DOI: 10.17117/nm.2015.02.018

Поступила (Received): 16.10.2015

<http://ucom.ru/doc/nm.2015.02.018.pdf>

kurskmed@mail.ru

**Конопля Е.Н., Мансимова О.В.,
Шелухина А.Н., Дорофеева С.Г.
Фармакологическая коррекция иммунных
нарушений у пациентов с ХОБЛ**

**Konoplya E.N., Mansimova O.V., Sheluhina A.N., Dorofeeva S.G.
Pharmacological correction of immune disorders
in patients with COPD**

ХОБЛ является глобальной проблемой мирового здравоохранения. В статье представлен анализ об изменениях содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, проживающих на территории с повышенным естественным геомагнитным фоном. Проводилось лечение больных стандартной терапией в сочетании с препаратом Ликопид и Имунофан. Течение заболевания и эффективность лечения оценивалось на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. В статье представлены результаты применения Ликопида и Имунофана у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Определена иммунокорригирующая и клиническая эффективность использования стандартной фармакотерапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от геомагнитного фона в местах их проживания. Установлены иммунокорригирующие эффекты использования имунофана и ликопида у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Эффективность оценивалась по частоте, длительности и тяжести обострений ХОБЛ, выраженности клинических симптомов, данным физикального обследования, функции внешнего дыхания, качеству жизни. Полученные результаты позволяют рекомендовать широкое внедрение иммунологических препаратов в комплексную терапию больных с ХОБЛ

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, иммунный статус, геомагнитный фон, Ликопид, Имунофан

COPD is a global problem of global health. The article presents an analysis about changes of the maintenance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines and immunoglobulins at patients with chronic obstructive pulmonary disease living in territory with the raised natural geomagnetic background is stated. Were treated patient with standard therapy in combination with drugs Licopid and Imunofan. The course of disease and effectiveness of treatment was evaluated on the basis of clinical, laboratory and instrumental data. The article contains results of use of drugs Licopid and Imunofan in patients with chronic obstructive pulmonary disease. It is defined immunocorrective and clinical efficiency of use of standard pharmacotherapy at patients with chronic obstructive illness of lungs depending on a geomagnetic background in places of their residing. Are established of immunocorrective effects of use of imunofan and licopid at patients with chronic obstructive illness of lungs. The efficacy of treatment was assessed by the rate, length and severity of exacerbations of chronic respiratory diseases, as well as by of clinical symptoms, results of physical examination, lung function parameters, and quality of life. The received results allow us to recommend for wide implementation the immunological preparations in complex therapy of patients with COPD

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immune status, geomagnetic background, Licopid, Imunofan

Конопля Евгения Никитична

Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой
Курский государственный медицинский
университет
г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Konoplya Eugenyа Nikitichna

Doctor of Medical Sciences, Professor,
head of Department
Kursk State Medical University
Kursk, K. Marx st., 3

Мансимова Оксана Васильевна

Кандидат медицинских наук, доцент
Курский государственный медицинский
университет
г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Mansimova Oksana Vasilyevna

Candidate of Medical Sciences, associate Professor
Kursk State Medical University
Kursk, K. Marx st., 3

Шелухина Анжелика Николаевна

Ассистент
Курский государственный медицинский
университет
г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Sheluhina Angelika Nikolaevna

Assistant
Kursk State Medical University
Kursk, K. Marx st., 3

Дорофеева Светлана Григорьевна

Ассистент
Курский государственный медицинский
университет
г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Dorofeeva Svetlana Grigorievna

Assistant
Kursk State Medical University
Kursk, K. Marx st., 3

Введение (Introduction)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших медико-социальных проблем пульмонологии. ХОБЛ является глобальной проблемой мирового здравоохранения. ХОБЛ – широко распространенное заболевание, являющееся одной из основных причин болезненности и смертности населения, и, кроме того ранней инвалидизации и значительных медицинских расходов. Большинство эпидемиологических исследований, проведенных как на территории Российской Федерации, так и за ее пределами, свидетельствуют о неуклонном росте числа больных ХОБЛ. Наиболее важными причинами этого является ежегодное увеличение числа курящих людей, реклама табачных изделий, недостаточно адекватные и эффективные профилактические мероприятия, направленные на снижение и прекращение табакокурения, загрязнение окружающей среды, физические факторы воздействия, такие как геомагнитное поле, а также не всегда адекватные методы медикаментозной коррекции бронхообструктивного синдрома.

В регионе Курской магнитной аномалии, где главным принципиально неустранимым физическим фактором является повышенное геомагнитное поле, образуются многочисленные комбинации действующих на организм факторов. Одним из таких дополнительных факторов является пыль, которая образуется как при вскрышных работах, так и в процессе переработки руды. Сочетание таких факторов как электромагнитное поле и производственная пыль характерно для горнодобывающей промышленности. Установлено, что электромагнитное поле является самым распространенным раздражителем, влияющим на живые организмы. Вследствие этого характер течения ХОБЛ и степень выраженности

иммунологических расстройств у жителей региона Курской магнитной аномалии может иметь отличия от других регионов.

ХОБЛ – хроническое экологически опосредованное воспалительное заболевание респираторной системы с поражением воздухоносных путей и лёгочной паренхимы с развитием эмфиземы, проявляющееся частично обратимой бронхиальной обструкцией, характеризующееся прогрессированием и нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности. В основу понимания патогенеза заболевания легло так называемое «аномальное» воспаление. Эксперты GOLD последние годы констатируют, что исследование клеточных и молекулярных механизмов воспаления для поиска лекарственных средств, способных тормозить хроническое воспаление, лежащее в основе ХОБЛ, – одно из важнейших направлений исследований по этой проблеме.

Цель работы: оценить эффективность применения иммуномодуляторов при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больных, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Курской магнитной аномалии (КМА).

Материалы и методы (Materials and Methods)

В работе представлены данные обследования и лечения 56 больных ХОБЛ II-III стадии, ДН II, в возрасте 35-50 лет, постоянно проживающих более 5 лет на территории г. Курска (29 человек) и г. Железногорска Курской области (27 человек). Группу контроля составили 38 здоровый донор, средний возраст которых составил $44,3 \pm 4,4$ лет.

Критерии исключения: злоупотребление алкоголем, психотропными, наркотическим веществам больные со злокачественными новообразованиями, гепатитами, острыми нарушениями коронарного и церебрального кровообращения, сахарным диабетом.

Всем больным, проводилась стандартная фармакотерапия (цефалоспорины III поколения, амброксол, беродуал, симбикорт и эуфиллин), при этом 18 пациентам (10 человек проживали на территории г. Курска и 9 пациентов – на территории г. Железногорска) дополнительно к стандартной фармакотерапии назначался «Имунофан» (50 мкг внутримышечно через 48 часа №5) и 19 больным (10 пациентов в г. Курске и 9 пациентов в г. Железногорск) – «Ликопид» (1 мг 1 раз в сутки внутрь 14 дней).

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар и через 1 месяц. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях. Содержание ФНО, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-4, ИНФγ, IgG, IgM в плазме крови проводилась с помощью тест-систем (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Качество жизни было изучено при помощи респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), который основан на оценке следующих трех критериев:

- симптомы (недомогание вследствие респираторных симптомов);
- активность (нарушения физической активности и ограничение подвижности, обусловленные одышкой);
- воздействия (психосоциальные последствия болезни).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы.

Результаты (Results)

Сравнивая уровень изучаемых показателей иммунного статуса у здоровых лиц, проживающих на территории г. Курска и г. Железногорска, достоверных различий получено не было. Тогда как у пациентов с ХОБЛ, проживающих на территории г. Курска, в плазме крови повышен уровень ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-4 и ИНФ γ . У больных ХОБЛ в г. Железногорске выявлены аналогичные изменения уровня цитокинов, но сравнивая с уровнем больных, проживающих в г. Курска, получены некоторые различия: у пациентов г. Железногорска достоверно больше повышен уровень ФНО α , ИЛ-8 и ИЛ-4 (табл. 1, 2).

