

Ю. І. Фещенко, І. Ф. Ільїнська, І. П. Турчина, Л. М. Курик, Ю. О. Матвієнко,
І. В. Копосова, В. М. Петішкіна

ЗАСТОСУВАННЯ ЦИКЛОФЕРОНУ ТА ПІОБАКТЕРІОФАГУ ДЛЯ ІМУНОКОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З КОЛОНІЗАЦІЄЮ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ УМОВНО-ПАТОГЕННОЮ МІКРОФЛОРОЮ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА И ПИОБАКТЕРИОФАГА ДЛЯ ИММУНОКОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С КОЛОНИЗАЦИЕЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРОЙ

Ю. И. Фещенко, И. Ф. Ильинская, И. П. Турчина, Л. М. Курик,
Ю. А. Матвиенко, И. В. Копосова, В. М. Петушкина

Резюме

Цель работы — изучение эффективности иммуноткоррекции при использовании комбинации циклоферона и пиобактериофага у больных бронхиальной астмой с колонизацией дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой.

Объект исследования — 44 пациента с персистирующей бронхиальной астмой средней степени тяжести в фазу ремиссии.

Методы исследования — клинические, иммунологические, статистические.

Результаты. В данной работе представлены результаты изучения эффективности иммуноткоррекции при использовании комбинации 12,5 % раствора циклоферона 2 мл внутримышечно (по 250 мг 1 раз в день по схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 день) и пиобактериофага (по 2 капли в каждую ноздрю носа 3 раза в день 1 мес.) у больных бронхиальной астмой с колонизацией дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой. Выявлено, что добавление комбинации циклоферона и пиобактериофага к комплексной базисной терапии бронхиальной астмы приводит к нормализации показателей лейкограммы, содержания и субпопуляционного состава Т-клеток, увеличению содержания моноцитов, В-клеток и природных киллеров, нормализации уровней Ig M и Ig G в сыворотке крови, а также стимуляции метаболической активности циркулирующих фагоцитов. Уровень Ig E в сыворотке крови у пациентов данной группы снижался более выражено, чем в контрольной группе, но не нормализовался, поэтому на протяжении периода лечения и после него необходимо осуществлять мониторинг данного показателя.

Предложенную схему иммуноткоррекции целесообразно использовать для профилактики инфекционных обострений бронхиальной астмы в период ремиссии у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, циклоферон, пиобактериофаг, иммуноткоррекция.

Укр. пульмонолог. журнал. 2014, № 3, С. 26–32.

Фещенко Юрій Іванович
Директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України
Академік НАМН України, професор
10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,
Tel.: 380 44 275-04-02, fax: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

USE OF CYCLOFERON AND PYOBACTERIOPHAGE FOR IMMUNE CORRECTION IN ASTHMA PATIENTS WITH PATHOGENIC MICROFLORA RESPIRATORY TRACT COLONIZATION

Yu. I. Feshchenko, I. F. Ilyinskaya, I. P. Turchyna, L. M. Kuryk,
Yu. O. Matvienko, I. V. Kuposova, V. M. Petishkina

Abstract

The aim was to study the efficiency of immune correction with Cycloferon and Pyobacteriophage combination in bronchial asthma patients with respiratory tract opportunistic microflora colonization.

Object — 44 patients with moderate persistent asthma in the remission phase.

Methods — clinical, immunological and statistical.

Results. Cycloferon (12,5 % solution, 2 ml (250 mg) i/m QD 1 on day 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23) and Pyobacteriophage (2 drops in each nostril TID for one month) were administered to asthma patients with respiratory tract opportunistic microflora colonization. This therapy led to normalization of WBC indexes, T-cells maintenance and its subpopulation balance, recruitment of monocytes, B-cells and NK cells, normalization of IgM and IgG levels in blood serum and stimulation of circulatory phagocytes metabolic activity. IgE serum level decreased to more degree in comparison with the control group, but didn't reach normal range. Thus, through all treatment period and after its completion it is required to monitor this parameter.

Key words: asthma, Cycloferon, Pyobacteriophage, immune correction.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 3: 26–32.

Yurii I. Feshchenko
Director of National Institute of phthisiology
and pulmonology named after F. G. Yanovskii
National Academy of medical sciences of Ukraine
Academician of NAMS of Ukraine, professor
03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.
Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

Згідно з міжнародними рекомендаціями щодо принципів діагностики та лікування бронхіальної астми (БА), її контрольованість є пріоритетним завданням практичних лікарів, проте його здійснення досі залишається складною проблемою [1]. Незадовільний контроль БА, який має місце у більшості пацієнтів багатьох країн світу, у т.ч. розвинутих (наприклад, у 80 % пацієнтів в Європі й у 75 % в США), характеризується збільшенням кількості

загострень БА [1, 2]. У їх виникненні поряд з порушенням режиму проведення базисної терапії та агресивною дією провокуючих факторів, важливе значення має інфекційний чинник [6, 8]. Встановлено, що патогенні мікроорганізми здатні не тільки провокувати загострення БА, але й погіршувати її перебіг [3]. Доведено, що переважна більшість загострень БА інфекційного генезу асоційована з мікст-інфекціями [7, 9]. Так, у 75 % загострень БА, в якості головних тригерів виступають респіраторні віруси, які не тільки викликають загострення БА, але й значно ускладнюють та пролонгують його перебіг [1, 2, 8, 9].

Віруси здатні опосередковано викликати обструкцію дихальних шляхів [2], провокувати напади астми самостійно або посилюючи дію алергенів [1]. Продемонстровано, що прояви бронхіальної гіперчутливості можуть зберігатися після перенесеної ГРВІ від 5 до 11 тижнів [2, 7].

