

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ  
ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ  
ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ**

**И.Ф.Костюк, В.В.Бязрова, А.А.Калмыков,  
Н.П.Стеблина**

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Вступление**

Хронические заболевания органов дыхания, к которым относится и хроническая обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), занимают одно из лидирующих мест среди причин смертности населения [1]. На фоне тенденции к снижению летальности от сердечно-сосудистых заболеваний аналогичный показатель при ХОЗЛ неуклонно возрастает [2]. При этом ХОЗЛ профессионального генеза, возникающее под влиянием промышленных аэрозолей, составляют до 15 % от общего количества заболеваний [3]. В последние годы не только увеличился удельный вес хронических неспецифических воспалительных процессов в бронхолегочной системе, но также изменилось их клиническое течение. Увеличивается число тяжелых форм, нарастает частота вялых и торпидных форм течения воспалительного процесса с частыми рецидивами и недостаточной эффективностью этиотропной терапии, что позволяет предположить функциональную несостоятельность иммунной системы [4]. Этому в определенной мере может способствовать тот факт, что в период обострения заболевания нередко используется большое количество лечебных препаратов, в частности антибиотиков, оказывающих неблагоприятное действие на иммунный статус организма.

Для хронических бронхолегочных заболеваний характерно развитие синдрома вторичной иммунной недостаточности (ВИН), который может проявляться нарушением Т-клеточного, гумо-

*Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*

рального звеньев иммунитета, их комбинацией, а также дефектами неспецифических факторов резистентности организма [4]. В фазе обострения воспалительных заболеваний бронхолегочной системы угнетение звеньев иммунитета может носить транзиторный характер и исчезать под влиянием лечения. Стойкое же сохранение изменений показателей иммунитета в фазе ремиссии ХОЗЛ указывает на наличие у больных иммунодефицитного состояния. При этом, причинно-следственные соотношения иммунного статуса и клинической картины заболевания очень сложны и чаще всего решить, что является первичным, а что вторичным, не представляется возможным [4]. Изучение особенностей иммунных нарушений у больных ХОЗЛ профессионального генеза представляет научную и практическую значимость с учетом возможностей их коррекции.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Изложенный материал является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета на тему: "Диагностические и терапевтические аспекты гемодинамических нарушений при хроническом обструктивном заболевании легких профессионального генеза" (государственный регистрационный номер 0110U001813).

**Целью** настоящего исследования явилась оценка эффективности терапии хронического обструктивного заболевания легких пылевой этиологии с учетом иммуновоспалительных нарушений.

**Материалы и методы исследования**

Обследовано 48 мужчин, больных ХОЗЛ II стадии - рабочих предприятий машиностроения, находившихся на стационарном лечении в клинике Харьковского НИИ гигиены труда и профзаболеваний ХНМУ. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями GOLD (2009 г.) и инструкцией МЗ Украины (приказ № 128 от 19.03.2007) с учетом отраслевых стандартов по специальности "профессиональная патология". Возраст обследованных - от 35 до 60 лет (в среднем  $52,2 \pm 4,73$  лет), стаж работы - от 10 до 40 лет (в среднем  $23,2 \pm 1,4$  лет). Группа контроля включала 20 практически здоровых лиц и была сопоставима с группой больных лиц по возрастно-стажевой характеристике.

*Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація*

Для верификации диагноза проводился анализ клинических, спирометрических, иммунологических показателей. Выраженность клинических симптомов оценивалась с использованием формализованных балльных шкал. Вентиляционные нарушения изучались спирографически ("MasterScreen", Erich Jaeger, Германия). Клеточный иммунитет оценивался по содержанию Т-лимфоцитов CD3, Т-супрессоров CD8, Т-хелперов CD4. Т-лимфоциты и их субпопуляции, В-лимфоциты CD22, "нолевые" лимфоциты, естественные киллеры (NK) в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) оценивалась реакцией бласттрансформации лейкоцитов. О состоянии гуморального иммунитета судили по содержанию иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G в сыворотке крови, определяемому на иммуноферментном полианализаторе АИФ-Ц-01С. Количественное определение цитокинов проводилось твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов ProCep IL-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , IL-4 (Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном анализаторе. Интерферон- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ) и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли спектрофотометрически (StatFax 303, США). Статистический анализ полученных результатов проводился параметрическими методами с использованием программного обеспечения StatSoft Statistica 6.0. Исследование проводилось с соблюдением принципов медицинской этики, обследованные лица выразили информированное согласие на участие.

