

НИГМАТУЛЛИНА СОФЬЯ РУСТЭМОВНА – студентка VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (sofia.nigmatullina@gmail.com).

NIGMATULLINA SOFIYA RUSTEMOVNA – student of medical faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

БАИМКИНА ЭЛЬВИРА ВАЛЕРЬЕВНА – студентка VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (happy_elya@bk.ru).

BAIMKINA ELVIRA VALERYEVNA – student of medical faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

БОРИСОВА ЛЮДМИЛА ВЛАДИМИРОВНА – заведующая лабораторией, Республиканский эндокринологический диспансер, Россия, Чебоксары (lyudmilabor@mail.ru).

BORISOVA LYUDMILA VLADIMIROVNA – head of laboratory, Republican Endocrinological Clinic, Russia, Cheboksary.

КОЧЕМИРОВА ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА – ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tat.kochemirova@mail.ru).

KOCHEMIROVA TATYANA NIKOLAEVNA – assistant of chair of Hospital Therapy № 1 Chair with a Phthysiology Course, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

УДК 616.24+612.2

П.И. ПАВЛОВ, В.А. КИЧИГИН, Л.М. КАРЗАКОВА

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛГЛЮКАМИНА АКРИДОНАЦЕТАТА В ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, иммунный статус, циклоферон, метилглюкамина акридонцетат.

Проанализировано применение иммуномодулирующего препарата циклоферона у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). У пациентов с обострением ХОБЛ, получавших циклоферон, к концу лечения произошло улучшение показателей иммунограммы, функции внешнего дыхания. Также снизились сроки стационарного лечения, длительность лихорадочного периода и потребность в бронхолитических препаратах.

P.I. PAVLOV, V.A. KICHIGIN, L.M. KARZAKOVA

USE METHYLGLUCAMINE AKRIDONATSETAT IN THERAPY EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, immune status, cycloferon, methylglucamine akridonatsetat.

We analyze the use of immunomodulatory drugs cycloferon in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In patients with COPD, treated with cycloferon by the end of treatment there was improvement in immunological analysis, respiratory function. Also, decreased hospitalization time, duration of febrile period and the need for bronchodilator drugs.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из важнейших причин болезненности и смертности. ХОБЛ является четвертой причиной смертности в мире, однако, согласно прогнозам, к 2020 г. ХОБЛ займет уже третье место среди причин смерти [15].

Распространенность ХОБЛ в общей популяции составляет около 1% и увеличивается с возрастом, достигая 10% и выше среди людей старше 40 лет [14]. В соответствии с прогнозом ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ станет третьей среди ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [15].

Основу патогенеза ХОБЛ составляет хроническое, диффузное, неаллергическое воспалительное поражение дыхательных путей. Частые инфекционные обострения по-

звolyают предположить и недостаточность функционирования иммунной системы, что, безусловно, отражается на течении заболевания [4, 11].

Отклонения в иммунной системе способствуют повышению частоты обострений ХОБЛ. Обострение ХОБЛ утяжеляет в последующем течение болезни, а зачастую является причиной неблагоприятного исхода [1]. Обострения обычно связаны с участием инфекционных агентов и в большинстве случаев требуют назначения антибиотиков [15], частое и длительное использование которых способствует появлению резистентных штаммов возбудителей, снижая клиническую эффективность антибактериальной терапии и ослабляя реакции иммунной системы [11].

В патогенезе обострений значительную роль играет несостоятельность специфического и неспецифического противoinфекционного иммунного ответа: снижение фагоцитарной активности макрофагов, нарушение клеточного иммунитета, повышение уровней провоспалительных цитокинов [2].

Наличие иммунных сдвигов обусловило проведение ряда исследований по использованию иммуностропных препаратов в терапии обострений ХОБЛ. Показана клиническая эффективность различных иммуностропных препаратов у больных с обострением ХОБЛ: дерината [7], полиоксидония [9], имунофана [8]. Поиск безопасных, достаточно эффективных и недорогих иммуностропных препаратов для лечения ХОБЛ продолжается и в настоящее время. В этой связи наше внимание привлёк метилглюкамина акридонсукцинат (препарат циклоферон производства ООО НТФФ «Полисан»). Циклоферон является низкомолекулярным индуктором интерферона, что определяет широкий спектр его биологической активности: противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной. Основными клетками-продуцентами интерферона после введения препарата являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. Препарат индуцирует высокие титры интерферона в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы (селезенка, печень, легкие), активирует стволовые клетки костного мозга, стимулирует образование гранулоцитов. Циклоферон активирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, усиливает активность α -интерферонов, повышает неспецифическую резистивность организма в отношении вирусных и бактериальных инфекций [12]. Установлена эффективность препарата в комплексной терапии острых и хронических вирусных и бактериальных инфекций, в частности у больных гриппом [6], пневмонией [10], хроническим бронхитом и хроническим фаринготрахеитом [5].

Немаловажными факторами являются хорошая переносимость препарата и отсутствие лекарственного взаимодействия с другими препаратами, так как ХОБЛ является болезнью «второй половины жизни» и течение болезни часто осложняется многочисленной сопутствующей патологией, также связанной с табакокурением (в первую очередь с болезнями сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта). Однако к настоящему времени не известны работы по комплексной оценке эффективности использования циклоферона у больных ХОБЛ в стадии обострения.

Цель исследования – изучить влияние циклоферона на клинические показатели и параметры иммунной системы у больных с обострением ХОБЛ.

Материалы и методы. Работа проведена на базе пульмонологического отделения БУ «Республиканская клиническая больница» (г. Чебоксары). Пролечено 56 больных с обострением ХОБЛ, из них 24 пациента получали стандартную терапию, 32 пациентам дополнительно к стандартному лечению был назначен циклоферон. Исследовали спирограмму, иммунный статус, проводили общеклинические анализы. Рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). ЛИИ вычисляли по формуле, предложенной Я.Я. Кальф-Калифом (1941):

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4M_{\text{л}} + 3Ю + 2П + С) \times (П_{\text{л}} + 1)}{(M + Л) \times (Э + 1)},$$

где Мл, Ю, П, С, М, Л, Э, Пл – относительное содержание в лейкограмме периферической крови миелоцитов, юных, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов и плазматических клеток (%).

Из показателей спирограммы учитывали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ). При оценке клинических данных определяли стадию ХОБЛ [15], тяжесть обострения [13], оценивали одышку в баллах по шкале MRC, потребность в короткодействующих бронхолитических препаратах.

Иммунологические исследования включали оценку гуморального звена адаптивного иммунного ответа (абсолютное и относительное содержание В-лимфоцитов – CD20⁺-клеток, уровни сывороточных иммуноглобулинов G, M, A – IgG, IgM, IgA), клеточного звена (абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов – CD3⁺-клеток, Т-хелперов – CD4⁺-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов – CD8⁺-клеток, иммунорегуляторный индекс – CD4⁺/CD8⁺), определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Исследование системы фагоцитоза проводили по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Для более глубокого суждения о состоянии иммунного статуса определяли содержание пролиферирующих лимфоцитов (CD71⁺), лимфоцитов с маркером активационного апоптоза (CD95⁺) [3].

В зависимости от примененного метода лечения больные были разделены на две клинические группы. В первую группу (основная группа) включены 32 пациента, в лечении которых помимо стандартной схемы терапии использовали циклоферон. Вторая группа (группа сравнения) объединяла 24 больных, леченных по стандартной схеме. Обе группы были репрезентативны по половозрастному составу, социальному статусу, тяжести заболевания.

Применяли циклоферон производства НТФФ «ПОЛИСАН». Препарат назначали внутримышечно по 2 мл 12,5%-ного раствора ежедневно, на курс 5 инъекций.

В ходе статистического анализа результатов исследования вычисляли среднюю арифметическую величину (*M*) и стандартную ошибку (*m*). О различиях между независимыми данными судили по *U*-критерию Манна–Уитни, между зависимыми данными – по критерию Вилкоксона. Различия считали значимыми при вероятности ошибки (*p*) менее 0,05.

Результаты исследования. В группе пациентов с обострением ХОБЛ, получавших циклоферон, отмечено улучшение показателей адаптивного иммунного ответа, спирограммы и клинико-лабораторных показателей (таблица). В группе сравнения при этом не выявлено существенных динамических изменений определяемых параметров.

У пациентов основной группы в отличие от группы сравнения к концу стационарного лечения произошло достоверное улучшение всех параметров функции внешнего дыхания (таблица). В первую очередь обращал внимание рост значений скоростных показателей: ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ.