Від 5 до 30 % всіх загострень БА пов'язано з розвитком гострої інфекції, обумовленої умовно-патогенною мікрофлорою [7, 14]. Відомо, що нормальна мікрофлора верхніх дихальних шляхів забезпечує «колонізаційний імунітет» та перешкоджає закріпленню патогенних та умовно-патогенних мікробів на слизовій оболонці бронхів [13]. Але, при ослабленні захисного бар'єру бронхолегеневої системи під впливом постійного застосування інгаляційних кортикостероїдів, періодичного використання системних кортикостероїдів при загостренні БА, може бути порушено мікробний баланс у дихальних шляхах за рахунок надмірного розмноження умовно-патогенної мікрофлори, в тому числі дріжджоподібних грибів роду *Candida* [3, 4, 5]. Існує прямий зв'язок між станом імунної системи та активацією умовно-патогенної мікрофлори [3, 4]. Встановлено, що продукти метаболізму бактерій та грибів запускають каскад імунних та біохімічних реакцій і можуть сприяти розвитку всіх чотирьох видів алергічних реакцій, додатково посилюючи існуючу сенсibiliзацію [3, 5]. Численні дослідження демонструють, що у хворих на астму присутній постійний рівень мінімального запалення, навіть при повній відсутності симптоматики [2, 6, 8]. Посилення запалення у бронхах та тривале його підтримання з часом веде до дистрофічних змін миготливого епітелію слизової оболонки дихальних шляхів та порушення мукоциліарного кліренсу [4, 5, 14, 15]. Таким чином формується замкнуте хибне коло: алергічне запалення дихальних шляхів провокує проникнення респіраторних вірусів до епітелію та його пошкодження; пригнічення мукоциліарного кліренсу та втрата інфекційного контролю на слизових веде до їх необмеженої колонізації умовно-патогенною мікрофлорою, сприяє адгезії та інвазії бактеріальної флори з формуванням вірусно-бактеріальних асоціацій, за рахунок чого посилюється вже існуюче запалення у бронхах [2, 7].

Під впливом інфекційних агентів може відбутися ще більш глибоке пригнічення імунної відповіді, яке обумовлене екзо- та ендотоксинами, що вивільняються внаслідок бактеріолізу. При цьому водночас з імуностимуляцією, що підсилюється зі збільшенням кількості збудників, виникає нею ж обумовлена імуносупресія. Поряд з небезпекою погіршення перебігу та контролю БА, підвищується ймовірність загострення та переходу захворювання з більш легкої форми перебігу у більш важку [3, 5, 7]. З огляду на вищезазначене, сучасний підхід до профілактики загострень БА має враховувати підвищену схильність хворих на БА до респіраторно-вірусних інфекцій, дисбаланс імунітету та порушення мікробіоценозу дихальних шляхів. У зв'язку з цим в комплексну терапію БА, поряд з посиленою базисною терапією, доцільно включати імуномодулятори та протимікробні засоби.

Одним з перспективних імуномодуляторів, які мають виразну противірусну дію є індуктори інтерферону (ІФН),

зокрема циклоферон - розчинний синтетичний аналог природного алкалоїду з культури *Citrus grandis*. Його активною складовою виступає меглумін акридонцетат (акридонуксусна кислота) [9, 10]. Циклоферону притаманна висока біодоступність, він стимулює синтез власних ІФН I та II типів, має противірусну, імуномодельючу, протизапальну активності, тощо. Імуномодельючий ефект циклоферону проявляється активацією фагоцитозу та підвищенням продукції активних форм кисню фагоцитами, корекцією синтезу імуноглобулінів, покращенням показників Т-клітинного імунітету (нормалізацією субпопуляційного складу Т-клітин, вмісту та активності природних кілерів, тощо). У складі комплексної терапії курс циклоферону з успіхом застосовується для лікування та профілактики ГРВІ, при вторинних імунодефіцитах, які зумовлені хронічними грибковими та бактеріальними інфекціями [9, 10, 11, 12]. Виявлено, що застосування циклоферону у комплексному лікуванні хворих на БА сприяє нормалізації продукції ІФН- α і ІФН- γ , показників гуморального і клітинної ланок імунітету [11] і дозволяє знизити кількість загострень [3], у т.ч. вірусного генезу, а отже може бути рекомендований хворим БА для профілактики респіраторних інфекцій в період їх епідемічних спалахів [9, 10, 12].

Іншим напрямком профілактики інфекційних загострень БА вважається санація верхніх дихальних шляхів хворих, для чого звичайно застосовуються антибактеріальні лікарські засоби. Але стрімке поширення резистентності мікроорганізмів до антибіотиків суттєво знижують ефективність антибіотикотерапії [13, 16], що поряд з токсичними, імуносупресивними та алергічними реакціями на їх введення є досить значною проблемою для хворих на БА. У якості альтернативи антибіотикам можуть бути запропоновані препарати бактеріофагів [16, 17].

Бактеріофаги відносять до імунобіологічних препаратів, які являють собою стерильні фільтрати бактеріальних фаголізатів [16, 17]. Розрізняють стафілококовий, стрептококовий, протейний, клебсієллезний, піобактеріофаг та ін. Бактеріофаги специфічно лізують відповідні мікроорганізми, стимулюють фактори специфічного та неспецифічного імунітету і тому вважаються особливо ефективними при лікуванні хронічних запальних процесів, які супроводжуються імунодепресією. При цьому бактеріофаги не впливають на сапрофітну мікрофлору, на відміну від антибіотиків; вони також є абсолютно безпечними та нетоксичними і можуть застосовуватися як самостійно, так і в комбінації з іншими ліками [16, 17, 18]. Найбільш універсальним препаратом, призначеним для лікування гнійно-запальних захворювань, є піобактеріофаг полівалентний очищений (виробляється в Росії НПО «Микроген»), який включає в себе суміш бактеріофагів, активних щодо бактерій *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*. Його призначають *per os*, наружно та місцево для промивання ран, введення у порожнини пазух носу, абсцесів, матки, сечового міхура [16, 17, 18].