#### Полученные результаты и их обсуждение

У больных с ХОЗЛ I и II стадий основными жалобами были сухой или малопродуктивный кашель преимущественно в утренние часы, экспираторная одышка. Кашель чаще имел сухой характер (63,0%), отмечался по утрам (86,1%). Одышка во время привычной физической нагрузки выявлена у 85,7 % обследованных, ее выраженность по 10-балльной шкале Борга составила  $3,06 \pm 0,21$  баллов. Функция внешнего дыхания характеризовалась преимущественно обструктивными нарушениями со снижением скоростных показателей, прежде всего объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1), а также процентного отношения FEV1 к форсированной жизненной емкости легких - FVC (FEV1/FVC).

Изучение иммунного статуса и цитокинового профиля сыворотки крови среди обследованных лиц выявило изменения, которые отличались в зависимости от выраженности заболевания. У всех обследуемых больных ХОЗЛ изменения иммунного статуса характеризовались общей иммунодепрессией. При ХОЗЛ I стадии они были минимальными ( $p > 0,05$ ). У больных ХОЗЛ II стадии отмечены статистически достоверные нарушения иммунитета. Так, клеточное звено иммунитета характеризовалось снижением общей популяции Т-лимфоцитов CD3, Т-хелперов CD4, индекса CD4/CD8 и относительным повышением Т-супрессоров CD8 ( $p < 0,05$ ). Несколько снижались показатели ФАН, концентрации NK, CD22 и титры иммуноглобулинов ( $p < 0,1$ ). На фоне значительной активации ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ) повышение концентрации ИЛ-4 было менее существенным ( $p < 0,1$ ), о чем свидетельствовали более высокие значения отношений провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  к противовоспалительному ИЛ-4 ( $p < 0,05$ ). При ХОЗЛ II ст. отмечены наиболее глубокая иммунодепрессия на фоне выраженной активации цитокиновой системы. Выявлено снижение содержания CD3, CD8 ( $p < 0,05$ ), популяций CD4, CD22 и титра IgA ( $p < 0,05$ ), в то время как концентрации IgM, и IgG имели тенденцию к повышению ( $p < 0,1$ ). Показатели ФАН характеризовались повышением процента незавершенного фагоцитоза и угнетением фагоцитарной функции нейтрофилов ( $p < 0,05$ ). На фоне указанных сдвигов клеточного и гуморального иммунитета отмечено повышение концентрации как ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , так и ИЛ-4 ( $p < 0,05$ ). Отношение провоспалительных цитокинов к противовоспалительному отражало существенное повышение ИЛ-4 именно у этой категории обследованных.

Таким образом, практически у всех обследуемых больных с ХОЗЛ, помимо нарушения вентиляционной функции легких, были выявлены нарушения иммунного статуса по типу иммунодепрессии и сдвиги в цитокиновом профиле с преимущественной активацией провоспалительных цитокинов. Это обусловлено общим принципом функционирования иммунной системы: любой антиген, селективно взаимодействуя со "своим" клоном клеток и вызывая развитие специфического иммунного ответа, также оказывает неспецифическое влияние на иммунную систему в целом [4].

