

СПЕЦИФІЧНА І НЕСПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ В КОРЕКЦІЇ ІМУННИХ РОЗЛАДІВ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

НАЗАРЕНКО О.П.

Клініка імунології та алергології «Форпост», м.Київ

За даними ВООЗ, у світі неухильно зростає кількість хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), вражаючи біля 10 % населення планети, це переважно люди понад 40 років. За частотою летальних випадків ХОЗЛ займає 4-е місце у світі у віковій групі понад 45 років [1-3]. У найближчі роки прогнозується подальше зростання захворюваності на ХОЗЛ. ХОЗЛ – це значима економічна та соціальна проблема, яка поки не має тенденції до покращення.

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 [4-7].

Відомо, що ХОЗЛ є запальним захворюванням за участю великої кількості клітин і медіаторів запалення, хоча підвищена кількість запальних клітин, таких як макрофаги, дендритні клітини, нейтрофіли і Т-лімфоцити була документально підтверджена при ХОЗЛ, відносини між цими типами клітин і послідовність їх появи у місці розвитку запального процесу багато в чому невідомі [8-9].

Проведені за останні роки наукові дослідження показали, що у розвитку та прогресуванні ХОЗЛ задіяні кілька патогенетичних процесів, у тому числі окисний стрес, запалення, дисбаланс протеаз/антипротеаз, зміни характеру імунної відповіді і проліферації клітин, апоптоз та клітинне старіння тощо [10-11]. 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. Але, багато ланок імунопатогенезу вимагають уточнення. До кінця неясною залишається роль та причини підвищення антитіл класу IgE в крові, а також специфічність IgE [12]. При цьому залишається не визначеною роль грибкової інфекції та сенсibilізації у хворих на ХОЗЛ.

Особливу актуальність у лікуванні хворих на ХОЗЛ мають наукові дослідження, присвячені розробці методів та засобів терапії цієї важкої патології. Запропоновані на сьогодні принципи

лікування ХОЗЛ орієнтовані на запальні моделі захворювання, що не завжди дозволяє ефективно протидіяти прогресуванню захворювання. Враховуючи, що в патогенезі ХОЗЛ важливе значення мають імунні порушення, удосконалення терапії цієї патології може бути також спрямовано на нормалізацію роботи імунної системи, на активацію механізмів контролю та регуляції гомеостазу у бронхо-легеневій системі. Нові напрямлення лікування ХОЗЛ повинні безперечно включати імунокорегуючу терапію, включаючи неспецифічну, а при показаннях і специфічну імунотерапію, як ефективний засіб боротьби з імунним запаленням.

Метою нашої роботи було визначення ефективності застосування неспецифічного імунокоректора Ронколейкіну та специфічної імунотерапії у корекції імунних порушень, які супроводжують розвиток та прогресування ХОЗЛ.

Матеріали і методи. У дослідженні приймали участь 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 $43 \pm 1,5$ років. Серед них 62 пацієнти жіночої статі і 78 чоловічої. Тривалість захворювання у хворих варіювала від 3 до 15 років. Верифікацію діагнозу ХОЗЛ 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.

Відповідно до мети дослідження, пацієнтів було поділено на 4 групи:

- **Перша група** (основна) - 70 хворих на ХОЗЛ 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 загостреннях і при фізичному навантаженні. З метою оцінки ефективності застосування Ронколейкіну у корекції імунних порушень хворі на ХОЗЛ II ступеня (1 група) були поділені на дві підгрупи 1 А і 1 Б. Пацієнти 1 А підгрупи (40 осіб, основна група) поряд з традиційною терапією отримували

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

• **Друга група** - 70 хворих на ХОЗЛ III ступеня. ОФВ1 < 50% від належного у з'єднанні з ОФВ1/ФЖЄЛ < 70%, хронічний кашель з мокротою постійний і задишка посилюється, знижується якість життя.

З метою оцінки ефективності застосування Ронколейкіну у корекції імунних порушень хворі на ХОЗЛ III ступеня тяжкості (2 група) були поділені на дві підгрупи: 2 А і 2 Б. Пацієнти 2А підгрупи (40 осіб, основна група) поряд з традиційною терапією отримували Ронколейкін. Пацієнти 2 Б підгрупи (30 осіб, порівняльна група) отримували тільки традиційне лікування. Третя група – група контролю (20 здорових осіб).

