

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

УДК 616.24-002.2-08

А. В. Вахненко

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Приведены данные иммунологического исследования крови 38 больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) I–II стадии: 20 пациентам была проведена стандартная терапия, а 18 — дополнительно применялся мексидол в течение 30 дней. Применение мексидола у больных с ХОЗЛ 500 мг/сут. оказывает иммуномодулирующее действие в основном на клеточное звено иммунной системы, повышает функциональную активность и бактерицидность антигенпредставляющих клеток и цитотоксическую активность естественных киллеров. Иммуномодулирующую терапию мексидолом можно рассматривать как патогенетическое дополнение к стандартным методам лечения ХОЗЛ I–II стадии.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, иммуномоделирующая терапия, мексидол.

UDC 616.24-002.2-08

A. V. Vakhnenko

INCREASE OF TREATMENT EFFICIENCY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Higher Medical Educational Institution "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Actuality: the important component of COPD pathogenesis is the activation of lipid peroxidation and disorders of immune system. Today it is very important to prescribe for COPD patients preparations which would provide the activation mechanisms of self-regulation of antioxidant systems, adequate immune response, improving the barrier function of the mucous membrane of the bronchi.

The aim of this study was to improve the treatment of COPD patients by mexidol that has both antioxidant and immunomodulatory properties expressed, achieving patient compliance and comfort treatment, minimizing the number of drugs.

Materials and methods: there were given data of immunological blood analysis in 38 patients with intensifying of COPD of I–II stages. The standard therapy was conducted in 20 patients, and on the background of standard treatment mexidol was added during 30 days in 18 patients. Application of mexidol 500 mg/day for the patients with COPD renders the immunomodulated activity mainly on the cellular link of the immune system, assists the improvement of elimination of bacterial agents, increase of antigen-presented cells and cytotoxic activity of natural killers.

Conclusions: immunomodulative therapy with the mexidol usage is considered to be a nosotropic adding to the standard treatment of COPD patients on the I–II stages.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immunomodulative therapy, mexidol.

Сьогодні хронічні процеси органів дихання, до яких належить і хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), посідають 3–4-те місце серед причин смерті населення усього світу, поступаючись тільки серцево-судинним і онкологічним хворобам. За даними ВООЗ, щороку у світі від ХОЗЛ помирає близько 2,2 млн хворих [1]. Останнє десятиліття характеризується збільшенням питомої ваги хронічних неспецифічних запальних процесів у бронхолегеневій системі та зміною клінічного перебігу хвороб органів дихання. Зростає

кількість тяжких форм, а також форм із млявим і торпідним перебігом запального процесу, з частими рецидивами і малою ефективністю від адекватної етіотропної терапії, що дозволяє припустити недостатність функціонування імунної системи.

Дія імунокомпетентних клітин визначає як характер, так і перебіг запального процесу [2]. Характер імунологічних порушень при ХОЗЛ полягає у зниженні кількості та функції Т-лімфоцитів, дисбалансу В-ланки імунітету і гуморальних чинників природної антиінфек-

ційної резистентності. За даними літератури, до 97 % хворих на ХОЗЛ мають порушення в імунній системі [3]. Відомо, що у фазі загострення хвороби пригнічення ланок імунітету може мати транзиторний характер і зникати під впливом лікування. Стійке збереження змін показників імунітету у фазі ремісії ХОЗЛ указує на наявність імунодефіцитного стану у хворого.

Залежно від ураження імунної системи призначаються відповідної спрямованості імуномодулятори. На клітинну ланку діють препарати тимуса:



тимостимулін, тимоптин, тактивін, імунофан та ін. На гуморальний імунітет переважно впливає кістковомозковий препарат мієлопід. Природні екзогенні імуномодулятори рослинного, бактеріального і грибового походження (бестатин, рибомуніл, ОК-432 та ін.) більшою мірою активують ланку неспецифічної резистентності організму. Багато препаратів імуномодуляторів не справляють належного ефекту внаслідок односторонньої дії, деякі імуномодулятори потребують додаткового призначення антибактеріальних препаратів, до того ж більшість із них незручні в застосуванні через ін'єкційну форму або тривалий курс терапії (до 6 міс.) [3]. Усі вищезгадані препарати мають імуномодулюючу дію і не впливають на антиоксидантну систему (АОС), а однією з ланок патогенезу ХОЗЛ є активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [1].

Нині украї актуальним є своєчасне призначення пацієнтам з ХОЗЛ легкого та середньотяжкого перебігу таких медикаментозних засобів, які б забезпечили активацію механізмів саморегуляції (АОС), адекватність імунної відповіді, поліпшення бар'єрної функції слизової оболонки бронхів. До таких лікарських засобів можна зарахувати мексидол.