В связи с этим, современные принципы лечения и профилактики заболеваний органов дыхания предполагают комплексный подход, включающий проведение базисной и иммуотропной терапии. В настоящее время имеется широкий выбор иммунокорректирующих препаратов для больных с бронхолегочной патологией, однако успех лечения зависит от обоснованного выбора иммуномодулятора (ИМ) с учетом этиологии, патогенеза и особенностей клинической картины заболевания, ассоциированного с иммунной недостаточностью, особенностей иммунного статуса у конкретного пациента.

Под влиянием ИМ в той или иной степени изменяется функциональная активность всей иммунной системы [5, 6, 7]. Любой ИМ может оказывать избирательное действие на соответствующее звено иммунитета, но конечный эффект его влияния на иммунную систему всегда будет многогранным. Это связано с тем, что главными регуляторами иммунитета с последующим воздействием на иммунную систему как специфических, так и неспецифических стимулов являются цитокины. Особенности функционирования иммунной системы делают практически невозможным создание ИМ с абсолютно селективным действием. Любой ИМ, влияющий преимущественно на фагоцитоз, гуморальный или клеточный иммунитет, в той или иной степени будет оказывать действие и на все другие компоненты иммунной системы.

В качестве иммуномодулирующего средства заслуживает внимания азоксимера бромид. В основе его механизма действия лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров, усиление взаимодействия между Т- и В-лимфоцитами, активация антителособразования [5]. Отличительной особенностью азоксимера бромида служит способность препарата воздействовать на иммунную систему в зависимости от ее состояния у конкретного пациента, т.е. повышение исходно сниженных или понижение исходно повышенных показателей, что делает возможным назначение препарата даже без предварительного иммунологического исследования [6]. Данные свойства препарата обусловили наш выбор использования его у больных с ХОЗЛ.

После обследования больные методом случайного отбора были разделены на две равнозначные по возрасту и клинической кар-

тине группы. Первая - основная группа пациентов (23 мужчин) получала в дополнение к традиционной комплексной терапии азоксимера бромид (препарат полиоксидоний, производство Петровакс, Россия) в форме внутримышечных инъекций по 6 мг ежедневно 5 дней, далее 2 раза в неделю курсом не менее 10 инъекций. Вторая - группа сравнения (25 мужчин) получала терапию в соответствии с существующими стандартами лечения (ингаляционные бронхолитики - сальметерол, беродуал Н, отхаркивающие и муколитические средства). Обе группы были представлены больными со среднетяжелым течением болезни, имеющими признаки легочной недостаточности I и II степени. Заболевание протекало с частыми обострениями, требующими стационарного лечения, проведения неоднократных курсов противовоспалительной и постоянной бронхолитической терапии. За время наблюдения не было исключено ни одного больного из исследования.

Для анализа эффективности препарата оценивались основные клинические симптомы (кашель, объем и характер мокроты, одышка и число приступов удушья) до и после начала лечения. После проведенного лечения в обеих группах больных была отмечена положительная динамика, более выраженная в группе пациентов, получавших лечение полиоксидонием. Так, в основной группе и группе сравнения снизились частота кашля (на 73,5 % и 68,4 % соответственно,  $p < 0,05$ ), выделение мокроты (на 71,1 % и 64,6 % соответственно,  $p < 0,05$ ); наличие одышки (на 79,5 % и 68,7 %,  $p < 0,05$ ). Среди пациентов с ХОЗЛ, которым проводился курс лечения полиоксидонием, быстрее и значительно уменьшался кашель, на 3-4 день от начала терапии менялся характер мокроты с гнойного, слизисто-гнойного на слизистый, увеличивался объем мокроты по сравнению с группой сравнения. Уменьшение интенсивности объективных проявлений заболевания имело более выраженную динамику в основной группе относительно группы сравнения. Так, уменьшилась интенсивность ослабленного дыхания (на 44,5 % и 41,3 % соответственно,  $p < 0,05$ ), жесткого дыхания (на 44,5 % и 41,3 % соответственно,  $p < 0,05$ ), сухих хрипов (на 71,5 % и 68,2 % соответственно,  $p < 0,05$ ).