Враховуючі вищезазначене, застосування комбінації циклоферону та полівалентного піобактеріофагу для профілактики інфекційних загострень хвороби та імунокорекції у хворих на БА з колонізацією їх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою є патогенетичне

обґрунтованим. З огляду на це метою даного дослідження було визначення ефективності такої імунотерапії.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 44 хворих на БА середнього ступеня важкості, їх середній вік становив ($43,2 \pm 1,9$) роки. Середній ОФВ₁ дорівнював ($65,8 \pm 0,57$) %. З дихальних шляхів усіх хворих висівалася умовно-патогенна мікрофлора: із них у 37 було виявлено *Staphylococcus aureus*, у 7 мала місце змішана бактеріально-грибкова мікрофлора.¹

Хворих було розподілено на дві групи по 22 особи в кожній: до I — контрольної групи було включено пацієнтів, які після курсу лікування загострення отримували лише стандартну базисну терапію періоду ремісії, що включала застосування інгаляційного кортикостероїду та бета-2-агоністу короткої дії для купування симптомів астми. Пацієнти II групи додатково отримували препарат Піобактеріофаг (сексатфаг) по 2 краплі у кожному ніздрю носу 3 рази на добу протягом 30 днів та препарат Циклоферон 12,5 % розчин 2 мл внутрішньом'язово по 250 мг 1 раз на добу по схемі: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 день.

У всіх хворих діагноз БА було підтверджено клінічно та функціонально (за допомогою спірометрії та тесту на зворотність бронхообструкції з бронхолітиком). Розподіл хворих за ступенем важкості та призначення лікування проводилося відповідно до Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».

Імунологічну реактивність хворих оцінювали двічі - до та після призначення комбінації циклоферону та піобактеріофагу за показниками, які характеризували Т-, В- систему імунітету та стан фагоцитуючих клітин.

Фенотипування головних популяцій лімфоцитів: Т-лімфоцитів (CD3+CD19-), В-лімфоцитів (CD3-CD19+) та природних кілерів (CD3-CD16+) - проводили за допомогою проточної лазерної цитометрії (проточний цитофлуориметр «FACSCalibur», Канада) з використанням анти-CD моноклональних антитіл із подвійною міткою („Beckman Coulter”, США) [19]. Тим же методом встановлювали субпопуляційний склад Т-клітин, для чого визначали відносний вміст хелперів/індукторів (CD4⁺CD8⁻лімфоцитів) та кілерів/супресорів (CD4⁻CD8⁺лімфоцитів) і за їх співвідношенням розраховували імунорегуляторний індекс (ІРІ). Функціональну активність Т-клітин визначали за їх проліферативною відповіддю на фітогемаглютинін (ФГА) у реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) [20]. Для обчислення абсолютного вмісту цих клітин користувалися даними лейкограми, визначеною на геманалізаторі ABX-mscros 60, Франція.

Методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «ХЕМА-МЕДІКА» (Москва, Росія) оцінювали функціонування В-клітин за рівнями сироваткових імуноглобулінів (Іg) класів А, М, G. Рівні циркулюючих імуних комплексів (ЦІК) визначали у тесті мікропреципітації в поліетиленгліколі з використанням комерційних тест-систем

«ХЕМА-МЕДІКА» (Москва, Росія) і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі μ Quant (BioTek, США) [21].

Стан фагоцитуючих клітин оцінювали за відносним та абсолютним вмістом нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів у крові та функціональною їх активністю. Останню характеризували за здатністю до поглинання латексу та рівнем кисень-залежного метаболізму, який визначали у тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ-тесті) [22].

За допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000 (ліцензія Russian Academic OPEN NO LEVEL № 17016297 на персональному комп'ютері IBM Atlon у програмі Excel) проводили статистичну обробку отриманих даних. Для перевірки нормальності розподілу даних в окремих вибірках використовували функцію NORMSAMP-1, вбудовану в середовище Excel. Для порівняльного аналізу частоти індивідуальних змін імунологічних показників використовували альтернативне варіювання (наявність або відсутність знижених, референтних або підвищених показників серед представників відповідної групи) [23].

Для оцінки достовірності відмінностей показників користувалися двохстороннім t — критерієм Ст'юдента. За рівень вірогідності приймали значення показників вірогідності (p), які дорівнювали або були меншими за 0,05.

Результати та їх обговорення

Аналіз імунограм хворих на БА обох груп, які по завершенні лікування загострення отримували стандартну базисну терапію періоду ремісії, виявив наявність хронічного запального процесу та атопії, що проявлялося лейкоцитозом, лімфоцитозом, нейтрофіліозом та еозинофілією (табл. 1). Відзначалося зменшення середніх показників відносної кількості Т-клітин при відсутності достовірних змін їх абсолютного вмісту, зниження середніх показників відносного вмісту Т-хелперів на фоні зростання їх абсолютної чисельності, низький відносний вміст цитотоксичних Т-клітин, а також пригнічення проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на ФГА (табл. 2). Вміст В-клітин теж виявився збільшеним і високими виявилися рівні Іg E. Зміни стану клітинних факторів природної резистентності у хворих на БА характеризувалися зменшенням відносного вмісту природних кілерів, дисфункцією нейтрофільних гранулоцитів, яка характеризувалася послабленням їх поглинальної здатності та посиленням кисеньзалежного метаболізму, пригніченням продукції активних форм кисню моноцитами, яке свідчить про недостатність протиінфекційного контролю.

У хворих, котрі отримували лише стандартну терапію періоду ремісії (I група), вміст лейкоцитів, лімфоцитів та еозинофілів по завершенні лікування вже не відрізнявся від контрольних значень. Під впливом комбінації циклоферону з піобактеріофагом (II група) зникнення лейкоцитозу було підтверджено статистично. У цих хворих також зникнув лімфоцитоз і знижувалася чисельність циркулюючих нейтрофілоцитів. На відміну від хворих I групи, у пацієнтів II групи зафіксоване суттєве збільшення вмісту моноцитів та зникнення еозинофілії (див. табл. 1).

Ці результати знайшли своє підтвердження і при вивченні індивідуальної динаміки показників лейкограми у обстежених пацієнтів: найбільша частота їх нормалі-

¹ Мікробіологічні дослідження проводилися у лабораторії мікробіології НІФП С. Г. Ясир, С. В. Миронченко.

зації мала місце у хворих II групи, котрі отримували циклоферон та піобактеріофаг (рис. 1).

Таблиця 1

Лейкограми хворих на БА, які крім стандартної терапії додатково отримували циклоферон та піобактеріофаг (M ± m)

Вміст	Здорові особи (n = 20)	Хворі на БА	
		контроль лікування (n = 22)	піобактеріофаг та циклоферон (n = 22)
Лейкоцитів (10⁹/л)			
вихідні	6,2 ± 0,3	7,9 ± 0,5*	10,0 ± 1,2*
після лікування		7,6 ± 0,5	7,0 ± 0,5 [#]
Лімфоцитів (%)			
вихідні	36,0 ± 2,3	38,0 ± 2,3	34,2 ± 2,3
після лікування		35,6 ± 2,0	36,5 ± 2,4
Лімфоцитів (10⁹/л)			
вихідні	2,18 ± 0,20	2,98 ± 0,28*	3,26 ± 0,35*
після лікування		2,45 ± 0,19	2,47 ± 0,20 [#]
Нейтрофілів (%)			
вихідні	55,9 ± 1,6	52,4 ± 2,7	57,4 ± 2,5
після лікування		54,4 ± 2,7	51,7 ± 2,3
Нейтрофілів (10⁹/л)			
вихідні	3,50 ± 0,20	4,19 ± 0,37	4,43 ± 0,18*
після лікування		4,00 ± 0,41	3,73 ± 0,38
Моноцитів (%)			
вихідні	4,6 ± 1,6	4,4 ± 0,7	4,3 ± 0,6
після лікування		5,7 ± 0,5	8,6 ± 0,8 [#]
Моноцитів (10⁹/л)			
вихідні	0,28 ± 0,03	0,38 ± 0,08	0,35 ± 0,05
після лікування		0,44 ± 0,07*	0,67 ± 0,11 [#]
Еозинофілів (%)			
вихідні	2,8 ± 0,2	4,2 ± 1,0	3,5 ± 0,8
після лікування		5,3 ± 2,0	3,0 ± 1,0
Еозинофілів (10⁹/л)			
вихідні	0,20 ± 0,02	0,35 ± 0,07*	0,32 ± 0,03*
після лікування		0,20 ± 0,04	0,26 ± 0,04

Примітки: * — різницю показника у порівнянні з показником здорових осіб статистично підтверджено (p < 0,05); [#] — різницю показників до та після лікування, статистично підтверджено (p < 0,05).

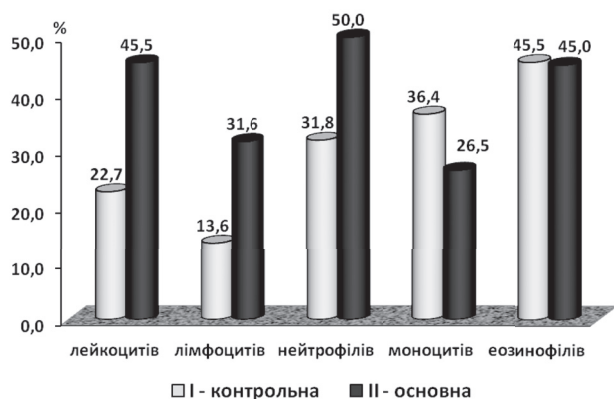


Рис. 1. Частота нормалізації показників лейкограми у хворих на бронхіальну астму. I — група хворих, які отримували лише базисну терапію, II — група хворих, які додатково отримували циклоферон та піобактеріофаг.

Динаміка показників Т-системи імунітету у хворих на БА I групи, які отримували стандартне лікування, характеризувалася збільшенням відносного вмісту пан-Т-клітин (табл. 3), котре не супроводжувалося зростанням середніх показників їх абсолютної кількості, нормалізацією вмісту Т-хелперів, що призводило до зменшення імунорегуляторного індексу, а також пригніченням проліферативної відповіді Т-Лф на ФГА. Нормалізацію абсолютного вмісту Т-клітин було зафіксовано у 45 % хворих цієї групи, погіршення — у 18 %, нормалізацію вмісту їх імунорегуляторних субпопуляцій — у 36 %, а погіршення — також у кожного третього пацієнта. Нормалізація функціональної активності Т-Лф спостерігалася всього у 27,3 % випадків, а подальше пригнічення — у 62,1 % (рис. 2). Ймовірно, це було обумовлено імунодепресивною дією глюкокортикоїдів, котрі входять до стандартної терапії БА.

Таблиця 2

Показники Т-системи імунітету хворих на БА, які додатково отримували циклоферон та піобактеріофаг (M ± m)

Вміст	Здорові особи (n = 20)	Хворі на БА	
		контроль лікування (n = 22)	піобактеріофаг та циклоферон (n = 22)
Вміст CD3⁺-Лф (%)			
вихідні	69,7 ± 1,8	51,6 ± 4,9*	45,7 ± 3,9*
після лікування		63,6 ± 3,0 [#]	64,8 ± 2,6 [#]
Вміст CD3⁺-Лф (10⁹/л)			
вихідні	1,30 ± 0,20	1,53 ± 0,18	1,32 ± 0,11
після лікування		1,49 ± 0,20	1,51 ± 0,11
Вміст CD4⁺-Лф (%)			
вихідні	45,7 ± 2,2	32,4 ± 3,9*	28,6 ± 2,4*
після лікування		36,1 ± 2,6*	33,7 ± 2,7*
Вміст CD4⁺-Лф (10⁹/л)			
вихідні	0,70 ± 0,10	1,01 ± 0,13*	0,82 ± 0,09
після лікування		0,81 ± 0,11	0,91 ± 0,11
Вміст CD8⁺-Лф (%)			
вихідні	28,4 ± 1,6	19,1 ± 2,4*	20,0 ± 1,9*
після лікування		25,0 ± 2,3	24,3 ± 1,7
Вміст CD8⁺-Лф (10⁹/л)			
вихідні	0,60 ± 0,10	0,56 ± 0,08	0,59 ± 0,06
після лікування		0,84 ± 0,12 [#]	0,75 ± 0,15
IPI (y.o.)			
вихідні	1,60 ± 0,20	2,30 ± 0,52	1,82 ± 0,43
після лікування		1,36 ± 0,23	1,53 ± 0,18
РБТЛ з ФГА (%)			
вихідні	63,3 ± 2,3	56,9 ± 2,9	54,5 ± 3,2*
після лікування		51,9 ± 1,5*	51,3 ± 1,6*

Примітки: * — різницю показника у порівнянні з показником здорових осіб статистично підтверджено (p < 0,05); [#] — різницю показників до та після лікування, статистично підтверджено (p < 0,05).

У хворих II групи, які додатково отримували комбінацію циклоферону з піобактеріофагом, мало місце відновлення відносного вмісту загальної популяції Т-клітин, яке було підтвержене статистично (див. табл. 2), проте нормалізація абсолютної їх кількості відбувалася лише у третини хворих. Нормалізацію вмісту Т-хелперів було зафіксовано у 32,0 %, які додатково отримували комбіна-

цію циклоферону з піобактеріофагом (див. рис. 2), але у 13,6 % цей показник погіршився.

Нормалізація чисельності Т-супресорів відбулася лише у 18,2 % пацієнтів II групи, а у 27,3 % хворих обох груп зафіксоване його погіршення, що призводило до посилення дисбалансу імунорегуляторних субпопуляцій Т-Лф. Слід зазначити, що у пацієнтів II групи імунорегуляторний індекс нормалізувався у 43,0 %, тоді як у хворих I групи, які отримували лише стандартну терапію вона мала місце у 27,0 % хворих. Нормалізація проліферативної активності Т-клітин спостерігалася у 36,4 % пацієнтів II групи, що достовірно не відрізнялося від частоти нормалізації цього показника у хворих з I групи порівняння (див. рис. 2).

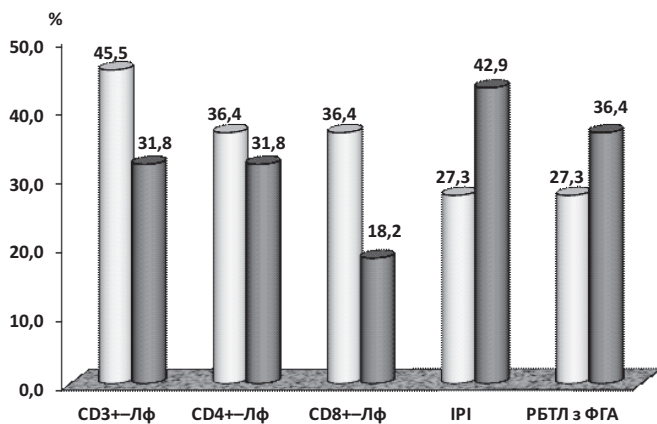


Рис. 2. Частота нормалізації показників Т-системи імунітету у хворих на бронхіальну астму. I — група хворих, які отримували лише базисну терапію, II — група хворих, які додатково отримували циклоферон та піобактеріофаг.

Таблиця 3

Показники В-системи імунітету хворих на БА, які додатково отримували циклоферон та піобактеріофаг

Вміст	Здорові особи (n = 20)	Хворі на БА	
		контроль лікування (n = 22)	піобактеріофаг та циклоферон (n = 22)
Вміст CD19⁺-Лф (%)			
вихідні	9,3 ± 0,8	17,1 ± 1,4*	18,5 ± 2,0*
після лікування		9,9 ± 1,2 [#]	11,9 ± 1,1**
Вміст CD19⁺-Лф (10⁹/л)			
вихідні	0,20 ± 0,02	0,51 ± 0,08*	0,63 ± 0,09*
після лікування		0,58 ± 0,15*	0,61 ± 0,15*
Рівень Ig A (г/л)			
вихідні	3,0 ± 0,3	3,02 ± 0,33	2,50 ± 0,15
після лікування		2,09 ± 0,15**	2,50 ± 0,25
Рівень Ig M (г/л)			
вихідні	2,0 ± 0,4	1,39 ± 0,14	1,58 ± 0,09
після лікування		1,09 ± 0,09*	1,23 ± 0,12 [#]
Рівень Ig G (г/л)			
вихідні	12,3 ± 0,5	13,2 ± 0,9	13,6 ± 1,2
після лікування		12,6 ± 0,7	12,9 ± 0,8
Рівень Ig E (г/л)			
вихідні	90,0 ± 5,0	274,6 ± 55,5*	193,7 ± 57,6*
після лікування		315,3 ± 75,7*	188,3 ± 38,3*

Примітки: * — різницю показника у порівнянні з показником здорових осіб статистично підтверджено (p < 0,05); [#] — різницю показників до та після лікування, статистично підтверджено (p < 0,05).

Динаміка показників гуморального імунітету хворих на БА I групи після завершення стандартної терапії характеризувалася зниженням вмісту В-Лф, але абсолютний вміст цих клітин залишився у 2,5 рази вищим за контрольний. Це супроводжується гіпоімунглобулінемією (рівень сироваткового Ig A знижувався у 1,5 рази) та стабільно високими рівнями Ig E (див табл. 3). Проте при аналізі індивідуальної динаміки імунограм з'ясувалося, що у 27,0 % пацієнтів з цієї групи мала місце нормалізація чисельності В-клітин, нормалізація рівнів Ig A — у кожного другого, Ig M — у кожного п'ятого пацієнта, але при цьому жодного випадку нормалізації вмісту Ig G та Ig E у даній групі зафіксовано не було (рис. 3).

Таблиця 4

Показники клітинних факторів неспецифічної резистентності у хворих на БА, які додатково отримували циклоферон та піобактеріофаг (M ± m)

Вміст	Здорові особи (n = 20)	Хворі на БА	
		контроль лікування (n = 22)	піобактеріофаг та циклоферон (n = 22)
Вміст CD16⁺-Лф (%)			
- вихідні	20,1 ± 1,2	12,4 ± 1,2*	13,5 ± 1,4*
- після лікування		15,3 ± 1,1*	17,5 ± 1,9
Вміст CD16⁺-Лф (10⁹/л)			
- вихідні	0,40 ± 0,10	0,47 ± 0,06	0,46 ± 0,05
- після лікування		0,47 ± 0,06	0,46 ± 0,11
ПФ-Нф (%)			
- вихідні	41,6 ± 2,3	46,1 ± 3,0	44,0 ± 3,2
- після лікування		48,6 ± 2,1	47,3 ± 2,3
ФЧ-Нф (у.о.)			
- вихідні	7,9 ± 0,1	5,4 ± 0,1*	5,3 ± 0,1*
- після лікування		5,3 ± 0,1*	5,5 ± 0,2*
НСТ-Нф (%)			
- вихідні	32,5 ± 1,8	55,7 ± 3,1*	52,6 ± 2,8*
- після лікування		54,7 ± 4,3*	62,1 ± 3,2**
ЦХП-Нф (%)			
- вихідні	0,35 ± 0,10	0,72 ± 0,05*	0,64 ± 0,06*
- після лікування		0,65 ± 0,05*	0,72 ± 0,04*
ПФ-Мц (%)			
- вихідні	31,2 ± 1,7	26,5 ± 1,6	29,3 ± 1,8
- після лікування		25,6 ± 2,3	28,7 ± 2,0
ФЧ-Мц (у.о.)			
- вихідні	5,1 ± 0,1	5,4 ± 0,1	5,3 ± 0,1
- після лікування		5,3 ± 0,1	5,2 ± 0,1
НСТ-Мц (%)			
- вихідні	32,6 ± 2,0	23,4 ± 2,7*	24,8 ± 2,5
- після лікування		31,1 ± 3,0	33,4 ± 4,4
ЦХП-Мц (%)			
- вихідні	0,40 ± 0,08	0,29 ± 0,04*	0,27 ± 0,03*
- після лікування		0,35 ± 0,04	0,35 ± 0,04

Примітки: * — різницю показника у порівнянні з показником здорових осіб статистично підтверджено (p < 0,05); [#] — різницю показників до та після лікування, статистично підтверджено (p < 0,05).

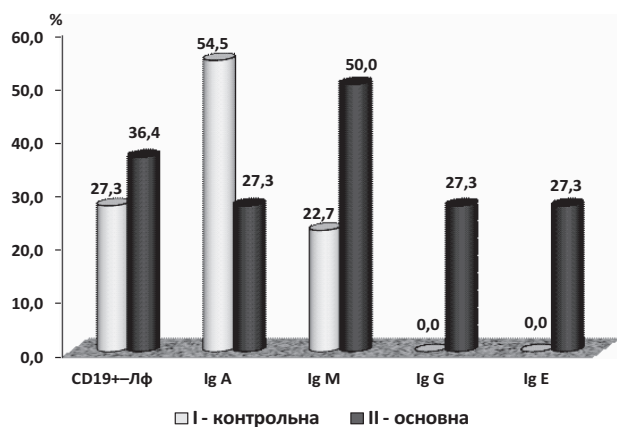


Рис. 3. Частота нормалізації показників В-системи імунітету у хворих на бронхіальну астму. I — група хворих, які отримували лише базисну терапію, II — група хворих, які додатково отримували циклоферон та піобактеріофаг.

При аналізі динаміки показників гуморального імунітету у пацієнтів II групи, які додатково отримували циклоферон та піобактеріофаг, зафіксовано зниження як відносного, так і абсолютного вмісту В-клітин (табл. 3). Після проведеної імунокорекції частота нормалізації вмісту Ig M у пацієнтів даної групи сягнула 50,0 %, тоді як у пацієнтів I (контрольної) групи вона відбувалася лише у 23,0 % хворих, нормалізація рівнів Ig G мала місце у 27,3 % хворих, котрі отримували циклоферон і піобактеріофаг (в контрольній групі таких не було; $p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Пациент с бронхиальной астмой. Как удержать контроль в сезон ОРВИ и гриппа? [Текст] / Н. Е. Моногорова, А. В. Глухов, А. С. Панчишко // Астма та алергія. — 2010. — № 3–4. — С. 59–64.
2. Роль вірусів у загостренні бронхіальної астми [Текст] / О. Я. Дзюблик [та ін.] // Астма та алергія. — 2011. — № 3. — С. 23–31.
3. Рекалова, О. М. Інфікованість мікроміцетами і пневмоцистами нижніх дихальних шляхів хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень: дис. док. мед. наук / Рекалова Олена Михайлівна. Київ, 2008. — 314 С.
4. Особливості колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Астма та алергія. — 2010. — №1–2. — С. 46–49.
5. Фещенко Ю. І. Особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з інфікованістю нижніх дихальних шляхів умовно-патогенними бактеріями [Текст] / Ю. І. Фещенко [и др.] // Астма та алергія. — 2007. — № 1–2. — С.187–188.
6. Dulek Daniel, E. Viruses and asthma [Text] / E. Daniel Dulek, R. Monroe Carell // Jr. Biochimica et Biophysica Acta. — 2011. — № 2. — P. 1–10.
7. Guilbert, T. W. Role of infection in the development and exacerbation of asthma [Text] / T. W. Guilbert, L. C. Denlinger // Expert Rev. Respir. Med. — 2010. — Vol. 4, № 1. — P. 71–83.
8. Роль респіраторних інфекцій в обостреннях бронхіальної астми [Текст] / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонологія. — 2007. — № 5. — С. 113–120.
9. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма: терапия при острых респираторных инфекциях. Применение меглюмина акридонатсета в комплексной терапии бронхиальной астмы при острых респираторных инфекциях / А. Г. Чучалин, Ф. И. Ершов. — Москва: Медицина, 2012. — 123 С.
10. Применение циклоферона у больных atopической бронхиальной астмой [Текст] / Н. В. Лизогуб [и др.] // Медицинская иммунология. — 2006. — № 8. — С. 447.
11. Лизогуб, Н. В. Бронхиальная астма: нарушения продукции интерферонов и пути их коррекции: дис. канд. мед. наук / Лизогуб Наталья Васильевна. Москва, 2008. — 132 с.
12. Имунокорректирующий эффект циклоферона в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей [Текст] / В. Г. Чернуский [и др.] // Экспериментальная и клиническая медицина. — 2011. — № 2 (51). — С. 113–120.
13. Микробный пейзаж и пути рациональной антибактериальной терапии при острых гнойных заболеваниях ЛОР-органов [Текст] / В. Т. Пальчун, Н. П. Кунельская // Вестник оториноларингологии. — 2004. — № 5. — С. 4–8.
14. Wood, L. G. Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8-isoprostane and airway neutrophilia [Text] / L. G. Wood [et al.] // Eur. Resp. J. — 2010. — Vol. 40. — P. 146–154.
15. Harju T. N. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma [Text] / T. N. Harju [et al.] // Torax. — 2011. — V. 15. — P. 75–79.
16. Султанов, Н. М. Антибактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофага поливалентного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита: дис. канд. мед. наук / Султанов Назиф Мударисович. Уфа, 2007. — 113 С.

Зниження до контрольного рівня Ig E у II групі відбулося лише у кожного третього пацієнта, але у контрольній групі таких не було зовсім (див. рис. 3).

Аналіз динаміки середніх показників функціональної активності фагоцитуючих клітин в обох групах хворих на БА в цілому не виявив її позитивної спрямованості, проте, рівень кисеньзалежного метаболізму нейтрофілів у пацієнтів II групи, які додатково отримували циклоферон і піобактеріофаг, виріс у порівнянні з хворими I групи (див. табл. 4), що було очікуваним з огляду на стимулюючий характер імуномодельючої дії індуктора інтерферону (циклоферону).

Висновки

Отже, додаткове призначення комбінації циклоферону та піобактеріофагу до базисної терапії хворих на БА з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою сприяє нормалізації показників лейкограми, вмісту і субпопуляційного складу Т-клітин, зростанню чисельності моноцитів, В-клітин та природних кілерів, нормалізації рівнів Ig M та Ig G, а також стимулює метаболічну активність циркулюючих фагоцитів.

Важливо, що хоча рівень Ig E у хворих даної групи порівняно з I групою знизився, але повністю він не нормалізувався, а у деяких хворих навіть зростає, тому протягом проведення імунокорекції та по її завершенні потрібно здійснювати моніторинг даного показника.

