

Влияние эрбисола на состояние системного и местного иммунитета у больных хроническим обструктивным бронхитом

А. Я. Дзюблик, Л. С. Когосова, Г. Б. Капитан, Е. Р. Демченко Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины

Эрбисол — новый отечественный препарат общебиологического и иммунологического действия [1]. Характерной особенностью является его способность повышать активность систем организма, контролирующих гомеостаз и, таким образом, влиять на различные патологические процессы в организме, оставаясь практически индифферентным для здорового организма. Согласно данным А. Н. Николаенко и соавторов [1], механизм действия эрбисола базируется в первую очередь на активации клеток макрофагального ряда, играющих важную роль в процессах репарации и регенерации. Препарату присуще также стимулирующее действие на иммунокомпетентные клетки, повышение активности Т-хелперов и Т-киллеров, а при отсутствии аутоиммунной патологии и В-лимфоцитов. Отмечено, что эрбисол в полной мере проявляет свое действие только при наличии патологических изменений, а при их отсутствии эффективность вышеуказанных стимулированных иммунокомпетентных и фагоцитирующих систем нормализуется через 2-3 суток после введения препарата без каких-либо последствий для организма. Данные свойства препарата дали возможность использовать его при ряде заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитным состоянием [1, 2, 3].

Как известно, хронический обструктивный бронхит (ХОБ) сопровождается значительным угнетением системного и местного иммунитета [4,5,6,7]. При этом отмечено, что наличие хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов значительно повышает дефектность иммунокомпетентных и фагоцитирующих клеток, усиливает интенсивность аутоиммунных реакций, увеличивает изменения в клеточном составе лаважной жидкости и функциональной активности альвеолярных макрофагов (АМ) и нейтрофильных гранулоцитов (ИГ). Указанные изменения иммуногенеза при ХОБ свидетельствуют о необходимости добавления к комплексному лечению таких больных иммуномоделирующих средств [1,3].

Приведенные данные явились основанием для клинического испытания препарата у 96 больных ХОБ. У всех больных были клинические, функциональные и лабораторные признаки обострения ХОБ.

В зависимости от использованных методов лечения пациенты были разделены на 2 группы: основную (I) и контрольную (II). Основную группу составили 56 больных, которым в комплексе лечения назначали эрбисол по схеме — 2 мл внутримышечно и 2 мл ингаляционно на протяжении 10 дней; контрольную — 40 больных, которым проводилась традиционная терапия без применения эрбисола.

Основная и контрольная группы больных были идентичны по клиническим проявлениям бронхита, степени тяжести заболевания, возрасту, полу, степени воспалительного процес-

са, показаниям функции внешнего дыхания.

В качестве контроля для иммунологических показателей системного иммунитета обследовано также 20 здоровых человек — доноров крови. Показатели местного иммунитета изучены у 10 здоровых человек — добровольцев.

Все иммунологические исследования проводились дважды (до и после лечения) в лаборатории иммунологии ИФП АМН Украины.

Оценка состояния системного иммунитета проводилась по следующим методикам: определением относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов — теста спонтанного розеткообразования (Е-РОК) [8]; определением субпопуляционного состава теофиллинчувствительных и теофиллинрезистентных лимфоцитов (Етфч-РОК и Етфр-РОК) [9]; изучением чувствительности Т-лимфоцитов к эрбисолу в реакции Еа-РОК [10]. Состояние В-лимфоцитов изучалось при помощи определения уровня иммуноглобулинов (А, G, М) в сыворотке крови спектрометрическим методом и определения уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови по методу М. Digeon [11]. Функциональное состояние НГ периферической крови изучалось по проценту фагоцитоза (ПФ), фагоцитарному числу (ФЧ) и интенсивности кислородзависимого метаболизма, который оценивался по НСТ-тесту [7].

Для оценки клеточного фактора местного иммунитета был исследован бронхоальвеолярный смыв, в котором определяли: количество клеток, клеточный состав, жизнеспособность, адгезивные свойства, функциональное состояние АМ и НГ — поглотительная функция, фагоцитарное число (ФЧ), кислородзависимый метаболизм (НСТ-тест) [13].