В плазме крови больных ХОБЛ как в г. Курске, так и в г. Железногорске имеет место повышение концентрации IgM и IgG, без изменения уровня IgA (пример: Рис.1. Концентрация цитокинов и иммуноглобулинов в плазме крови больных ХОБЛ, проживающих на территории с нормальным геомагнитным фоном, таблица 1,2).

Таблица 1. Концентрация цитокинов и иммуноглобулинов в плазме крови больных ХОБЛ, проживающих на территории с нормальным геомагнитным фоном (г. Курск) ($M \pm m$)

Показа-тели	Здоровые	Больные ХОБЛ			
		До лечения	После стандартного лечения	После стандартного лечения + «Ликопид»	После стандартного лечения + «Имунофан»
ФНО α	43,1 $\pm$ 2,7	213,1 $\pm$ 20,6*1	167,2 $\pm$ 13,8*1,2	155,6 $\pm$ 14,2*1,2	187,6 $\pm$ 14,9*1
ИЛ-8	63,4 $\pm$ 5,2	167,2 $\pm$ 12,1*1	166,3 $\pm$ 14,6*1	219,3 $\pm$ 19,5*1-3	206,6 $\pm$ 16,5*1-3
ИЛ-10	29,8 $\pm$ 2,3	302,1 $\pm$ 33,0*1	336,3 $\pm$ 29,8*1	249,7 $\pm$ 27,3*1-3	332,3 $\pm$ 29,6*1,4
ИЛ-4	8,8 $\pm$ 0,7	109,2 $\pm$ 9,5*1	83,3 $\pm$ 7,9*1	98,6 $\pm$ 7,4*1	142,5 $\pm$ 13,8*1-4
ИНФ γ	59,1 $\pm$ 4,2	590,6 $\pm$ 43,1*1	327,7 $\pm$ 26,9*1,2	179,9 $\pm$ 16,3*1-3	146,6 $\pm$ 13,1*1-4
IgM	1,16 $\pm$ 0,08	1,82 $\pm$ 0,07*1	1,56 $\pm$ 0,08*1,2	1,49 $\pm$ 0,07*1,2	1,21 $\pm$ 0,06*2-4
IgG	8,7 $\pm$ 0,41	9,9 $\pm$ 0,3*1	9,7 $\pm$ 0,5*1	8,8 $\pm$ 0,3*2,3	8,5 $\pm$ 0,3*2,3
IgA	1,62 $\pm$ 0,05	1,51 $\pm$ 0,04	1,48 $\pm$ 0,05	1,56 $\pm$ 0,04	1,52 $\pm$ 0,03

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.

Таблица 2. Концентрация цитокинов и иммуноглобулинов в плазме крови больных ХОБЛ, проживающих на территории с повышенным геомагнитным фоном (г. Железногорск) ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые	Больные ХОБЛ			
		До лечения	После стандартного лечения	После стандартного лечения + «Ликопид»	После стандартного лечения + «Имунофан»
ФНО α	41,8 $\pm$ 3,7	295,5 $\pm$ 18,3*1	209,5 $\pm$ 17,5*1,2	135,2 $\pm$ 12,4*1-3	200,2 $\pm$ 18,4*1,4
ИЛ-8	59,6 $\pm$ 5,3	255,6 $\pm$ 13,4*1	284,6 $\pm$ 12,3*1	143,2 $\pm$ 13,5*1-3	95,6 $\pm$ 15,4*1-4
ИЛ-10	27,1 $\pm$ 2,5	262,3 $\pm$ 23,6*1	260,3 $\pm$ 22,4*1	212,5 $\pm$ 18,5*1-3	356,3 $\pm$ 25,5*1-4
ИЛ-4	8,2 $\pm$ 0,8	183,3 $\pm$ 11,6*1	118,3 $\pm$ 9,7*1,2	117,2 $\pm$ 9,7*1,2	142,2 $\pm$ 12,1*1-4
ИНФ γ	53,2 $\pm$ 5,2	556,3 $\pm$ 38,7*1	476,7 $\pm$ 35,4*1,2	456,6 $\pm$ 38,6*1,2	248,1 $\pm$ 23,1*1-4
IgM	1,23 $\pm$ 0,06	2,1 $\pm$ 0,07*1	1,68 $\pm$ 0,07*1,2	1,45 $\pm$ 0,06*1-3	1,36 $\pm$ 0,05*1-3
IgG	8,3 $\pm$ 0,4	9,8 $\pm$ 0,5*1	9,8 $\pm$ 0,5*1	9,7 $\pm$ 0,4*1	8,8 $\pm$ 0,4*1-4
IgA	1,56 $\pm$ 0,04	1,48 $\pm$ 0,05	1,58 $\pm$ 0,05	1,56 $\pm$ 0,04	1,51 $\pm$ 0,03

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия

Далее нами, анализировалась клинико-иммунологическая эффективность использования стандартной фармакотерапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, проживающих в экологически неблагоприятном регионе Курской магнитной аномалии и на территории с нормальным уровнем геомагнитного поля.

Использование стандартного лечения у пациентов с ХОБЛ, проживающих постоянно на территории г. Курска, позволило нормализовать концентрацию IgG и снизить, но не до уровня нормы ИЛ-4, ИНФ γ , IgM, но при этом еще больше возрастает уровень ФНО α (табл. 1, 2).

У пациентов г. Железногорска использование стандартного лечения позволило также корригировать уровень ИЛ-4, ИНФ γ , IgM и концентрацию ФНО α (табл. 1, 2).

Нами проведена клиническая эффективность стандартного лечения пациентов с ХОБЛ, проживающих на различных территориях. Оценивая показатель общего качества жизни пациентов с ХОБЛ до лечения в зависимости от места проживания выявило, большее количество баллов у лиц в г. Железногорске (54,6 $\pm$ 1,3), по сравнению с пациентами г. Курска (49,8 $\pm$ 1,5), при этом полученная разница более чем в 4 балла свидетельствует о достоверности различий. Использование стандартного лечения у пациентов с ХОБЛ г. Курска позволило снизить данный показатель на 7,5 балла, тогда как у пациентов, проживающих на неблагоприятной территории Курской магнитной аномалии (г. Железногорск) лишь на 4,4 балла.

Нами использовались следующие схемы иммунореабилитации пациентов с ХОБЛ. В качестве иммуностропных препаратов нами использовался препарата ликопид, содержащий глюкозаминилмурамилдипептид, связывающийся со спе-

цифическими рецепторами, расположенными в эндоплазме Т-лимфоцитов и фагоцитов, и имунофан, состоящий из гексапептида (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин).

Использование ликопида у пациентов г. Курска позволило снизить концентрацию ИЛ-10, ИНФ γ и повысить уровень ИЛ-4, тогда как у жителей г. Железнодорожска данная схема коррекции снижает уровень ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-10 (табл. 1, 2).

Применения имунофана у больных ХОБЛ в г. Курске повышает уровень ИЛ-8, ИЛ-4 и снижает концентрацию ИНФ γ , а пациентов г. Железнодорожска снижает до уровня нормы концентрацию ИЛ-8 и ИНФ γ и повышает уровень ИЛ-10 и ФНО α (табл. 1, 2).

Использование ликопида у пациентов г. Курска не влияет на концентрацию IgM, тогда как у жителей г. Железнодорожска данная схема нормализует концентрацию IgM (табл. 1, 2).

Применения имунофана у больных ХОБЛ в г. Курске снижает концентрацию IgM, но не до уровня нормы, а у пациентов г. Железнодорожска нормализует концентрацию изученных классов иммуноглобулинов (табл. 1, 2).

Использование ликопида позволило улучшить качество жизни пациентов с ХОБЛ по сравнению со стандартным лечением у пациентов только г. Курска, тогда как применение имунофана позволило снизить данный показатель как у пациентов, проживающих на территории г. Курска, так и г. Железнодорожска (табл. 1, 2).

На основе полученных результатов, можно прийти к следующим выводам:

- при лечении пациентов с ХОБЛ следует особое внимание уделять лицам, проживающим в экологически неблагоприятном регионе Курской магнитной аномалии.

- с целью оценки эффективности лечения у пациентов с ХОБЛ рекомендовать определение уровня ФНО α и ИЛ-4 в плазме крови.

- в лечении пациентов, проживающих в условиях КМА рекомендовать использование имунофана.

Список используемых источников:

1. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких // Труды международного форума. Благовещенск. 2011. С. 156-157.
2. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания // Русский медицинский журнал. 2008. № 22. С. 81.
3. Конопля А.И., Калуцкий П.В., Гаврилюк В.П. и соавт. Взаимосвязь напряженности геомагнитного поля и иммунометаболических процессов, коррекция нарушений // Сборник научных трудов. Курск: КГМУ, 2011. С. 29-31.
4. Зильбер И.Е., Распопина Н.А., Шуганов А.Е., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н. Анализ активационного профиля лимфоцитов у больных ХОБЛ в период ремиссии и обострения // Земский врач. 2012. № 1 (11). С. 42-45.
5. Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Двораковская И.В. и соавт. Особенности иммунного ответа при формировании бронхолегочного воспаления в эксперименте // Вестник современной клинической медицины. 2011. № 1. С. 56-61.
6. Гаврилюк В.П., Конопля А.И. Влияния иммуномодулирующих препаратов // Аллергология и иммунология. 2012. С. 36-38.

7. Бачинский О.Н., Бабкина В.И., Прибылов С.А. и соавт. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких профессиональной и непрофессиональной этиологии // Человек и его здоровье. 2011. № 1. С. 26-30.
8. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 2010. С. 143-144.

References:

1. Kolosov V.P., Trofimova A.Y., Naryshkina S.V. The quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the international forum. Blagoveshchensk. 2011. P. 156-157.
2. Chuchalin A. G. Smoking and diseases of the respiratory system. Russian medical journal. 2008. № 22. P. 81.
3. Konoplya E.N., Kalutsky P. V., Gavriluk V. P. The relationship between the intensity of the geomagnetic field and immunopatologicheskikh processes, correction of disorders. Collection of scientific papers. Kursk: KSMU, 2011. P. 29-31.
4. Silber I.E., Raspopina N.A., Shuganov A.E., Salmasi G.M., Kazimirsky A.N. Analysis of lymphocyte activation profile of COPD patients in remission and exacerbation. Zemsky doctor. 2012. № 1 (11). P. 42-45.
5. Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Dvorakovskaya I.V. Features of the immune response with formation of bronchopulmonary inflammation in experiment. Journal of Modern Clinical Medicine. 2011. № 1. P. 56-61.
6. Gavriluk V. P., Konoplya A.I., The effects of immunomodulatory drugs. Allergy and Immunology. 2012. P. 36-38.
7. Bachinskii O.N., Babkina V.I., Pribylov S.A. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease etiology professional and non-professional. Man and his health. 2011. № 1. P. 26-30.
- Menshikov V.V. Laboratory methods of investigations in clinic. M.: Medicine, 2010. P. 143-144.

© 2015, Конопля Е.Н., Мансимова О.В.,
Шелухина А.Н., Дорофеева С.Г.
Фармакологическая коррекция иммунных
нарушений у пациентов с ХОБЛ

© 2015, Konoplya E.N., Mansimova O.V.,
Sheluhina A.N., Dorofeeva S.G.
Pharmacological correction of immune disorders
in patients with COPD