Мексидол (3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридин сукцинат), реєстрація № UA/1348/01/01 від 15.07.2009 р. — це препарат, що має відомі антиоксидантні властивості, регулятор метаболічної активності клітин, інгібітор вільнорадикальних процесів і ПОЛ [4]. У пацієнтів з ХОЗЛ активується ПОЛ, спостерігаються гальмування активності АОС, надмірне утворення біогенних амінів, розлад нуклеїнового обміну, які закономірно призводять до дисбалансу імунної системи [1]. Враховуючи загальні механізми у системі ПОЛ-АОС та імунітету, препарат мексидол, що впливає на фізико-хімічні властивості клітинної мембрани, покращує енергосинтетичну функцію мітохондрій і енергетичний обмін у клітині, може чинити

модулюючу дію на активність будь-яких клітин, у тому числі й імунних, у хворих на ХОЗЛ [3]. У проаналізованій нами літературі практично відсутні публікації щодо застосування мексидолу у хворих на ХОЗЛ як імуномодулюючого засобу.

Відоме застосування мексидолу у складі ранозагоювального засобу, що проявляє імуномодулюючі властивості на рівні місцевого імунітету [5]. Застосовувати мексидол у дозуванні і формі випуску, вказаних в інструкції про застосування цього засобу для хворих на ХОЗЛ, не уявляється можливим. Відомий спосіб лікування бронхолегеневих захворювань [6], а саме пневмонії, з використанням мексидолу на тлі антибактеріальних препаратів, при цьому мексидол вводили у вигляді 5 % розчину внутрішньовенно крапельно у максимальній дозі 800 мг на добу. Проте такі високі дози мексидолу виправдані при гострих станах для пригнічення окиснювальних процесів й усунення гіпоксії.

Метою цього дослідження було підвищення ефективності лікування ХОЗЛ за допомогою мексидолу, що має як антиоксидантні, так і виражені імуномодулюючі властивості; досягнення комплаєнтності і комфортності лікування для хворого; мінімізація кількості лікарських препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилися 38 хворих на ХОЗЛ (група порівняння), із середньою тривалістю захворювання ($11,2 \pm 7,2$) року, середній вік ($58,0 \pm 4,2$) року. Більшість мали легкий і середньотяжкий перебіг захворювання: у 28 % пацієнтів спостерігався легкий та у 19 % — середньотяжкий перебіг ХОЗЛ. Діагноз ХОЗЛ встановлювали на підставі даних клініко-рентгенологічних, лабораторних і функціональних досліджень згідно з наказом МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128. До дослідження не залучали хворих із кровохарканням, гнійним ендобронхітом,

лихоманкою, тяжкою легеневою недостатністю.

Усі пацієнти знаходилися у фазі ремісії, отримували базисну терапію (загальний режим, дієта № 15 за Певзнером, М-холінолітики). Із них 18 пацієнтам додатково був проведений курс лікування мексидолом по 250 мг двічі на добу (500 мг на добу) перорально протягом 30 днів (клінічна група).

Контрольну групу утворили 29 практично здорових людей віком від 40 до 65 років.

При дослідженні використали клінічні, інструментальні та лабораторні методи. З метою аналізу впливу мексидолу на систему імунітету проводилося імунологічне обстеження пацієнтів до і після лікування: загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, кількісна оцінка Т- і В-ланок імунітету з кінцевим підрахунком фенотипів клітин CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺, CD25⁺ та імуnoreгуляторного індексу (IPI) — співвідношення CD4⁺/CD8⁺ [7]; вивчення функціональної активності Т-лімфоцитів за допомогою реакції бласттрансформації (РБТЛ) [8]; дослідження вмісту сироваткових IgG, IgA, IgM [9]; визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) середнього розміру [10]; вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів з обчисленням фагоцитарного індексу (ФІ) Гамбурга і фагоцитарного числа (ФЧ) Райта [7].

Статистичну обробку отриманих результатів виконано на персональному комп'ютері за допомогою стандартного пакета функцій "MS Excel".

Результати дослідження та їх обговорення

Динаміка клінічних симптомів у хворих на ХОЗЛ при комплексному використанні базисного лікування й імуномодулятора характеризувалася поліпшенням загального самопочуття (71 %), зменшенням інтенсивності кашлю (29 %) і підвищенням толерантності до фізичного навантаження (21,9 %), регресією астеновегетативного синдрому (61,3 %).



