, що у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості знижена відповідно на 23 % та 29 % поглинальна та на 31 % та 33 % перетравлююча здатності фагоцитів, на 26 % та 29 % - експресія на лімфоцитах CD28, на 21 % та 30 % - проліферативна здатність Т-клітин, порушений Th1/

Th2 - клітинний баланс, у ротовому секреті знижена на 23 % та 30 % концентрація sIgA, у сироватці крові на 30 % та 35 % mIgA. Отримані дані свідчать про порушення у хворих механізмів підтримки клітинного та гуморального гомеостазу.

Для хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості характерним є достовірне зниження продукції ІНФ та ІЛ-2, порушення співвідношення ІЛ-4/ІНФ за рахунок підвищення рівня ІЛ-4 та зниження рівня ІНФ, підвищення вмісту у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ФНП. Розлади у цитокиновій мережі є фактором підтримки хронічного імунозапалення і потребують корекції.

Встановлено, що у 48,5 % хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості та 52,8 % хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості спостерігається сенсibilізація до грибкових та бактеріальних алергенів. У сироватці крові найбільш частіше виявляється підвищений вміст IgE до грибів роду *Almeria alternata* (у 24,2% та 28,5%), *Cladosporium herbarum* (21,4% та 24,2%), *Candida albicans* (22,8% та 24,2%).

Застосування Ронколейкіну у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості супроводжується нормалізацією показників Т-клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету. У хворих підвищується проліферативна здатність лімфоцитів, відновлюється відношення Th1/Th2, підвищується фагоцитарна здатність клітин, у секреті бронхів sIgA, у сироватці крові mIgA.

Під впливом Ронколейкіну у хворих знижується рівень у крові прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-8, ФНП, відновлюється баланс про- і протизапальних цитокінів, підвищується продукція ІЛ-2.

У хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості, які отримували у комплексній терапії Ронколейкін, відбувається достовірне зниження рівня загального та специфічного IgE до грибкових та бактеріальних алергенів, рівня ЦІК у сироватці крові.

Доведено, що Ронколейкін позитивно впливає на клінічний перебіг ХОЗЛ, попереджує ризик загострення хвороби та її прогресування. Під впливом терапії Ронколейкіну відмічалось зниження таких симптомів як задишка, кашель та кількість мокротиння, спостерігалось підвищення якості життя, за шкалами «симптоми», «рухальна активність», «психосоціальна адаптація».

ЛІТЕРАТУРА

- Гусева С.А. Куришук К.В. Клініко-імунологічні аспекти застосування Ронколейкіну (інтерлейкіну-2) у клінічній практиці.// Київ Логос – 2002.
- Фещенко Ю. И., Яшина Л. А. Диагностика и лечение инфекционных обострений хронического обструктивного бронхита// Укр. хіміотерапевт. журнал.—2000.—№ 1.
- Національний підручник. // За загальною редакцією д.м.н., професора Кузнецової Л.В., д.м.н. професора Бабаджана В.Д., д.м.н. професора Фролова В.М. Клінічна та лабораторна імунологія. «Поліграф плюс» – Київ. 2012 – 922 с.
- Tashkin D. P. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD /D. P. Tashkin et al.] // Eur. Respir. J. - 2010. - Vol. 31 (4). - P. 742 - 750.
- Бережная Н. М. Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез / Н.М. Бережная. - Проект «Наукова книга», Київ «Наукова думка», 2013. – 575 с.
- Бичкова С.А. Роль цитокінів в прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень / С. А. Бичкова Н.Г.Бичкова // Імунологія та алергологія. – 2012. – №1. – С.149-151.
- Лисенко Г. І. Цитокиновий дисбаланс у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості його корекції індукторами інтерферону /Г. І. Лисенко, Т. О. Ситюк //Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 22-25.
- Ляшук П. М. Актуальні питання хронічних обструктивних захворювань легень /П. М. Ляшук, Г. Д. Коваль, Р. П. Ляшук // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 2 (41). – С. 38-40.
- Bachert C. Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? / P. Gevaert, P. van Cauwenberge // Allergy. – 2002. – №57. – P. 480-487.
- Avner Shemer, MD. The Hyper-IgE Syndrome. Two cases and review of the literature. / Glen Weiss, BA, Yizhak Conno, MD, and Henri Trau, MD // International Journal of Dermatology. – 2001. – №40. – P. 622-628.
- Purevsuren Losol. IL-5 Promoter Polymorphism Enhances IgE Responses to Staphylococcal Superantigens in Adult Asthmatics. / Seung-Hyun Kim, Eui-Kyung Hwang, YooSeob Shin, Hae-Sim Park // Allergy Asthma Immunol Res.—2013.— №5(2).—P.106-109.
- Yoshinori Matsuwaki. Total and Antigen- (Fungi, Mites and Staphylococcal Enterotoxins) Specific IgEs in Nasal Polyps Is Related to Local Eosinophilic Inflammation. / Keisuke Uno, Tetsushi Okushi, Nobuyoshi Otori, Hiroshi Moriyama // Int Arch Allergy Immunol. – 2013. – №161(suppl 2)—P.147-153.
- Gernot Rohde. Increased IgE-antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in patients with COPD. / Philippe Gevaert, Gabriele Holtappels, Irmgard Borg, Almut Wiethage, Umut Arinir, Gerhard Schultze-Werninghaus, Claus Bachert // Respiratory Medicine. – 2004. – №98. – P.858-864.
- Aida Semic-Jusufagic. Staphylococcus aureus sensitization and allergic disease in early childhood: Population-based birth cohort study. / Claus Bachert, Philippe Gevaert, Gabriele Holtappels, Lesley Lowe, Ashley Woodcock, Angela Simpson, Adnan Custovic // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – Vol. 119, №4. – P. 930-936.
- Woo-Jung Song. Staphylococcal enterotoxin specific IgE and asthma: a systematic review and meta-analysis. / Eun-Jung Jo, Ji-Won Lee, Hye-Ryun Kang, Sang-Heon Cho, Kyung-Up Min, Yoon-Seok Chang // Asia Pac Allergy. – 2013. – №3. – P.120-126.
- Young-Min Ye. Association of Specific IgE to Staphylococcal Superantigens with the Phenotype of Chronic Urticaria. / Gyu-Young Hur, Han-Jung Park, Seung-Hyun Kim, Hyun-

Mi Kim, and Hae-Sim Park // J Korean Med Sci. – 2008. – №23. – P.845-51.

17. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
18. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.

РЕЗЮМЕ

ЗАСТОСУВАННЯ РОНКОЛЕЙКИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Назаренко О.П.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.
«Клініка імунології та алергології Форпост»

Резюме: У статті були вивчені імунні порушення які супроводжують розвиток та прогресування ХОЗЛ та ефективність застосування імунокорегуючого препарату Ронколейкін. У статті наведені дані про зміни клініко - імунологічних показників та характер змін в клітинній, гуморальній та фагоцитарній ланках імунітету у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості. Був визначений стан IgE сенсibiliзація хворих на ХОЗЛ до бактеріальних та грибкових алергенів, а також вивчений вплив Ронколейкіну у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості на Т-клітинний, гуморальний та фагоцитарні ланки імунітету. Вивчений вплив Ронколейкіну на стан IgE сенсibiliзація хворих та його вплив на клінічний перебіг ХОЗЛ. Наведене дослідження базується на аналізі результатів обстеження 140 хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості захворювання (по 70 осіб кожного ступеня) в період загострень захворювання, які звернулися протягом 2006 – 2015 років у ТОВ «Клініка імунології та алергології «ФОРПОСТ». Середній вік хворих становив $29 \pm 1,5$ років. Серед них 62 пацієнта жіночої статі і 78 чоловічої. Тривалість захворювання варіювала від 3 до 15 років.

Перша група (основна) – 70 хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень II ступеня. ОФВ₁<80% від належного у з'єднанні з ОФВ₁/ФЖЄЛ<70%, симптоми прогресують. Друга група – 70 хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень III ступеня. ОФВ₁<50% від належного у з'єднанні з ОФВ₁/ФЖЄЛ<70%, хронічний кашель з мокротою постійний і задишка посилюється, знижується якість життя.