Изучение показателей функции внешнего дыхания в динамике лечения свидетельствовало об уменьшении бронхиаль-

ной обструкции в обеих группах больных. При этом, у больных основной группы достигался в 1,2 раза более ранний и выраженный (прирост FEV1 составил 8,2 % против 6,9 %,  $p < 0,05$ ) терапевтический эффект. Изменения объемных показателей - жизненной емкости легких и FVC - не достигали достоверных различий.

В иммунном статусе также установлены положительные изменения. Так, в основной группе увеличение содержания Т-лимфоцитов превышало показатель в группе сравнения на 16,7 %, существенно повысилось количество Т-хелперов CD4, что отразилось в достоверном нарастании иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ( $p < 0,05$ ). У пациентов основной группы установлено более выраженное, чем в группе сравнения, повышение IgA (на 23,7 %) и снижение IgM (на 12,2 %), при этом уровень IgG в группах существенно не отличался и не достигал нормальных значений, что может быть обусловлено реакцией сенсибилизации к компонентам промышленной пыли. Произошла нормализация показателей ФАН, достоверных отличий по этому показателю неспецифической иммунной защиты между группами не установлено.

В цитокиновой системе существенно более выраженные изменения определены среди больных основной группы. Нормализация уровней ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 произошла в 93,8 % случаев в основной группе и лишь у 66,7 % пациентов группы сравнения ( $p < 0,01$ ), что может объясняться цитокин-опосредованным механизмом действия полиоксидония на иммунный статус [5]. При этом, более частая в основной группе, чем в группе сравнения, нормализация отношения концентрации провоспалительных цитокинов к противовоспалительному свидетельствует о благоприятном влиянии полиоксидония на регуляторную составляющую иммунной системы пациентов.

Ни субъективного, ни объективного ухудшения в состоянии пациентов основной группы при применении полиоксидония зафиксировано не было. Для достижения клинически значимого эффекта, по нашим наблюдениям, отсутствовала необходимость в продолжительных курсах применения препарата.

Быстрое наступление терапевтического эффекта, позитивное воздействие как на состояние бронхолегочной системы, так и на иммунную резистентность организма, неболь-

шая продолжительность курса введения и отсутствие побочных эффектов при назначении полиоксидония позволяет рекомендовать применение данного препарата в комплексной терапии ХОЗЛ профессионального генеза.

#### Выводы

1. При ХОЗЛ пылевой этиологии имеют место нарушения иммунного статуса по типу иммунодепрессии и сдвиги в цитокиновом профиле с преимущественной активацией провоспалительных цитокинов.

2. Рациональное применение в комплексной терапии иммуномодулятора азоксимера бромида (полиоксидония) при ХОЗЛ в форме внутримышечных инъекций по 6 мг ежедневно 5 дней, далее 2 раза в неделю курсом не менее 10 инъекций способствует коррекции вторичной иммунной недостаточности, повышая эффективность терапии.

3. Перспективой дальнейших исследований является оценка влияния курсового лечения полиоксидонием на продолжительность ремиссии ХОЗЛ профессионального генеза.

#### Литература

1. Гусейнов Х.Ю. Распространенность хронического бронхита / Х.Ю. Гусейнов // Проблемы туберкулеза. - 2000. - № 5. - С. 54-56.
2. Кокосов А.И. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / А.И. Кокосов // Терапевтический архив. - 2000. - № 3. - С. 75-77.
3. Коваленко С. В. Деякі показники стану сполучної тканини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / С. В. Коваленко // Український терапевтичний журнал. - 2006. - № 4. - С. 54-56.
4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Дранник Г. Н. - [4-е изд., доп.]. - Киев, 2010. - 552 с.
5. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. - 2003. - № 4. - С. 196-203.
6. Хаитов Р. М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. - 2000. - № 5. - С. 4-7.