Динаміка показників імунітету у групах дослідження, М±m

Показник	Контрольна група, n=29	Група порівняння, n=20		Клінічна група, n=18	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кількість лімфоцитів, 10 ⁹ /л	2,43±0,32	1,70±0,14*	1,98±0,76	1,71±0,12*	2,27±0,17**
CD3 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,55±0,09	0,95±0,18*	0,84±0,42	1,02±0,21*	1,49±0,08**
CD4 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,83±0,12	0,48±0,11*	0,46±0,21	0,44±0,13*	0,79±0,10**
CD8 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,51±0,06	0,69±0,06*	0,56±0,09	0,67±0,04*	0,49±0,06**
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (IPI)	1,83±0,18	1,76±0,15*	0,51±0,85	1,38±0,09*	1,61±0,06**
CD16 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,48±0,03	0,26±0,10*	0,31±0,12	0,25±0,06*	0,46±0,08**
CD25 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,59±0,06	0,77±0,06*	0,62±0,03**	0,75±0,03*	0,61±0,05**
РБТЛ з ФГА, 10 ⁹ /л	1,72±0,10	1,37±0,11	1,49±0,20	1,28±0,14*	1,67±0,12
Спонтанна РБТЛ, 10 ⁹ /л	0,040±0,001	0,055±0,006*	0,034±0,008**	0,055±0,005*	0,033±0,009**
CD22 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,36±0,04	0,69±0,08*	0,66±0,38	0,62±0,06*	0,41±0,08**
IgG, г/л	12,90±1,30	8,40±0,19*	7,97±0,74	8,96±0,18*	8,20±0,11
IgA, г/л	2,01±0,19	1,31±0,15*	1,26±0,22	1,29±0,14*	1,32±0,16
IgM, г/л	0,79±0,04	0,91±0,06	0,83±0,11	0,88±0,05	0,80±0,17
ЦІК, ум. од.	48,80±2,98	61,10±2,71*	62,47±4,75	62,80±2,72*	59,40±2,34
ФІ, %	65,3±5,8	51,0±3,6*	50,32±8,31	49,90±4,54*	62,90±3,83**
ФЧ	5,8±0,4	4,40±0,47*	6,20±3,51	4,20±0,56*	5,60±0,29**

Примітка. * — різниця вірогідна порівняно з контролем; ** — різниця вірогідна між показниками групи порівняння і клінічної групи до і після лікування (p≤0,05).

У хворих, які отримували мексидол, відзначалося достовірне підвищення рівнів лейкоцитів на 32,7 % (p<0,05) і показників клітинної ланки імунної системи: Т-лімфоцитів (CD3⁺) на 46,1 % (p<0,05), Т-хелперів (CD4⁺) на 79,6 % (p<0,05), Т-кілерів/ефекторів (CD16⁺) на 84,1 % (p<0,05) і зниження Т-клітин із супресорною активністю (CD8⁺) на 26,9 % (табл. 1).

Відзначався позитивний вплив мексидолу на зменшення активності лімфоцитів, кількісної характеристики субпопуляції активованих лімфоцитів (CD25⁺) на 18,7 % (p<0,05) і спонтанної РБТЛ на 40 % (див. табл. 1).

Останнє свідчить про зменшення антигенного навантаження на організм пацієнта, оскільки постійна персистенція інфекційного агента при ХОЗЛ призводить до більш тяжкого хронічного запального процесу у бронхолегеневій системі та до розширення спектра сенсибілізації до алергенів. Вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів виявило вірогідні зміни до і після лікування. Так, відмічено вірогідне збільшення ФІ на 26,1 % (p<0,05) і

ФЧ на 33,3 % (p<0,05) у пацієнтів з обструкцією, що вказує на підвищення резервних метаболічних можливостей нейтрофільних гранулоцитів і посилення протимікробної активності клітин моноцитарно-макрофагальної системи.

При вивченні гуморальної ланки імунітету у пацієнтів клінічної групи вірогідні відмінності до і після лікування виявлені у зниженні кількості В-лімфоцитів (популяція CD22⁺) на 33,87 % (p<0,05), проте відмічали лише тенденцію до зниження кількості IgM і ЦІК.

При динамічному дослідженні імунного статусу у хворих на ХОЗЛ через 15 днів після

початку лікування показники імунітету явно не відрізнялися від початкових значень. Курс лікування 30 днів виявився оптимальним. Наші дослідження підтверджують, що препарат, застосований протягом цього терміну, позитивно впливає на імунну систему пацієнтів клінічної групи (табл. 2).