Первым заданием работы было определение особенностей влияния эрбисола на Т-лимфоциты здоровых людей и больных ХОБ. Изу-

Таблица 1.
Влияние эрбисола на уровень Еа-РОК (М ± m)

Доза эрбисола	Еа-РОК, %	
	Здоровые лица (n = 7)	Больные ХОБ (n=18)
Контроль	28,9 ± 1,1	20,7 ± 0,99
1:8	28,3 ± 0,7	24,5 ± 0,41*
1:4	28,1 ± 0,4	25,8 ± 0,70*
1:2	30,1 ± 1,2	28,3 ± 0,44*
Цельный препарат	36,1 ± 1,2*	33,0 ± 1,22*

* — статистически достоверная разница показателя (p < 0,05) между исходным уровнем и после преинкубации клеток с эрбисолом в соответствующем разведении.

чалась способность препарата изменять интенсивность активного розеткообразования (Еа-РОК). Исследования были проведены у 7 здоровых лиц и 18 больных ХОБ (табл. 1).

До введения в реакцию Т-клетки инкубировали с цельным препаратом и его разведениями в 2,4 и 8 раз. Препарат добавляли в реакции из расчета 0,1 мл вещества на 1 x 10⁶.

Было установлено (табл. 1), что ни одна из изученных доз препарата не влияла негативно на Т-клетки здоровых лиц и больных ХОБ. Было также установлено, что только цельный препарат стимулирует активное розеткообразование у здоровых лиц, в то время как меньшие дозы эрбисола не влияют положительно на Т-клетки. У больных ХОБ стимулирующее действие на Еа-РОК оказывал не только цельный препарат, а также его разведение в 2,4 и 8 раз.

Нами проанализирован также характер влияния эрбисола на Еа-РОК в зависимости от

Таблица 2
Влияние эрбисола на интенсивность Еа-РОК в зависимости от исходного уровня показателя, (М±m)

Еа-РОК, % (исходный уровень)	№	Разведение эрбисола	Еа-РОК + эрбисол, %
меньше 20 (10,0 ± 0,9)	11	1:8	22,5 ± 0,7 *
		1:4	22,8 ± 0,7 *
		1:2	23,9 ± 0,6 *
		1:1	27,3 ± 0,8 *
20-25 (21,3 ± 0,85)	5	1:8	22,0 ± 0,7
		1:4	23,6 ± 0,6
		1:2	26,8 ± 0,4 *
		1:1	28,3 ± 0,4 *
25-30 (27,0 ± 1,5)	5	1:8	28,0 ± 0,9
		1:4	28,7 ± 1,2
		1:2	30,8 ± 1,3
		1:1	33,8 ± 1,0 *

* — статистически достоверная разница показателя (p < 0,05) между исходным уровнем и после преинкубации клеток с эрбисолом в соответствующем разведении

КОМПАС В МИРЕ ЛЕКАРСТВ: ПРЕПАРАТЫ АЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Таблица 3.

Показатели иммунологической реактивности больных ХОБ, (М ± m).

Показатели	Контроль, здоровые лица (n = 20)	Группы больных	
		I группа (n=56)	II группа (n = 40)
Е-РОК, %	41,3 ± 1,8	33,3 ± 0,70* 39,5 ± 0,58 ^х	32,8 ± 1,80* 34,7 ± 1,50 ^х
Еа-РОК, %	29,6 ± 1,8	22,1 ± 0,75* 30,5 ± 1,17 ^х	24,8 ± 0,89* 29,7 ± 1,28 ^х
Етс-РОК, %	5,0 ± 0,7	9,7 ± 0,40* 6,6 ± 0,23 ^х	9,6 ± 0,70* 9,2 ± 0,60 ^х
Етфр-РОК, %	19,2 ± 1,4	16,4 ± 0,12* 21,3 ± 0,81 ^х	16,7 ± 0,11* 18,0 ± 0,10 ^х
Етфч-РОК, %	11,1 ± 1,4	8,2 ± 0,11* 14,0 ± 0,40 ^х	8,0 ± 0,12* 10,9 ± 0,66 ^х
Етфр/Етфч-РОК, %	1,70 ± 0,15	2,00 ± 0,05* 1,52 ± 0,20 ^х	2,08 ± 0,27* 1,65 ± 0,20
РБТЛ на ФГА, %	76,0 ± 2,5	61,3 ± 1,5* 70,2 ± 1,3 ^х	60,8 ± 2,0* 68,2 ± 3,0 ^х
ГА, усл. ед.	3,00 ± 0,34	1,23 ± 0,19* 2,60 ± 0,15 ^х	1,55 ± 0,33* 2,27 ± 0,28
IgM, г/л	0,97 ± 0,14	1,25 ± 0,12* 1,26 ± 0,09*	1,21 ± 0,17* 1,37 ± 0,07*
IgG, г/л	8,80 ± 0,42	7,60 ± 0,40 7,90 ± 0,36	7,20 ± 0,41* 7,20 ± 0,49*
IgA, г/л	2,41 ± 0,09	1,62 ± 0,11* 1,86 ± 0,17*	1,57 ± 0,19* 1,60 ± 0,16*
ЦИК, ед. оптич. плотн.	90,0 ± 12,90	148,0 ± 13,1* 83,5 ± 10,1 ^х	137,3 ± 14,0* 130,9 ± 10,8 ^х
РГК, усл. ед.	4,3 ± 1,4	19,5 ± 1,19* 6,5 ± 0,89 ^х	18,5 ± 1,11* 17,9 ± 2,10 ^х
ПФ, %	60,3 ± 1,6	26,8 ± 1,35* 46,6 ± 1,21 ^х	24,6 ± 1,8* 38,5 ± 1,4 ^х
ФЧ, усл. ед.	10,7 ± 0,5	16,0 ± 0,32 ^х 15,0 ± 0,37*	13,4 ± 0,28* 16,7 ± 1,51 ^х
НСТ-тест, %	58,7 ± 2,5	81,2 ± 1,96* 60,4 ± 2,02 ^х	79,0 ± 2,28* 89,7 ± 2,40 ^х
Титр комплемента, усл. ед.	0,04 ± 0,004	81,2 ± 1,96* 60,4 ± 2,02 ^х	0,18 ± 0,010* 0,09 ± 0,009 ^х