Окрім того, у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів було виявлено сенсibilізацію до грибкових, зокрема до пліснявих грибів роду *Alternaria alternata*. Четверта група – (змішана) 35 хворих ХОЗЛ II та III ступеня, сенсibilізовані до пліснявих грибів роду *Alternaria alternata*

Дослідження функції зовнішнього проводилося за допомогою спірографії, на апараті Спірограф «Microlab» № 43043, виробник: Micro Medical Limited, Англія. Для оцінки оборотності бронхообструкції проводилася фармакопроба з 2-агоністом короткої дії вентоліном.

Загальноклінічні дослідження включали: загальний аналіз крові, сечі та мокрот, що проводилися за загальноприйнятими методиками. Загальний аналіз крові проводили на гематологічному аналізаторі «Abacus Junior B» (Австрія). Загальний аналіз мокрот проводили цитологічним методом за допомогою світлового мікроскопа «Olympus» CX 41 (Японія).

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, відповідно до методичних рекомендацій, які додаються до стандартних наборів реактивів «Загальний IgM, Загальний IgA, Загальний IgG, Загальний IgE-ІФА» («Хема», Росія).

Визначення рівня sIgA у слині проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу, згідно методичних рекомендацій, які додаються до стандартних наборів реактивів «Секреторний IgA-ІФА» («Хема», Росія). Визначення рівня специфічного IgE та IgG у сироватці крові проводили

за допомогою методу імунофлюорисцентного аналізу (ImmunoCAP, виробник Phadia, Швеція) згідно методичних рекомендацій, які додаються до стандартних наборів реактивів «ImmunoCAP Specific IgE» («Phadia», Швеція).

Фагоцитарну активність нейтрофілів та НСТ тест проводили спектрофотометричним методом [13]. Рівень циркулюючих імунних комплексів низьких, середніх і високих розмірів визначався за допомогою методу диференціальної преципітації у розчині поліетиленгліколю. Залежно від концентрації ПЕГ (3%, 4,5%, 6%), визначалися ЦІК з різною молекулярною масою (відповідно високо-, середньо- низькомолекулярні).

Визначення цитокінів у сироватці крові проводили методом ІФА згідно інструкції.

Пацієнти 1 А підгрупи (40 осіб, основна група) та пацієнти 2А підгрупи (40 осіб, основна група) поряд з традиційною терапією отримували Ронколейкін. Ронколейкін (реєстраційний № ЛС-001810) ЗАТ «Біофарм» 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.

16 пацієнтам 1А групи і 19 пацієнтам 2А групи, у яких за результатами діагностики методом ImmunoCAP виявлялись специфічні IgE до *Alternaria alternata* проводилася АСІТ із використанням головного білка Alt а 1. Для проведення специфічної імунотерапії використовували алергени виробництва «Diater» (Іспанія).

У всіх хворих на ХОЗЛ 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, який оцінювали за спеціально розробленою шкалою.

Результати досліджень обробляли із використанням персонального комп'ютера за допомогою статистичного пакету програми Statistica 6.0 for Windows. Розрахунок основних статистичних показників проводили з безпосередніми кількісними даними, отриманими у результаті досліджень (середньоарифметичне значення - M; стандартна похибка середнього арифметичного - m). 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.

Результати дослідження. 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 разів (p<0,05). Рівні CD19+ та CD25+ - клітин були у межах норми в обох досліджених групах. В обох групах хворих

на ХОЗЛ відмічалася зниження проліферативної здатності Т-лімфоцитів. Показники спонтанної та індукованої ФГА РБЛ були відповідно у 1 групі у 1,23 та 1,29 рази, у 2 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). (рис. 1, 2).

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, x109/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 (ІФН-), %	8,1±0,8	8,0±0,8	11,1±1,1
Th2 (ІЛ-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
РБТЛ на ФГА 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).