7. Алешина Р. М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клиничко-лабораторная характеристика / Р. М. Алешина // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* - 2007. - № 2. - С. 17-20.

#### Резюме

**Костюк І. Ф., Бязрова В. В., Калмыков А. А., Стебліна Н. П.** Патогенетическое обоснование применения иммуномодуляторов при хроническом обструктивном заболевании легких пылевой этиологии.

В результате обследования 48 мужчин - рабочих машиностроения, больных хроническим обструктивным заболеванием легких пылевой этиологии установлены положительные результаты применения иммуномодулятора азоксимера бромида (полиоксидония). Рациональное применение иммуномодуляторов при данной патологии способствует коррекции вторичной иммунной недостаточности, повышая эффективность терапии.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, профессиональная патология, иммунитет, азоксимера бромид, лечение

#### Резюме

**Костюк І. Ф., Бязрова В. В., Калмыков О. О., Стебліна Н. П.** Патогенетичне обґрунтування застосування імуномодуляторів при хронічному обструктивному захворюванні легенів пилової етіології.

В результаті обстеження 48 чоловіків - робітників машинобудування, хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів пилової етіології встановлено позитивні результати застосування імуномодулятора азоксимера броміду (поліоксидонію). Рациональне застосування імуномодуляторів при даній патології сприяє корекції вторинної імунної недостатності, підвищуючи ефективність терапії.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легенів, професійна патологія, імунітет, азоксимера бромід, лікування.

#### Summary

**Kostyuk I. F., Byazrova V. V., Kalmykov O. O., Steblina N. P.** Pathogenetic grounding of immunomodulators in treatment of chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology.

As a result of examination of 48 men - workers of machine-building industry (foundry workers, welders), with chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology positive result of immunomodulator Azoximer bromide (Polyoxidonium) was obtained. Reasonable use of immunomodulators in such pathology conducts correction of secondary immune insufficiency increasing efficacy of the therapy. Perspective for further investigations is evaluation of course immunomodulator therapy influence on remission of the disease.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, occupational pathology, immunity, Azoximer bromide, treatment.

**Рецензенти:** д.мед.н., проф. Ю.Г.Бурмак  
д.мед.н., проф. І.В.Лоскутова

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

УДК 615.3:616.321-002.1-084

## СТАН МАКРОФАГАЛЬНОЇ ФАГОЦИТУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ПРИ ЛІКУВАННІ ІМУНОАКТИВНИМ ПРЕПАРАТОМ ЦИКЛОФЕРОНОМ

В.О.Терьошин

Луганський державний медичний університет

### Вступ

Згідно даних сучасних клініко-епідеміологічних даних, в регіонах з несприятливою екологічною ситуацією, зокрема у Донбасі, відмічається неухильне збільшення захворюваності на хронічну патологію гепатобіліарної системи [3, 8]. Особлива увага науковців та практичних лікарів приділяється патології печінки невірусного та неалкогольного генезу, а саме неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ) [1, 2, 6]. Відомо, що неалкогольне ураження печінки проходить декілька стадій - від стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатита, та потім при прогресуванні - до фіброзу та цирозу печінки [4, 8, 13]. За останні 10-15 років кількість наукових праць, що присвячені НАСГ, збільшилося, що свідчить про актуальність цієї проблеми.

Застосування найсучасніших засобів патогенетичної терапії не дозволяє запобігти подальшому прогресуванню патологічного процесу у значній кількості хворих на цю патологію [10]. За останні роки був розроблений і упроваджений в клінічну практику комплекс лікувальних засобів, в число яких також входять імуноактивні препарати, з яких найбільш ефективним можна вважати циклоферон. Циклоферон - це сучасний вітчизняний імуноактивний препарат який володіє інтерфероніндукуючими та імунорегуляторними властивостями [11]. Виходячи з вищезазначеного, можна вважати доцільним вивчення можливого впливу циклоферону на функціональний стан макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) у хворих на НАСГ.

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація