



УДК 616.24-007.272-036.12+616.37-002-036.121-085

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ГАЛАВИТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХОЗЛ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Н.М. ЖЕЛЕЗНЯКОВА*Харьковский национальный
медицинский университет**e-mail: nmz25@mail.ru*

В работе показано, что воспалительный процесс в бронхо-легочной системе у больных ХОЗЛ сопровождается увеличением содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6, циркулирующих иммунных комплексов и изменениями в гуморальном звене иммунитета. Присоединение хронического панкреатита, несмотря на отсутствие активного воспаления в поджелудочной железе, обеспечивает ухудшение этих показателей. Назначение препарата галавит сопровождается положительной динамикой иммунных показателей и приводит к полноценной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, иммунная система, лечение.

Проблема течения и лечения сочетанных заболеваний внутренних органов остается одной из актуальных в современной клинике внутренних болезней. Это обусловлено тем, что наличие двух и более заболеваний у конкретного больного требует уточнения отдельных патогенетических звеньев и, на этом основании, разработки адекватной терапии. Однако одной из проблем при сочетанной патологии является полипрагмазия, когда врачом проводится попытка коррекции всех или большинства звеньев патогенеза и назначение лекарственных препаратов осуществляется в полном объеме. При этом в большинстве случаев можно достичь не клинического улучшения состояния больного, а появление новой симптоматики, ухудшающей прогноз заболевания. Избежать полипрагмазии можно в ситуации определения общих звеньев патогенеза заболеваний и подбора терапии, которая в равной степени обеспечит контроль или коррекцию выявленных нарушений.

Среди хронических неинфекционных заболеваний внутренних органов, имеющих рецидивирующее прогрессирующее течение, довольно часто наблюдается сочетание хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и хронического панкреатита (ХП). Частая коморбидность данных нозологических форм обусловлена не только их значительной распространенностью, но и рядом факторов, провоцирующих их возникновение. Так, табакокурение, избыточное употребление алкоголя, вирусная и бактериальная инфекция служат теми отправными точками, которые могут привести как к возникновению ХОЗЛ и хронического панкреатита, так и способствовать их обострению, а следовательно, и прогрессированию.

Хроническое обструктивное заболевание легких в мире входит в пятерку наиболее распространенных хронических заболеваний внутренних органов и является одной из ведущих причин смертности населения экономически развитых стран [6, 7]. Распространенность ХОЗЛ составляет около 1% во всех возрастных группах, а у лиц старше 40 лет она может достигать 10% и более [6, 7].

По данным ВОЗ, в мире зарегистрировано более 210 млн пациентов, страдающих хроническим обструктивным заболеванием легких, а, согласно последнему отчету Глобальной Инициативы ХОЗЛ (GOLD, 2011), данная патология занимает четвертое место среди ведущих причин смерти в мире [6, 7]. Прежде всего, данное обстоятельство связывают с увеличением числа лиц, злоупотребляющих курением: от курения ежегодно умирает почти 6 млн человек во всем мире, т.е. каждые 6 секунд табак уносит одну жизнь. Высокий уровень смертности от курения и его осложнений зарегистрирован в России (340 тыс. смертей ежегодно). Выказано предположение, что если курение будет распространяться с такой скоростью, то уже к 2020 году смертность увеличится до 7,5 млн, а к 2030 году – до 10 млн человек в год, что составит более 10% от общей смертности [6, 7]. Другим неблагоприятным фактором, провоцирующим и способствующим прогрессированию ХОЗЛ, является загрязнение окружающей среды катастрофически растущим количеством транспорта и вредных производств. Данные обстоятельства, по прогнозам экспертов ВОЗ, приведут к росту смертности от ХОЗЛ в течение следующих десяти лет на 10%, а к 2030 ХОЗЛ займет третье место среди причин смерти [6, 7].

В свою очередь, официальная статистика относительно хронического панкреатита является спорной, т.к., учитывая особенности расположения органа и клиническую симптоматику, большинство исследователей отмечает, что на практике наблюдается как завышение цифр при поста-



новке диагноза, так и ее недооценка. Распространенность хронического панкреатита в общей структуре болезней пищеварительного тракта не одинакова в разных странах мира. Так, если среди населения Европы и США она составляет 26 случаев на 100 тыс. жителей, то на юге Индии – 114-200 случаев [4].

Таким образом, с учетом распространенности заболеваний, времени возникновения данных нозологических форм (молодой и средний возраст больных), хронического характера течения и ряда общих этиологических факторов, сочетание ХОЗЛ и хронического панкреатита – ожидаемо, а их прогрессирование – предопределено.

Приведенные рядом исследователей данные позволяют констатировать, что хронический характер нозологий и их прогрессирование обусловлены изменениями в иммунном гомеостазе с развитием вторичного иммунодефицита [5, 8]. При этом негативное влияние на глубину данных нарушений оказывает наличие возбудителя в организме больных при обострении бронхолегочной инфекции, неадекватность терапевтических мероприятий (нерациональная по срокам и комбинации схема антибиотикотерапии), частое обострение заболеваний, отсутствие коррекции иммунных нарушений, что довольно часто сопровождается развитием неполноценной клинической и лабораторной ремиссии.

Целью нашей работы была оценка иммунного статуса больных с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита с последующим обоснованием использования иммуномодулирующей терапии.

Для реализации поставленной цели в работе решались следующие задачи: оценить состояние иммунного гомеостаза путем определения содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов класса А, М и G; провести оценку эффективности препарата «Галавит» в комплексной терапии пациентов с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита.

Материалы и методы исследования. В работе приняло участие 72 больных с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита в возрасте $49,5 \pm 7,4$ лет (основная группа). Большинство составили мужчины – 51 (70,8%). 27 больных с изолированным ХОЗЛ вошли в группу сравнения, которая по всем основным параметрам соответствовала основной группе. Контрольные показатели исследуемых параметров были получены при обследовании 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Диагноз ХОЗЛ был установлен на предыдущих этапах обследования и лечения больных с учетом данных анамнеза, клинических проявлений заболевания и результатов дополнительных методов исследования. При этом клиническая стадия заболевания была диагностирована в процессе наблюдения за больным и с учетом результатов спирометрии, что позволило установить I ст. у 23 пациентов и II ст. – у 49. Все больные находились на стационарном лечении в связи с обострением бронхолегочной инфекции.

Структура диагноза хронического панкреатита отвечала Марсельско-Римской классификации и предполагала проведение комплексного анализа клинико-анамнестических данных, результатов УЗ исследования и оценку экскреторной – путем определения эластазы-1 в кале – и инкреторной – при проведении глюкозо-толерантного теста (ГТТ) – функции поджелудочной железы.

При этом экскреторная недостаточность ПЖ легкой степени регистрировалась у 27 больных, средней степени – у 45. Больные с нарушением инкреторной и выраженным нарушением экскреторной функции железы к работе не привлекались.

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных определялось с использованием стандартного набора реагентов ProCon ООО «Протеиновый контур» (СПб., Россия).

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови больных определяли методом, основанным на способности полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 Да при низких концентрациях (3,5%) преципитировать иммунные комплексы, с последующим измерением оптической плотности раствора на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 280 нм и выражали в условных единицах.

Показатели специфического гуморального иммунитета определяли по содержанию иммуноглобулинов класса А, М и G с использованием метода радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini et al. Расчет содержания их в периферической крови проводился путем сравнения полученного радиуса со стандартной логарифмической шкалой.

С целью коррекции изменений в иммунной системе использовали препарат галавит, который назначали в дозе 100 мг в/м ежедневно в течение 5 дней с последующим введением препарата в аналогичной дозе через день; на курс 10 инъекций. «Галавит» является производным аминоталгидрозида (5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натрия соль). Выбор препарата был обусловлен наличием у данного лекарственного средства, кроме ярко выраженных иммуномодулирующих свойств, зарегистрированного противовоспалительного действия, что особенно важно в условиях обострения заболевания [2].



Основные свойства препарата реализуются через его способность влиять на функциональную и метаболическую активность макрофагов и обратимо (на 6-8 часов) ингибировать избыточный синтез фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1, -6 и других провоспалительных цитокинов, стимулировать бактерицидную активность нейтрофилов крови и усиливать фагоцитоз. Кроме этого, препарат оказывает антиоксидантное действие [2].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». При этом вычислялись средние величины (M), их ошибки (m) с применением непараметрических методов статистики (критерий Манна-Уитни). Различия в показателях считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что активный воспалительный процесс в бронхо-легочной системе у больных ХОЗЛ сопровождался повышением содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6 (табл. 1).

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследованных лиц

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХОЗЛ (n=27)	Больные с ХОЗЛ и ХП (n=72)
ИЛ-1, ммоль/л	26,0 $\pm$ 1,6	43,9 $\pm$ 2,6*	72,6 $\pm$ 2,7**/**
ФНО- α , моль/л	24,2 $\pm$ 1,5	39,5 $\pm$ 2,3*	92,7 $\pm$ 2,4**/**
ИЛ-6, ммоль/л	42,5 $\pm$ 2,5	41,7 $\pm$ 1,9	86,2 $\pm$ 4,2**/**

Примечание. $p < 0,05$: * – при сравнении с аналогичными показателями группы контроля; ** – при сравнении с аналогичными показателями группы сопоставления.

Таким образом, активная стадия заболевания у больных ХОЗЛ сопровождается развитием воспалительного процесса в бронхо-легочной системе, что подтверждается увеличением показателей ранних острофазовых реакций (ИЛ-1, ФНО- α), а также позднего острофазового ответа (ИЛ-6). В то же время у больных основной группы выраженность данных показателей имела достоверное отличие от величин контроля и группы сравнения. Так, содержание ИЛ-1 увеличивалось в 2,8 раз в сравнении с контролем и в 1,7 раз при сравнении с группой больных изолированным ХОЗЛ. Аналогичные закономерности отмечались при сравнении других цитокинов. При отсутствии активного воспалительного процесса в поджелудочной железе (по оценке клинической симптоматики) данное обстоятельство можно объяснить сохраняющейся иммунологической активностью органа, что в итоге обусловит латентное течение заболевания и его прогрессирование. Этот феномен довольно часто наблюдается у больных ХП, когда при отсутствии основных клинических проявлений заболевания постепенно развиваются фиброзные изменения в железе (по данным УЗИ) с формированием инкреторной или экскреторной недостаточности. Т.е. у определенного количества больных с ХП прогрессирование заболевания происходит латентно, чему способствует не только постоянная напряженность иммунитета, обусловленная какими-либо внутренними факторами среды, но и воздействие антигенных образований (ЦИК), формирование которых является проявлением иммунного компонента патологии. Этот тезис подтверждался при исследовании ЦИК у данных пациентов. Так, у больных как основной группы, так и группы сравнения содержание иммунных комплексов достоверно ($P < 0,05$) превышало показатели нормы (0,46 $\pm$ 0,02 и 0,32 $\pm$ 0,04 ед. опт. плотности соответственно при контроле – 0,12 $\pm$ 0,07 ед. опт. плотности), что указывало на непрерывность иммунологического процесса.

Содержание исследуемых иммуноглобулинов в группах имело разнонаправленное значение (табл. 2).

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов класса А, М и G у обследованных лиц

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХОЗЛ (n=27)	Больные с ХОЗЛ и ХП (n=72)
IgA, %	3,18 $\pm$ 0,12	1,13 $\pm$ 0,14*	4,2 $\pm$ 0,3**/**
IgM, %	1,2 $\pm$ 0,11	0,58 $\pm$ 0,2*	2,4 $\pm$ 0,2**/**
IgG, %	12,3 $\pm$ 0,1	18,97 $\pm$ 0,46*	17,6 $\pm$ 0,4**/**

Примечание. $p < 0,05$: * – при сравнении с аналогичными показателями группы контроля; ** – при сравнении с аналогичными показателями группы сопоставления.

Таким образом, воспалительный процесс в бронхо-легочной системе при обострении ХОЗЛ у больных с коморбидной патологией сопровождается напряжением в иммунной системе, что обуславливает хроническое рецидивирующее течение заболеваний и, следовательно, развитие осложнений. Полученные результаты дали основание для проведения терапии, направленной на



коррекцию выявленных нарушений. С этой целью больные с ХОЗЛ и ХП были распределены на 2 группы репрезентативные по основным параметрам. В первую группу вошло 39 больных, получавших общепринятую терапию. Больным основной группы (33 пациента) дополнительно назначали галавит в дозе 100 мг в/м ежедневно в течение 5 дней с последующим введением препарата в аналогичной дозе через день; на курс 10 инъекций.

Проведенное исследование показало, что применение галавита в комплексной терапии пациентов с коморбидным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита приводит к положительной клинической динамике заболевания, время возникновения которой в среднем на 2-3 дня опережало таковое в группе с общепринятой терапией. При этом динамика в изучаемых показателях была зафиксирована в обеих группах, однако в группе сравнения они не достигали величин и достоверно отличались от таковых в основной группе, а некоторые – лишь носили характер тенденции (табл. 3).

Таблица 3.

**Динамика отдельных иммунологических показателей
в процессе лечения больных с сочетанным течением ХОЗЛ и ХП**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХОЗЛ и ХП до лечения (n=72)	Больные с ХОЗЛ и ХП после лечения (n=72)	
			Основная группа (n=33)	Группа сравнения (n=39)
ИЛ-1, ммоль/л	26,0±1,6	72,6±2,7	31,9±1,4*/**/**	49,6±1,8*/**/**
ФНО-α, ммоль/л	24,2±1,5	92,7±2,4	33,4±1,7*/**/**	56,2±2,9*/**/**
ИЛ-6, ммоль/л	42,5±2,5	86,2±4,2	54,2±2,2*/**/**	65,1±1,9*/**/**
ЦИК, ед. опт.плотности	0,12±0,07	0,46±0,02	0,21±0,02*/**/**	0,38±0,01*/**/**
IgA, %	3,18±0,12	4,2±0,3	4,8±0,1*/**/**	4,1±0,2*/**/**
IgM, %	1,2±0,11	2,4±0,2	1,47±0,2**/**	2,23±0,2*/**/**
IgG, %	12,3±0,1	17,6±0,4	14,1±0,2*/**/**	16,3±0,4*/**/**

Примечание. $p < 0,05$; * – при сравнении с аналогичными показателями группы контроля; ** – при сравнении с аналогичными показателями до лечения; *** – при сравнении с аналогичными показателями между группами после лечения.

Наиболее существенные изменения в изучаемых показателях были достигнуты при динамическом наблюдении за содержанием провоспалительных цитокинов. Так, уровень ИЛ-1 в и ФНО-α в основной группе больных практически приближался к норме, при этом содержание ИЛ-6 оставалось достаточно повышенным. Наличие такого диссонанса в содержании изучаемых цитокинов можно объяснить следующим образом. ИЛ-1 и ФНО-α являются быстореагирующими провоспалительными цитокинами, появляющимися в очаге поражения в течение первых 1-2 часов. По мере стихания воспаления уровень их снижается [1, 3]. В то же время, ИЛ-6 – это цитокин позднего острофазового ответа и его появление в очаге регистрируется не ранее 48 часов от начала процесса. Именно ИЛ-6 обеспечивает заключительную фазу воспаления – активацию противовоспалительных цитокинов [1, 3]. В таком случае сохраняющееся повышение ИЛ-6 у больных основной группы можно связать с активным и, по-видимому, более полноценным завершающим «аккордом» патологического процесса.

Динамика показателей иммуноглобулинов была менее выраженной, однако положительные изменения тоже имели место, в отличие от группы сравнения, в которой значение данных показателей в процессе лечения практически не менялись.

Таким образом, коррекция выявленных нарушений, возникающих при хроническом рецидивирующем течении ХОЗЛ и ХП, дает возможность достичь не только клинической, но и иммунологической ремиссии заболевания и, следовательно, предотвратить прогрессирование патологического процесса.

Выводы. У больных ХОЗЛ активный воспалительный процесс в бронхо-легочной системе сопровождается напряжением в показателях иммунной системы, что проявляется увеличением содержания провоспалительных цитокинов, ЦИК и изменениями в гуморальном звене иммунитета.

При сочетанном течении ХОЗЛ и хронического панкреатита, несмотря на отсутствие клинической симптоматики обострения ХП, изменения в показателях иммунной системы имеют достоверные отличия, что позволяет предположить отсутствие полноценной иммунологической ремиссии заболевания.

Наличие выраженных изменений в иммунной системе у больных ХОЗЛ и хроническим панкреатитом, итогом которых является формирование вторичного иммунодефицита, обуславливает негативное влияние каждой нозологической формы, обеспечивает прогрессирование заболевания и формирование осложнений.



С целью коррекции выявленных нарушений в иммунной системе рекомендуется проведение комплексной терапии с дополнительным использованием препарата «Галавит».

Перспективным направлением является дальнейшее катамнестическое наблюдения за эффективностью терапии у больных с коморбидным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита.

Литература

1. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология : пособие / Г.Н. Дранник. – 4-е изд., доп. – К. : Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
2. Латышева, Т.В. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит» / Т.В. Латышева, О.А. Щербакова // Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 56-60
3. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройт. – М. : Логосфера, 2007. – 556 с.
4. Савустьяненко, А.В. К вопросу о хроническом панкреатите / А.В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 18(387). – С. 14-15.
5. Fabbri, L.M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L.M. Fabbri, K.F. Rabe // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 797-799.
6. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
7. Source: World Health report. World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.
8. Wouters, T. Systemic Inflammation in Asthma and COPD / T. Wouters, K. Reynaert, K. Dentener et al. // Proc. Am. Thorac. Soc. – Vol. 6. – 2009. – P. 638-647.

USAGE OF IMMUNOMODULATOR GALAVIT IN TREATMENT OF PATIENTS WITH COMBINED COURSE OF COPD AND CHRONIC PANCREATITIS

N.M.ZHELEZNIKOVA

*Kharkiv National
Medical University*

e-mail: nmz25@mail.ru

It is shown that the inflammatory process in the broncho-pulmonary system in patients with COPD is accompanied by an increase in the content of pro-inflammatory cytokines IL-1, TNF- α and IL-6, circulating immune complexes and changes in humoral immunity. Joining chronic pancreatitis, despite the absence of active inflammation in the pancreas, enables the deterioration of these indicators. Usage of galavit accompanied by positive dynamics of immune parameters and leads to a complete remission.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, immune system, treatment.