В этой же группе произошло увеличение и объемных показателей. Прирост ЖЕЛ составил 20% от исходного уровня, а ФЖЕЛ – 18% от исходного уровня. В результате достигнутые объемные показатели функции внешнего дыхания в группе пациентов, получавших циклоферон, оказались существенно выше, чем в группе пациентов, где проводилась стандартная терапия.

Наряду с улучшением иммунологического статуса и функции внешнего дыхания отмечена и положительная динамика клинических и лабораторных показателей (таблица). В частности, уменьшились воспалительные сдвиги: снизились ЛИИ и содержание палочкоядерных нейтрофилов.

Важные клинические показатели, такие как длительность антибактериальной терапии, длительность лихорадочного периода, оказались лучше опять же в группе больных ХОБЛ, получавших терапию циклофероном, хотя различия не были статистически значимыми. Положительная клиническая динамика позволила сократить

средние сроки пребывания больных в стационаре до $14,3 \pm 0,5$ против $15,8 \pm 0,7$ дня в группе сравнения ($p = 0,083$).

Таким образом, применение циклоферона в комплексной терапии обострения ХОБЛ позволяет достичь более выраженной динамики клинико-лабораторных показателей и сократить сроки стационарного лечения. Отмечен параллелизм между динамикой клинико-лабораторных, инструментальных и иммунологических показателей, что свидетельствует как о значительной роли иммунных нарушений в патогенезе заболевания, так и о целесообразности применения иммунокорректоров при лечении обострений ХОБЛ.

**Динамика показателей иммунограммы, спирограммы
и клинико-лабораторных данных у больных с обострением ХОБЛ**

Показатель	Группа		p
	основная (n = 32)	сравнения (n = 24)	
CD4 ⁺ -клетки, $\times 10^9$ /л	0,36 \pm 0,04	0,42 \pm 0,04	>0,05
	0,44 \pm 0,04*	0,46 \pm 0,05	>0,05
CD8 ⁺ -клетки, $\times 10^9$ /л	0,28 \pm 0,03	0,41 \pm 0,05	0,016
	0,36 \pm 0,04*	0,40 \pm 0,05	>0,05
ФИ, %	54,26 \pm 1,39	57,83 \pm 1,97	>0,05
	59,73 \pm 1,85*	58,28 \pm 2,10	>0,05
ЖЕЛ, л	1,86 \pm 0,09	1,87 \pm 0,15	>0,05
	2,23 \pm 0,16**	1,79 \pm 0,17	0,05
ЖЕЛ, % от должного	51,67 \pm 2,16	53,4 \pm 3,61	>0,05
	59,64 \pm 3,11**	50,16 \pm 3,97	0,05
ФЖЕЛ, л	1,55 \pm 0,1	1,56 \pm 0,16	>0,05
	1,83 \pm 0,16*	1,55 \pm 0,14	>0,05
ФЖЕЛ, % от должного	43,6 \pm 2,7	46,14 \pm 4,33	>0,05
	51,2 \pm 3,5**	44,58 \pm 3,85	>0,05
ОФВ ₁ , л	1,02 \pm 0,08	1,06 \pm 0,12	>0,05
	1,23 \pm 0,09**	1,06 \pm 0,12	>0,05
ОФВ ₁ , % от должного	36,94 \pm 2,75	38,07 \pm 3,26	>0,05
	44,37 \pm 3,19**	37,92 \pm 3,7	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	55,11 \pm 2,61	61,53 \pm 4,14	>0,05
	58,36 \pm 2,77*	59,27 \pm 2,96	>0,05
Длительность госпитализации, дни	14,3 \pm 0,5	15,8 \pm 0,7	0,083
	2,92 \pm 0,12	2,92 \pm 0,12	>0,05
Одышка, баллы	1,63 \pm 0,10**	1,79 \pm 0,13**	>0,05
	4,8 \pm 0,9	5,4 \pm 0,7	>0,05
Потребность в короткодействующих бронходилататорах, ингаляций/сут.	1,8 \pm 0,2*	3,0 \pm 0,3*	<0,001
	7,03 \pm 0,66	6,29 \pm 0,90	>0,05
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,86 \pm 0,65*	7,70 \pm 1,45	0,063
	0,94 \pm 0,13	0,77 \pm 0,11	>0,05
ЛИИ, отн. ед.	0,67 \pm 0,08*	1,07 \pm 0,36	>0,05
	9,2 \pm 0,7	11,1 \pm 1,0	>0,05
Длительность антибактериальной терапии, дни	1,2 \pm 0,6	2,0 \pm 0,6	>0,05

Примечание. В верхней ячейке в строке «Показатель» отображены данные на момент поступления, в нижней ячейке – данные на момент выписки; * – обозначена статистическая значимость различий в динамике, $p < 0,05$.