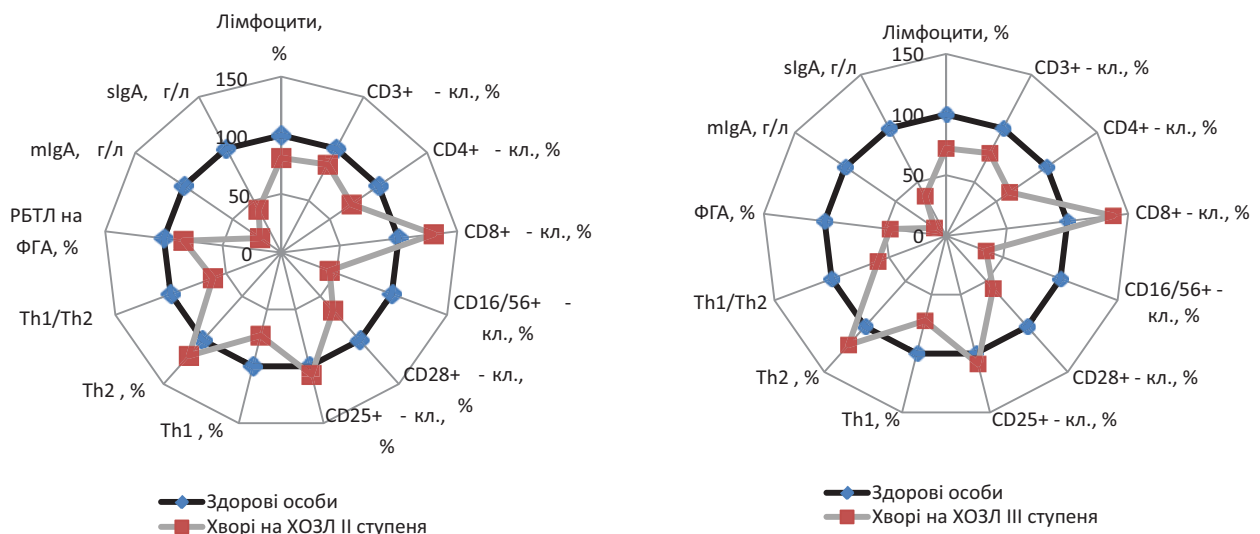


Рис. 1. Показники імунного статусу у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості

У сироватці крові хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості спостерігалось 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, рис.1). Треба відзначити, що рівень *sIgA* у ротовому секреті на самому початку захворювання на ХОЗЛ I ступеня тяжкості підвищується, а потім при переході на II та III ступінь тяжкості знижується. Також у обох групах хворих (першій та другій) 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 рази у порівнянні з контрольною групою осіб.

Вивчення нейтрофілів крові у хворих 1 та 2 груп зазначило зниження фагоцитарної здат-

ності 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 ХОЗЛ III ступеня $7,87 \pm 0,6$ %, у здорових осіб – $35,0 \pm 0,2$ %.

Вивчення цитокинового статусу хворих виявило значне підвищення у периферичній крові прозапальних цитокинів ІЛ-1 та ФНП відповідно у 1 групі у 2,88 та 5,04 рази, у 2 групі – у 3,21 та 5,57 рази. Підвищення рівня ІЛ-4 відбувалося на тлі зниження рівня ІНФ, що супроводжувалось значною зміною відношення ІЛ-4/ІНФ. У хворих на ХОЗЛ II ступеня воно сягало $11,9 \pm 1,3$, у хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості – $13,3 \pm 1,3$, у контрольній групі осіб – $2,6 \pm 0,3$ (рис. 2).

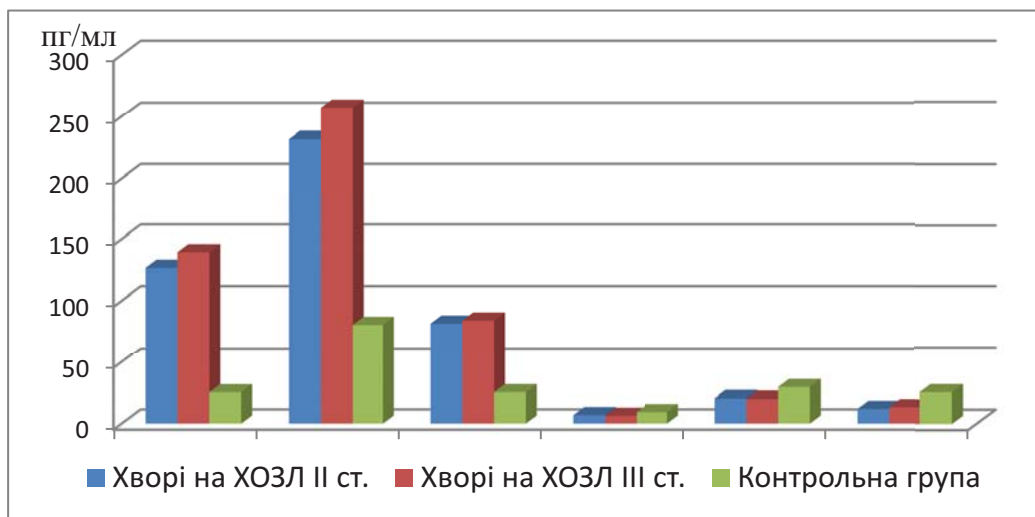


Рис.2. Рівень цитокинів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості

Звертає увагу, що у хворих на ХОЗЛ значно порушена секреція імунокомпетентними 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 зі здоровими особами. (рис.2)

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 цитокиновий статус, пригнічена ІЛ-2 секреторна здатність клітин. Імунні порушення відносяться до 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 сенсibiliзація до грибкових та бактеріальних алергенів. Найбільш часто сенсibiliзація 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. 3, 4). У 17,1% та 18,5% хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості визначався підвищений рівень ІgE до стафілококового ентеротоксину А-SEA та у 20,0% і 22,8% пацієнтів до стафілококового ентеротоксину В-SEB.

Отримані дані свідчать, що у розвитку і прогресуванні ХОЗЛ беруть участь інфекційні чинники, які спроможні підтримувати імунозапальні процеси.

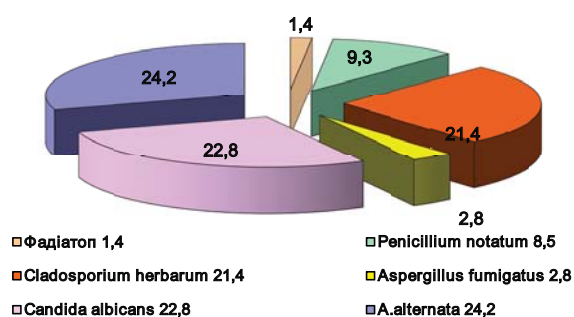


Рис.3. Відсоток осіб із підвищеним рівнем IgE до інгаляційних та грибкових антигенів у хворих на ХОЗЛ II ступеня тяжкості .

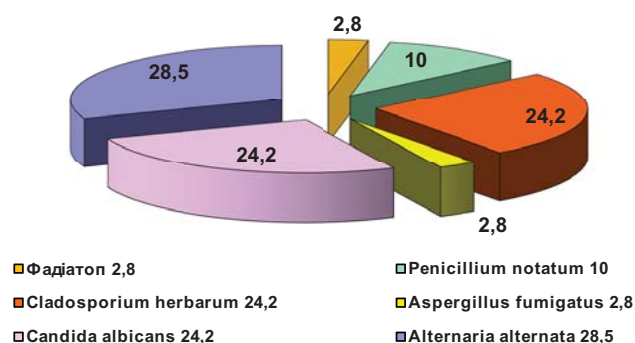


Рис.4. Відсоток осіб із підвищеним рівнем IgE до інгаляційних та грибкових антигенів у хворих на ХОЗЛ III ступеня тяжкості.

У хворих на ХОЗЛ II та III ступеня тяжкості сенсibilізованих до *Alternaria alternata* зберігається найбільш високий рівень сенсibilізації до головного білку Alt a1.

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 зданість Т-лімфоцитів, підвищується рівень експресуючих клітинами CD28+, відновлюється баланс між Th1/Th2-клітинами (табл. 2).

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

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, $\times 10^9/\text{л}$	5,57 \pm 0,5 6,21 \pm 0,5	5,51 \pm 0,5 6,15 \pm 0,5	6,25 \pm 0,3
Лімфоцити, %	26,3 \pm 0,6 31,7 \pm 0,6	23,7 \pm 0,6 30,9 \pm 0,6	32,6 \pm 0,3
CD3+- кл., %	58,5 \pm 1,4 71,5 \pm 1,9	53,1 \pm 1,2 68,4 \pm 1,4	69,0 \pm 0,35
CD4+ - кл., %	30,4 \pm 1,3 41,4 \pm 1,6	26,5 \pm 0,8 41,0 \pm 0,6	42,0 \pm 0,35
CD8+ - кл., %	37,7 \pm 1,7 29,8 \pm 1,66	39,9 \pm 1,63 29,2 \pm 0,01	29,0 \pm 0,5
CD28+ - кл., %	15,6 \pm 1,8 22,4 \pm 2,3	13,7 \pm 1,8 21,9 \pm 2,2	23,6 \pm 2,1
Th1/Th2, інд.	0,55 \pm 0,05 0,94 \pm 0,09	0,53 \pm 0,05 0,89 \pm 0,09	0,89 \pm 0,09
РБТЛ, сп., %	8,1 \pm 0,9 9,3 \pm 1,2	4,2 \pm 0,3 11,3 \pm 1,2	10,0 \pm 0,8
РБТЛ на ФГА, інд., %	47,7 \pm 3,3 66,4 \pm 2,5	26,4 \pm 2,5 60,5 \pm 2,4	57,3 \pm 7,0
mIgA, г/л	0,64 \pm 0,06 2,41 \pm 0,01	0,34 \pm 0,01 2,41 \pm 0,1	2,95 \pm 0,05
sIgA, г/л	65,5 \pm 10,1 157,1 \pm 8,8	58,5 \pm 7,6 156,1 \pm 9,8	158,5 \pm 9,9
ЦІК, г/л н.м.	173,1 \pm 6,7 90,2 \pm 9,1	259,3 \pm 8,4 90,0 \pm 9,1	64,0 \pm 7,3
с.м.	116,3 \pm 9,4 85,1 \pm 8,1	129,0 \pm 7,9 74,4 \pm 8,1	53,0 \pm 8,1

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

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 складало 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. (табл.3)

Таблиця 3
Показники фагоцитарної активності нейтрофілів пацієнтів на ХОЗЛ II ступеня тяжкості до та після лікування

Показники	ХОЗЛ II ступеня (n=40) Ронколейкін + Базисна терапія		ХОЗЛ III ступеня (n=40) Ронколейкін + Базисна терапія		Контрольна група (n=20)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Тест НСТ спонтанний, ум. од.	177,4±1,8*	200,4±1,3*,**	175,3±1,8*	221,9±1,9**	224,0±1,8
Тест НСТ стимульований, ум. од.	190,1±1,8*	265,1±1,9*,**	190,5±1,7*	240,5±1,8*,**	280,5±1,5
ФІ, %	41,3±2,4*	52,1±2,7**	40,8±2,4*	52,0±0,04**	52,5±2,6
ФЧ	1,8±0,09*	2,0±0,04**	1,7±0,06*	2,1±0,07**	2,0±0,04
Число активних фагоцитів, %	48,1±1,5*	88,1±1,5**	48,7±1,8*	89,7±1,8**	90,0±1,2
ІП, %	50,0±1,8*	75,6±1,8*,**	49,4±1,6*	78,7±1,7**	80,0±1,3
Резервні можливості, %	7,21±0,9*	32,6±1,9**	7,86±0,8*	30,2±1,9*,**	35,0±1,2

Примітки: * - достовірна різниця показників у порівнянні із групою контролю (P 0,05);

** - достовірна різниця між показниками до та після лікування (P 0,05).

У цитокіновій 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 тільки базисну терапію, залишався 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 та III ступенів тяжкості спостерігається достовірне зниження рівня загального Іg Е та тенденція до зниження специфічних Іg Е до бактеріальних та грибкових алергенів.

Отримані дані 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.

Проведення специфічної імунокорекції імунних розладів пацієнтів на ХОЗЛ включало проведення АСІТ. Всім хворим, у яких була виявлена сенсibiliзація до головного білка Alt a1, проводили АСІТ із використанням високоочищеного головного білка плісняви Alt a1. У результаті проведення дослідження було показано, що до проведення лікування рівень специфічного ІgЕ у групі хворих на ХОЗЛ складав 85,4 ± 4,9 kU/l. При проведенні специфічної імунотерапії спостерігали підвищення рівня специфічного ІgЕ протягом 5 місяців лікування, і до кінця 5 місяця лікування його рівень піднявся до 110 ± 13,2 kU/l. У той час, як рівень специфічного ІgG до Alt a1 до початку лікування знаходився у межах 2,1 ± 0,2 kU/l, рівень якого також піднімався та до кінця 5 місяця лікування його рівень піднявся майже у 3 рази до 5,6 ± 1,2 kU/l. У кінці 6 місяця лікування спостерігали зниження рівня специфічного ІgЕ та до кінця лікування його рівень стає 26,7 ± 8,2 kU/l, і навпаки, рівень специфічного ІgG продовжував підніматися та його рівень до кінця лікування склав 15,9 ± 4,3 kU/l, що у 8 разів більше у порівнянні із його показниками до лікування (рис.5).