Ронколейкін (реєстраційний № ЛС-001810) ЗАТ «Біофарма» пацієнтам I та 2 підгруп вводили внутрішньовенно крапельно у 400 мл 0,9% розчину натрія хлориду 500 000 МО із інтервалами між введеннями 3 доби, 3 ін'єкції. В роботі наведено імунопатогенетичне обґрунтування використання у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ імунокоректора Ронколейкіну, застосування якого дозволяє ефективно корегувати імунні розлади у цій групі хворих та підвищувати ефективність лікування. Встановлено, що ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості перебігає на тлі порушень у

Т-клітинній, гуморальній та фагоцитарній ланках імунітету. Порушення торкається як місцевого, так і загального імунітету. Встановлено, що у 48,5 % хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості та 52,8 % хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості спостерігається сенсibiliзація до грибкових та бактеріальних алергенів. У сироватці крові найбільш частіше виявляється підвищений вміст IgE до грибків роду *Almeria alternata* (у 24,2% та 28,5%), *Cladosporium herbarum* (21,4% та 24,2%), *Candida albicans* (22,8% та 24,2%). Застосування Ронколейкіну у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості супроводжується нормалізацією показників Т-клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету, відбувається достовірне зниження рівня загального та специфічного IgE до грибкових та бактеріальних алергенів, рівня ЦІК у сироватці крові. Доведено, що Ронколейкін позитивно впливає на клінічний перебіг ХОЗЛ, попереджує ризик загострення у хвороби та її прогресування.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, алерген-специфічна імунотерапія, молекулярна алергодіагностика, грибкові та бактеріальні алергени.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Назаренко А. П.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика.
«Клиника иммунологии и алергологии Форпост»

В статье были изучены иммунные нарушения сопровождающие развитие и прогрессирование ХОБЛ и эффективность иммунокорегующа препарата Ронколейкин. В статье приведены данные об изменении клинико-иммунологических показателей и характер изменений в клеточной, гуморальной и фагоцитарной звеньях иммунитета у больных ХОБЛ II и III степеней тяжести. Был определен состояние IgE сенсibiliзации больных ХОБЛ к бактериальным и грибковым алергенам, а также изучение влияния Ронколейкина в комплексной терапии больных ХОБЛ II и III степеней тяжести на Т-клеточный, гуморальный и фагоцитарного звена иммунитета.

Изучение влияния Ронколейкина на состояние IgE сенсibiliзации больных и его влияние на клиническое течение ХОБЛ. Приведенное исследование базируется на анализе результатов обследования 140 больных ХОБЛ II и III степеней тяжести заболевания (по 70 человек каждой ступени) в период обострений заболевания, обратившихся в течение 2006 – 2015 в ООО «Клиника иммунологии и алергологии» ФОРПОСТ ». Средний возраст больных составил $29 \pm 1,5$ лет. Среди них 62 пациента женского пола и 78 мужской. Длительность заболевания варьировала от 3 до 15 лет.

Первая группа (основная) – 70 больных с хроническим обструктивным заболеванием легких II степени. ОФВ₁ <80% от должного в соединении с ОФВ₁ / ФЖЄЛ <70%, симптомы прогрессируют. Вторая группа - 70 больных с хроническим обструктивным забо-

леванием легких III степени. ОФВ1 <50% от должного в соединении с ОФВ1 / ФЖЕЛ <70%, хронический кашель с мокротой постоянный и одышка усиливается, снижается качество жизни.

Ронколейкин (регистрационный № ЛС-001810) ЗАО «Биофарма» пациентам I и 2 подгрупп вводили внутривенно капельно в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида 500000 МЕ с интервалами между приемами 3 суток, 3 инъекции.

В работе приведены иммунопатогенетичне обоснование использования в комплексном лечении больных ХОБЛ иммунокорректором Ронколейкина, применение которого позволяет эффективно корректировать иммунные расстройства в этой группе больных и повысить эффективность лечения. Установлено, что ХОБЛ II и III степеней тяжести протекает на фоне нарушений в Т-клеточной, гуморальной и фагоцитарной звеньях иммунитета. Нарушение касается как местного, так и общего иммунитета. Установлено, что в 48,5% больных ХОБЛ II степени тяжести и 52,8% больных ХОБЛ III степени тяжести наблюдается сенсibiliзация к грибковым и бактериальным аллергенам. В сыворотке крови наиболее часто обнаруживается повышенное содержание IgE к грибам рода *Almera alternate* (в 24,2% и 28,5%), *Cladosperium herbarum* (21,4% и 24,2%), *Candida albicans* (22,8% и 24 2%). Применение Ронколейкина в комплексном лечении больных ХОБЛ II и III степеней тяжести сопровождается нормализацией показателей Т-клеточного, гуморального и фагоцитарной звеньев иммунитета, происходит достоверное снижение уровня общего и специфического IgE к грибковым и бактериальным аллергенам, уровня ЦИК в сыворотке крови. Доказано, что Ронколейкин положительно влияет на клиническое течение ХОБЛ, предупреждает риск обострения ния болезни и ее прогрессирования.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, аллерген-специфическая иммунотерапия, молекулярная алергодиагностика, грибковые и бактериальные аллергены.

SUMMARY

THE USE OF RONCOLEUKIN IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Nazarenko A.P

P. L. Shupik National Medical Academy
of Post-graduate Education
Clinic of Immunology and Allergology Forpost

The immune disorders which accompany the development and progression of COPD and the efficacy of the immunocorrective medication Roncoleukin are examined in this article. Data on changes in clinical and immunological indices and the nature of changes in the cellular, humoral and phagocytic links of immunity in patients with COPD of II and III degrees of severity are presented in the article. The state of IgE in sensitizing COPD patients to

bacterial and fungal allergens is determined, and the influence of Roncoleukin in the complex therapy of patients with COPD of II and III degrees of severity on T-cell, humoral and phagocytic immunity has been studied as well. The effect of Roncoleukin on the IgE state of sensitization of patients and its effect on the clinical course of COPD is studied.

This study is based on an analysis of the results of a survey of 140 patients with COPD of II and III degrees of severity of the disease (70 people of each stage) during the period of exacerbations of the disease, appealed during 2006 – 2015 to LLC “Clinic of Immunology and Allergology” FORPOST. “The average age of patients was 29 ± 1.5 years, including 62 female patients and 78 male patients, duration of the disease varied from 3 to 15 years.

The first group (primary) had 70 patients with chronic obstructive pulmonary disease of the II degree. FEV1 <80% of that due to FEV1 / FVC <70%, symptoms were progressing. The second group included 70 patients with chronic obstructive pulmonary disease of the III degree. FEV1 <50% of the dose in conjunction with FEV1 / FVC <70%, chronic cough with sputum is constant and dyspnea intensifies, quality of life decreases. Roncoleukin (Registration No. LS-001810) CJSC ‘Bio-pharma’ was intravenously dripped to patients I and 2 subgroups in 400 ml of 0.9% sodium chloride solution 500000 IU with intervals between doses of 3 days, 3 injections.

The immunopathogenetically substantiation of the use in the complex treatment of patients with COPD by the immunocorrector Roncoleukin is given in this article. It is also mentioned that the use of immunocorrector Roncoleukin allows effectively correct immune disorders in this group of patients and increase the effectiveness of treatment. It has been proved that COPD of II and III degrees of severity proceeds against the background of disorders in the T-cell, humoral and phagocytic links of immunity. The violation concerns both local and general immunity. It was found that sensitization to fungal and bacterial allergens was observed in 48.5% of COPD patients with II degree of severity and 52.8% of patients with COPD of III degree of severity. In the blood serum, the highest content of IgE is found to fungi of the genus *Almera alternate* (24.2% and 28.5%), *Cladosperium herbarum* (21.4% and 24.2%), *Candida albicans* (22.8% and 24 2%). The use of Roncoleukin in the complex treatment of patients with COPD II and III degrees of severity is accompanied by a normalization of the T-cell, humoral and phagocytic immunity, and a significant decrease in the level of total and specific IgE to fungal and bacterial allergens, the level of CEC in blood serum. It has been proved that Roncoleukin positively influences the clinical course of COPD, prevents the risk of exacerbation of the disease and its progression.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, allergen-specific immunotherapy, molecular alerгодiagnostics, fungal and bacterial allergens.