Таким чином, використання мексидолу при порушеннях імунорезистентності у хворих на ХОЗЛ чинить імуномодуючу дію в основному на клітинну ланку імунної системи, сприяє поліпшенню елімінації бактеріальних агентів, підвищенню функціональної активності та бактерицидності антигенпре-

Таблиця 2

Зміни стану системи імунітету при застосуванні мексидолу

Показник	Ефект застосування
CD3 ⁺	Збільшення у 49,5 % пацієнтів
CD4 ⁺	Збільшення до норми у 29,7 % пацієнтів
CD8 ⁺	Нормалізація у 68,6 % пацієнтів
CD25 ⁺	Достовірне зниження до норми у 72,8 % випадків
ФІ	Збільшення резерву нейтрофільних гранулоцитів у 63,1 % пацієнтів
ФЧ	Збільшення у 47,3 % пацієнтів



зентуючих клітин і цитотоксичної активності природних кілерів.

Висновки

Головними мішенями дії мексидолу є Т-клітини і клітини моноцитарно-макрофагального ряду. У цих клітинах препарат посилює функціональну активність і резервні можливості. Через підвищення функціональної активності та бактеріцидності антигенпрезентуючих клітин мексидол активує презентацію антигену і цим потенціює дію усіх клітин імунної системи. Імуномодулюючу терапію препаратом мексидол можна розглядати як патогенетичне доповнення до стандартних методів лікування ХОЗЛ легкої і середньотяжкої стадій. Крім цього, застосування цього препарату підвищує ефективність лікування, зменшує медикаментозне навантаження завдяки вираженій подвійній дії мексидолу, що має антиоксидантну й імуномодулюючу дію, досягнення компенсації і комфортності для хворого з мінімізацією кількості лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кокосов А. Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк / А. П. Кокосов // *Терапевтический архив*. – 2000. – № 3. – С. 75–77.
2. Лебедев К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 443 с.

3. Хаитов Р. М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // *Иммунология*. – 2000. – № 5. – С. 4–7.

4. Влияние мексидола на антиоксидантный статус у больных ишемической болезнью сердца / О. Л. Белая, Л. М. Байдер, З. В. Куроптева, И. Г. Фомина // *Клиническая медицина*. – 2005. – № 10. – С. 57–60.

5. Пат. РФ (11) 2259816 (13) С1 Ранозаживляющее средство / А. В. Глущенко, Д. Б. Поважный, Т. Г. Харебава. – Опубл. 09.10.2005.

6. Пат. РФ (11) 2286795 (13) С1 Способ лечения хронического бронхита / Е. П. Сунгоркина, Т. М. Сунгоркина, Л. М. Карзакова [и др.]. – Опубл. 11.10.2006.

7. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычков, В. М. Земсков. – К.: Здоров'я, 1995. – 211 с.

8. Копелян И. И. Разработка микромодификации культивирования клеток крови / И. И. Копелян, М. П. Григорьева // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1972. – № 9. – С. 119–122.

9. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O. Carbonara, J. F. Heremans // *Immunochemistry*. – 1965. – Vol. 2. – P. 235–254.

10. Haskova V. Simpl method of circulating immune complex defecation in human sera be polyethylenglycol precipitation / V. Haskova // *Immunol. Forsch.* – 1977. – N 4. – P. 399–486.

REFERENCES

1. Kokosov A.N. Chronick bronchitis and obstructive disease of the lungs:

analitick essay *Terapevticheskiy arkhiv* 2000; 3: 75–77.

2. Lebedev K.A. Immune insufficiency (determination and treatment) М., Meditsinskaya kniga; N. Novgorod, NGMA, 2003, 443 p.

3. Chaitov P.M., Pinegin B.V. Modern immunomodulators: basic principals of its usage. *Immunologiya* 2000; 5: 4–7.

4. Belaya O.L., Bayder L.M., Kurop-teva Z.V., Fomina I.G. Influence of mекsidol on antioksidative status of patients with ishemich hart disiasе. *Cliniheskaya meditsina* 2005; 10: 57–60.

5. Patent RF (11) 2259816 (13) P1 Woundheeling remedy A.V. Gluschenko, D.B. Povazhnyy, T.G. Charebava Issued 09.10.2005.

6. Patent RF (11) 2286795 (13) P1 Method of treatment of chronich bronchitis E.P. Sungorkina, T.M. Sungorkina, L.M. Karzakova i oth. Issued 11.10.2006.

7. Perederiy V.G., Zemskov A.M., Bychkov N.G., Zemskov V.M. Immune status, principals of its evaluation and correction of immune disorders. K., Health, 1995, 211 p.

8. Kopelyan I.I., Grigor'eva M.P. Elaboration of micromodification of blood cells cultivation *Byull. eksp. biol. i med.* 1972; 9: 119–122.

9. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; 2: 235–254.

10. Haskova V. Simpl method of circulating immune complex defecation in human sera be polyethylenglycol precipitation. *Immunol. Forsch.* 1977; 4: 399–486.

Надійшла 15.06.2013

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