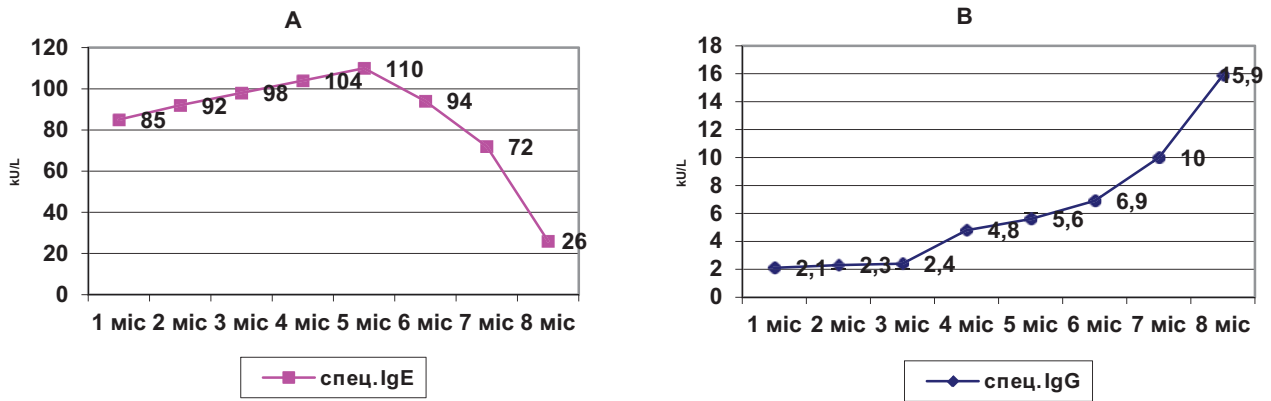


Рис.5. Динаміка рівня специфічних IgE (А) та IgG (В) до білка Alt a1 при проведенні АСІТ у хворих на ХОЗЛ.

Таким чином, нами наведені результати застосування АСІТ до *Alternaria alternata*, а саме до її головного білка Alt a1. Показано, що у результаті застосування АСІТ спостерігається значне поліпшення стану хворих. Відзначено поліпшення стану дихальної системи пацієнтів на ХОЗЛ: у 70% - зменшення хронічного кашлю та у 41% - задишки при фізичному навантаженні, у 83% обстежуваних зникла закладеність носа, і 63% пацієнтів - ринорея.

У пацієнтів, які не отримували Ронколейкін та АСІТ, достовірних змін у рівні загального та специфічних IgE до алергенів не відбувалося.

Позитивний вплив Ронколейкіну відмічався і на клінічному перебігу 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.

У 72,5% хворих на ХОЗЛ II ступеня та 63,7% хворих на ХОЗЛ III ступеня впродовж року не відбувалося загострення захворювання. У пацієнтів групи порівняння, які у комплексній терапії не отримували Ронколейкін, на протязі року спостерігалось загострення захворювання.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що впровадження Ронколейкіну та АСІТ 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 імунного запалення у бронхолегеневій системі, позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология /Г. Н. Дранник – К.: ООО «Полиграф плюс», 2010. – 552 с.

2. Кузнецова Л. В. Иммунология: национальный учебник за общей редакцией д.м.н., профессора Л.В. Кузнецовой, д.м.н., профессора В.Д. Бабаджана, член-корреспондента НАМН Украины, профессора Н.В. Харченко / Л. В. Кузнецова, В. Д. Бабаджан, Н. В. Харченко [та ін.] – ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2013. – 564 с.

3. Фещенко Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горovenko. - К.: Морион, 2001. - 79 с.

4. Bafadhel M. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Identification of biologic clusters and their biomarkers / M. Bafadhel, S. McKenna, S. Terry [et al.] //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. - Vol. 184. - P. 662 – 71.

5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011) /Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Режим доступу: <http://www.goldcopd.org>.

6. Wedzicha J. A. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study /J. A. Wedzicha, M. Decramer, J. H. Ficker [et al.] //Lancet Respir. Med. - 2013. – Vol. 1 (3). – P. 199 – 209.

7. Лисенко Г. І. Цитокіновий 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.

8. 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.

9. Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Л. М. Огородова [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 5-11.
10. *Островський М. М.* Астма-ХОЗЛ перехресний синдром: сучасний підхід до діагностики та лікування / М. М. Островський //Здоров'я України. – 2015. – Тематичний номер. Травень. – С. 32 - 33.
11. Система цитокинов и болезни органов дыхания /Б. И. Гельцер, Е. В. Маркелова, Е. В. Просекова, Е. А. Кочеткова // Терапевтический архив. – 2012. – № 11. – С. 94 - 99.
12. *Козачок М. М.* Клінічна пульмонологія / М. М. Козачок, Л. О. Висотюк, М. М. Селюк. – Київ, 2005. – 202 с.
13. *Гавриленко Т.І.* Оцінка метаболічної активності нейтрофільних гранулоцитів у хворих на гострий інфаркт міокарда / Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Пархоменко О.М. та ін. // Метод рекомендації ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України». -К.-2014.-31 с.

тарної ланок імунітету. У хворих підвищується проліферативна здатність лімфоцитів, відновлюється співвідношення Th1/Th2, підвищується фагоцитарна здатність клітин. У хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості, які отримували у комплексній терапії Ронколейкін та алерген специфічну імунотерапію (АСІТ), відбувається достовірне зниження рівня загального та специфічного IgE до алергенів плісняви. Під впливом терапії Ронколейкіну відмічалось зниження таких симптомів як задишка, кашель та кількість мокротиння, спостерігалось підвищення якості життя.

Висновки. Отримані дані дозволяють стверджувати, що впровадження Ронколейкіну та АСІТ до комплексної терапії хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості сприяє відновленню імунного статусу, корегує порушення у Т-клітинній, гуморальній та фагоцитарній ланках імунітету, сприяє пригніченню імунного запалення у бронхолегеневій системі, позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання. Нові напрямлення лікування ХОЗЛ повинні, безперечно, включати імунокоригуючу терапію, включаючи неспецифічну, а при показаннях і специфічну імунотерапію, як ефективний засіб боротьби з імунним запаленням.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, імунний статус, алерген специфічна імунотерапія, молекулярна діагностика, грибові алергени.

РЕЗЮМЕ

СПЕЦИФІЧНА І НЕСПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ В КОРЕКЦІЇ ІМУННИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Назаренко О.П.

Клініка імунології та алергології «Форпост», м.Київ

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це значима економічна та соціальна проблема, яка поки не має тенденції до покращення. Особливу актуальність у лікуванні хворих на ХОЗЛ мають наукові дослідження, присвячені розробці методів та засобів терапії цієї патології.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 140 хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості захворювання. Середній вік хворих становив 43±1,5 років. Серед них 62 пацієнта жіночої статі і 78 чоловічої.

Результати дослідження. 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. Показано, що у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості знижена поглинальна та перетравлююча здатність фагоцитів, проліферативна здатність Т-клітин, порушений Th1/Th2-клітинний баланс. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ найбільш часто виявляється підвищений вміст IgE до грибів роду *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans*.

Застосування Ронколейкіну у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів тяжкості супроводжується нормалізацією показників Т-клітинної, гуморальної та фагоци-

РЕЗЮМЕ

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Назаренко А.П.

Клиника иммунологии и аллергологии «Форпост», г.Київ

Введение. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – это значимая экономическая и социальная проблема, которая пока не имеет тенденции к улучшению. Особую актуальность в лечении больных ХОЗЛ имеют научные исследования, посвященные разработке методов и средств терапии этой патологии.

Материалы и методы. Проведено обследование 140 больных ХОЗЛ II и III степеней тяжести заболевания. Средний возраст больных составил 43 ± 1,5 лет. Среди них 62 женщин и 78 мужчин.

Результаты исследования. Установлено, что ХОЗЛ II и III степеней тяжести протекает на фоне нарушенной Т-клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета. Нарушение касается как местного, так и общего иммунитета. Показано, что у больных ХОЗЛ II и III степеней тяжести снижена поглощающая и переваривающая способность фагоцитов, пролиферативная способность Т-клеток, нарушен Th1/Th2-клеточный баланс. Установлено, что у больных ХОЗЛ наиболее часто обнаруживается повышенное содержание IgE к грибам рода *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans*.

Применение Ронколейкина у больных ХОЗЛ II и III степеней тяжести сопровождается нормализацией показателей Т-клеточного, гуморального и фагоци-

тарного звеньев імунітета. У больних підвищується проліферативна здатність лімфоцитів, встановлюється співвідношення Th1/Th2, підвищується фагоцитарна здатність кліток. У больних ХОЗЛ II і III ступенів тяжкості, отримавши в комплексній терапії Ронколейкін і алерген специфічну імунотерапію (АСИТ), відбувається достовірне зниження рівня загального і специфічного IgE к алергенам плісняви. Під впливом терапії Ронколейкіна відзначалося зниження таких симптомів як одышка, кашель і кількість мокроты, спостерігалося підвищення якості життя.

Выводы. Отримані дані дозволяють утвердити, що введення Ронколейкіна і АСИТ в комплексній терапії больних ХОЗЛ II і III ступенів тяжкості сприяє відновленню імунного статусу, коректує порушення Т-клітинного, гуморального і фагоцитарного звеньев імунітета, сприяє подавленню імунного запалення в бронхолегочній системі, позитивно впливає на клінічне перебіг захворювання. Нові напрями лікування ХОЗЛ повинні безумовно включати іммунокоригуючу терапію, включаючи неспецифічну, а при показаннях і специфічну імунотерапію, як ефективне засіб боротьби з імунним запаленням.

Ключевые слова: хронічне обструктивне захворювання легких, імунний статус, алерген специфічна імунотерапія, молекулярна діагностика, грибові алергени.

SUMMARY

SPECIFIC AND NON-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN THE CORRECTION OF IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Nazarenko O.P.

Clinic of Immunology and Allergology "Forpost", Kyiv

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a significant economic and social problem that has not yet tended to improve. Of particular relevance in the treatment of patients with COPD are scientific studies on the development of methods and means of treatment of this pathology.

Materials and methods. A survey of 140 patients with COPD II and III severity of the disease. The average age of patients was $43 \pm 1,5$ years. Among them, 62 women and 78 men.

Results. It has been established that COPD II and III severity proceeds against the background of violations in the T-cell, humoral and phagocytic links of immunity. The violation concerns both local and general immunity. It has been shown that in patients with COPD II and III degrees of severity, the absorbing and digesting ability of phagocytes, the proliferative ability of T cells are reduced, the Th1/Th2 - cell balance is impaired. It has been established that in patients with COPD most often an elevated IgE content is found for mushrooms of the genus *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans*.

The use of Roncoleukin in patients with COPD II and III degrees of severity is accompanied by the normalization of indicators of T-cell, humoral and phagocytic links of immunity. In patients, the proliferative ability of lymphocytes increases, the Th1/Th2 ratio is restored, and the phagocytic ability of cells increases. In patients with COPD II and III severity who received Roncoleukin and allergen specific immunotherapy (ASIT) in the complex therapy, there is a significant decrease in the level of general and specific IgE to mold allergens. Under the influence of Roncoleukin's therapy, there was a decrease in symptoms such as shortness of breath, cough and sputum, an improvement in the quality of life was observed.

Conclusion. The findings suggest that the introduction of Roncoleukin and ASIT in the complex therapy of patients with COPD II and III degrees of severity helps to restore immune status, corrects disorders in the T-cell, humoral and phagocytic links of the immune system, suppresses immune inflammation in the bronchopulmonary system, has a positive effect on the clinical course of the disease. New directions of treatment of COPD should certainly include immunocorrective therapy, including nonspecific, and, if indicated, specific immunotherapy as an effective mean of combating immune inflammation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immune status, allergen specific immunotherapy, molecular diagnostics, fungal allergens