Выводы. 1. Включение циклоферона в комплекс лечебных мероприятий у пациентов с обострением ХОБЛ способствует улучшению параметров адаптивного иммунного ответа.

2. Применение циклоферона в лечении обострения ХОБЛ сопровождается повышением показателей функции внешнего дыхания.

3. Использование циклоферона у больных с обострением ХОБЛ приводит к положительной клинической динамике: уменьшению одышки, снижению сроков госпитализации, уменьшению длительности лихорадочного периода и снижению потребности в короткодействующих бронходилататорах.

Литература

1. Авдеев С.Н., Шанина А.Г., Чучалин А.Г. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2005. Т. 7, № 3. С. 245-254.
2. Брыляева Е.В., Крюков Н.Н., Жестков А.В. Иммунологические аспекты при патологии легких // Молодой ученый. 2011. № 1. С. 243-244.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: МИА, 2003. 604 с.
4. Изучение цитокинового статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.Д. Ухтерова, А.В. Орешиников, П.И. Павлов и др. // Здоровоохранение Чувашии. 2009. № 1. С. 37-43.
5. Исаков В.А. Хронические заболевания органов дыхания // Циклоферон в клинической пульмонологии: пособие для врачей / под ред. М.Г. Романцова, В.В. Ботвиньевой. СПб.: Тактик-Студио, 2005. 100 с.
6. Исаков В.А. Циклоферон при лечении больных гриппом и ОРЗ // Циклоферон в клинической пульмонологии: пособие для врачей / под ред. М.Г. Романцова, В.В. Ботвиньевой. СПб.: Тактик-Студио, 2005. 100 с.
7. Использование дерината в иммуномодулирующей терапии хронической обструктивной болезни легких / Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова, Р.З. Миндубаев и др. // Казанский медицинский журнал. 2010. № 1. С. 16-19.
8. Лебедева А.В. Сравнительная клинико-иммунологическая эффективность имунофана и низкоинтенсивного лазерного излучения у больных хронической обструктивной болезнью легких // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 2. С. 297-299.
9. Моисеева Е.Л., Соловьёв К.И., Гришенков Г.В. Опыт клинического применения Полиоксидония в комплексной терапии заболеваний органов дыхания // РМЖ. 2007. № 7. С. 595-601.
10. Подходы к терапии тяжелых форм внебольничной пневмонии / И.П. Зундуева, Е.В. Григорьева, В.П. Амагиров и др. // Циклоферон в клинической пульмонологии: пособие для врачей / под ред. М.Г. Романцова, В.В. Ботвиньевой. СПб.: Тактик-Студио, 2005. 100 с.
11. Роль иммунологических и иммуногенетических факторов в развитии хронической обструктивной болезни легких / Л.М. Карзакова, Л.Н. Иванов, Е.П. Сунгоркина и др. // Здоровоохранение Чувашии. 2008. № 2. С. 45-51.
12. Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Характеристика циклоферона, иммуномодулятора с полифункциональной активностью // Циклоферон в клинической пульмонологии: пособие для врачей / под ред. М.Г. Романцова, В.В. Ботвиньевой. СПб.: Тактик-Студио, 2005. 100 с.
13. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definition and classifications // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21. P. 46-53.
14. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R.J. Halbert, J.L. Natoli, A. Gano et al. // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 28. P. 523-532.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2009 [Электронный ресурс] // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): сайт. URL: www.goldcopd.com.

ПАВЛОВ ПЕТР ИВАНОВИЧ – врач-пульмонолог, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (pi_pavlov@mail.ru).

PAVLOV PETR IVANOVICH – pulmonologist, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary.

КИЧИГИН ВАДИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ. См. с. 440.

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА. См. с. 289.