REFERENCES

1. Monogorova NYe, Glukhov AV, Panchishko AS. *Patsient s bronkhialnoy astmoy. Kak uderzhat kontrol v sezon ORVI i gripa (Patient with bronchial asthma. How to keep control of SARS and flu season?)* Astma ta alergiya. 2010;No 3–4:59–64.
2. Dzyublyk OYa, et al. *Rol virusiv u zagostrenni bronkhialnoyi astmy (Role of viruses in exacerbations of asthma)*. Astma ta alergiya. 2011;No 3:23–31.
3. Rekalova OM. *Infikovaniest mikroimitsetamy i pnevmotsystamy nyzhnykh dykhalnykh shlyakhiv khvorykh na khronichni nespeyfyichni zhakhvoryuvannya legen: dysertatsiya doktora medychnykh nauk (Infection of Micromycetes and pneumocysts in lower respiratory tract of patients with chronic nonspecific lung disease: thesis Doctor of Medicine)*. Kyiv, 2008. 314 p.
4. Feshchenko Yul, et al. *Osoblyvosti kolonizuyuchoy mikroflory dykhalnykh shlyakhiv u khvorykh na bronkhialnu astmu (Features of the colonizing flora of the upper airways in patients with asthma)*. Astma ta alergiya. 2010;No 1–2:46–49.
5. Feshchenko Yul, et al. *Osoblyvosti perebigu bronkhialnoyi astmy u khvorykh z infikovaniystyu nyzhnykh dykhalnykh shlyakhiv umovno-patogennymy bakteriyamy (Peculiarities of asthma in patients with lower respiratory tract infection by opportunistic bacteria)*. Astma ta alergiya. 2007;No 1–2:187–188.
6. Dulek Daniel E, Monroe Carell R. Viruses and asthma. *Jr. Biochimica et Biophysica Acta*. 2011;2:1–10.
7. Guilbert TW, Denlinger LC. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev. Respir. Med*. 2010;4(1):71–83.
8. Chuchalin AG, et al. *Rol rеспіраторnykh infektsiy v obostrennykh bronkhialnoy astmy (The role of respiratory infections in exacerbations of asthma)*. Pulmonologiya. 2007;No 5:14–18.
9. Chuchalin AG, Yershov FI. *Bronkhialnaya astma: terapiya pri ostrykh rеспіраторnykh infektsiyakh. Primeneniye meglyumina akridonatsetata v kompleksnoy terapii bronkhialnoy astmy pri ostrykh rеспіраторnykh infektsiyakh (Asthma: therapy for acute respiratory infections. Application meglumine akridonatsetate in the complex therapy of bronchial asthma in acute respiratory infections)*. Moscow: Meditsina, 2012. 123 p.
10. Lizogub NV, et al. *Primeneniye tsikloferona u bolnykh atopicheskoy bronkhialnoy astmoy (Application of cycloferone in patients with atopical asthma)*. Meditsinskaya immunologiya. 2006;No 8:447.
11. Lizogub NV. *Bronkhialnaya astma: narusheniye produkttsii interferonov i puti ikh korrektsii: dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk (Asthma: Impaired production of interferons and ways of their correction: the dissertation of the candidate of medical sciences)*. Moscow, 2008. 132 p.
12. Chernunskiy VG. *Immunokorrigiruyushchiy effekt tsikloferona v kompleksnoy terapii bronkhialnoy astmy u detey (Immunocorrecting cycloferone effect in the complex therapy of bronchial asthma in children)*. Eksperymentalna i klinichna medycyna. 2011;2(51):113–120.
13. Palchun VT, Kunelskaya NP. *Mikrobnyy peyzazh i puti ratsionalnoy antibakterialnoy terapii pri ostrykh gnoynnykh zabolovaniiakh LOR-organov (Microbial landscape and the way of rational antibiotic therapy for acute purulent diseases of upper respiratory tract)*. Vestnik otorinolaringologii. 2004;No 5:4–8.
14. Wood LG, et al. Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8-isoprostane and airway neutrophilia. *Eur. Resp. J*.

17. Каменева, М. А. Применение бактериофагов в антимикробной терапии [Текст] / М. А. Каменева // Медицинский совет. — 2010. — № 11. — С. 10–16.
18. Slopek, S. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. II. Detailed evaluation of the results [Text] / S. Slopek [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). — 1983. — V. 31 (3). — P. 293–327.
19. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека [Текст]: пособие для врачей-лаборантов / Б. В. Пинегин [и др.]. — М.: Государственный научный центр РФ, 2001. — 53 с.
20. Григорьева, М. П. Разработка микромодификации культивирования клеток крови человека [Текст] / М. П. Григорьева, И. И. Копелян // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1972. — Т 74, № 8. — С. 119–122.
21. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа [Текст] / Л. В. Ковальчук [и др.]. — Москва: Изд-во Российского гос. Мед. Ун-та., 2001. — 81 с.
22. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения [Текст]: методические рекомендации; Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского. — К., 1988. — 18 с.
23. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: Морион, 2000. — 320 с.
- 2010;40:146–154.
15. Harju TN, et al. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma. *Torax*. 2011;15:75–79.
16. Sultanov NM. *Antibakterialnaya aktivnost i klinicheskaya effektivnost preparata piobakteriofaga polivalentnogo ochishchenogo pri lechenii khronicheskogo gnoynogo rinosinusa: dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk* (Antibacterial activity and clinical efficacy piobakteriofaga polyvalent purified in the treatment of chronic purulent rhinosinusitis the dissertation of the candidate of medical sciences). Ufa, 2007. 113 p.
17. Kameneva MA. *Primeneniye bakteriofagov v antimikrobnoy terapii* (Application of bacteriophages in antibiotic therapy). *Meditsinskiy sovet*. 2010;No 11:10–16.
18. Slopek S, et al. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. II. Detailed evaluation of the results. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 1983;31(3):293–327.
19. Pinegin BV. *Primeneniye protochnoy tsitometrii dlya otsenki funktsionalnoy aktivnosti immunnogo sistema cheloveka* (Application of flow cytometry to assess the functional activity of the human immune system). Moscow: Gosudarstvennyy nauchnyy tsentr RF, 2001. 53 p.
20. Grigoryeva MP, Kopelyan II. *Razrabotka mikromodifikatsii kultivirovaniya kletok krovi cheloveka* (Development micromodifications cultivation of human blood cells). *Byul. eksperim. biol. i med.* 1972;74(8):119–122.
21. Kovalchuk LV, et al. *Sistema tsitokinov, komplekta i sovremennyye metody immunnogo analiza* (System cytokines, complement and modern methods of immunoassay). Moscow: Izd-vo Rossiyskogo gos. Med. Un-ta., 2001. 81 p.
22. *Unifitsirovannyye immunologicheskiye metody obsledovaniya bolnykh na statsionarnom i ambulatornom etapakh lecheniya: metodicheskiye rekomendatsii: Kiyevskiy NII ftiziatrii i pulmonologii im. F. G. Yanovskogo* (Unified immunological methods of examination of patients on inpatient and outpatient phases of treatment: guidelines by Kiev Research Institute of TB and Pulmonology named by FG Yanovsky). Kyiv, 1988. 18 p.
23. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Excel* (Statistical methods using Excel in biomedical studies). K: Morion, 2000. 320 p.