* — статистически достоверная разница показателя (p < 0,05) в сравнении с контролем здоровых лиц;

^х — статистически достоверная разница показателя (p < 0,05) в сравнении с периодом до и после лечения;

° — статистически достоверная разница показателя (p < 0,05) между I и II группами больных.

Значение показателей в числителе — до лечения, в знаменателе — после лечения

исходного уровня этого показателя (табл. 2). Было определено, что при интенсивности Еа-РОК менее 20% активирующее влияние на Еа-РОК оказывают все разведения эрбисола и цельный препарат. С исходным уровнем Еа-РОК от 20 до 25% стимулирующее действие оказывал только цельный препарат и его разведение в 2 раза, а при нормальном уровне Еа-РОК (от 25 до 30%) активирующее действие оказывал только цельный препарат. Проведенные исследования свидетельствуют от том, что эрбисол обладает стимулирующим влиянием не только на дефектные Т-клетки, но в больших концентрациях на Т-лимфоциты здоровых лиц. Ни одна из изученных доз препарата не угнетала активное розеткообразование как у здоровых, так и больных ХОБ. Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности применения данного препарата в лечении больных ХОБ.

Другим заданием исследования было выяснение характера влияния эрбисола на состояние системного иммунитета больных ХОБ.

Состояние системного иммунитета изучено у всех больных I и II групп. Как можно увидеть из таблицы 3, до назначения курса лечения у всех больных ХОБ был клеточный иммунодефицит, составляющий достоверное падение числа Т-клеток. Кроме того, были значительные изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов, которые проявлялись достоверным снижением активных розеткообразующих клеток, снижением хелперной и супрессорной популяции Т-клеток (Етфр- и Етфч-РОК). Эти изменения проявлялись в достоверном повышении иммунорегуляторного индекса. У больных обеих групп отмечалось угнетение функциональных свойств Т-лимфоцитов, определяющее достоверное падение интенсивности РБТЛ на ФГА.

Количество В-лимфоцитов у больных I и II групп до лечения не отличалось от нормы, однако функциональная активность этих клеток была нарушена. Наблюдалось достоверное уменьшение нормальных антител и значительная дисиммуноглобулинемия (за счет достоверного повышения уровня IgM и сниженного содержания IgA). У больных основной и контрольной групп было выявлено повышение количества ЦИК. У пациентов I и II групп определялись комплекссвязывающие противолучечные антитела и С-протеин, что свидетельствует о наличии значительной аутоиммунизации организма и активности воспалительного процесса.

У обследованных обеих групп отмечались также изменения со стороны функциональных особенностей НГ периферической крови. До лечения у больных наблюдалось достоверное снижение поглотительной активности этих клеток, а также значительное повышение НСТ-теста. Как видно из табл. 3, исходное состояние системного иммунитета у больных I и II групп было целиком сопоставимым.

Повторное обследование больных ХОБ, проведенное после окончания лечения, дало возможность установить, что положительное влияние на клеточный иммунитет, проявлявшееся достоверным повышением числа Т-лимфоцитов и нормализацией их субпопуляционного состава (Еа-РОК, Етфр- и Етфч-РОК), оказалось преимущественно только при комплексном лечении больных ХОБ I группы. У лиц II группы в количественном и популяционном составе Т-лимфоцитов и их функциональной активности определялись лишь некоторые позитивные изменения (достоверные только со стороны Е- и Еа-РОК). Нужно подчеркнуть, что после окончания лечения у пациентов II группы все показатели

клеточного иммунитета продолжали отличаться от нормы (табл. 3).

В результате лечения эрбисолом у больных I группы полностью нормализовались уровни нормальных гетерофильных антител IgA и ЦИК, а содержание IgM и IgG достоверно не изменялось. Все показатели, характеризующие поглотительную функцию и кислородзависимый метаболизм клеток при повторном исследовании или полностью нормализовались или значительно достоверно повысились. У пациентов группы достоверно повысился только ПФ, однако этот показатель, как и НСТ-тест, после окончания терапии продолжал отличаться, как от нормы, так и от уровня тех же самых показателей у лиц I группы.

Таким образом включение эрбисола в комплексную терапию больных ХОБ способствует нормализации большего числа измененных до лечения показателей системного иммунитета.

Третьим заданием исследования было определение влияния эрбисола на состояние местного иммунитета больных ХОБ. Для этого было проведено бронхоальвеолярное обследование всех 96 больных ХОБ, а также 10

практически здоровых лиц — добровольцев. Всем пациентам был проведен бронхоальвеолярный лаваж с получением бронхоальвеолярного смыва.

Установлено, что у больных ХОБ абсолютно количество клеток в БАЗ было достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Показатель жизнеспособности клеток также был значительно ниже в обеих группах.

Цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа, проведенного в начале лечения, позволило определить как у больных I, так и II группы наличие изменений в соотношении клеток БАЗ. Так, в обеих группах больных наблюдалось уменьшение в БАЗ числа АМ, резкий альвеолярный нейтрофилез и достоверный спад количества лимфоцитов.

После окончания комплексной терапии с включением эрбисола у больных ХОБ I группы выявилась нормализация абсолютного числа АМ и их жизнеспособности. Значительно улучшилось также соотношение клеток БАЗ, достоверно повысилось относительное число АМ, снизилось количество НГ и эозинофилов.

У больных ХОБ II группы положительные изменения со стороны показателей местного

КОМПАС В МИРЕ ЛЕКАРСТВ: ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

иммунитета был менее выраженными. У этих пациентов в результате традиционной терапии не нормализовалось абсолютное число клеток в БАЗ, достоверно не улучшилась их жизнеспособность, достоверно меньше, чем в I группе уменьшилось относительное число НГ и эозинофилов.

Функциональное состояние АМ и НГ, выделенных из БАЗ, изучалось путем определения их адгезивной, поглотительной способностей и кислородзависимого метаболизма.

До начала лечения показатель адгезивной способности АМ был резко снижен как у больных I группы, так и у больных II группы. После окончания лечения с включением эрбисола интенсивность адгезивной способности АМ и МГ достоверно повысилась, а ее выраженность уже не отличалась от контроля здоровых лиц. У больных II группы адгезивная способность АМ и МГ после лечения также достоверно повышалась, но не достигала контрольного уровня.

Результаты определения поглотительной способности АМ и МГ до лечения дали возможность выявить у больных ХОБ обеих групп одинаково выраженное резкое уменьшение процентов фагоцитоза при относительно меньше измененных показателях фагоцитарного числа.

Комплексная терапия с включением эрбисола способствовала выраженному и достоверному повышению поглотительных свойств АМ и МГ. В результате применения традиционного лечения поглотительные свойства АМ и МГ имели лишь тенденцию к нормализации.

Данные, характеризующие внутриклеточный кислородзависимый метаболизм АМ и МГ до начала лечения, дают возможность установить резкое повышение этого показателя в сравнении с нормой у больных I и II групп. После проведенной терапии у больных I группы число формазанопозитивных клеток достоверно снижалось. У больных II группы после лечения интенсивность НСТ-теста уменьшалось, но оставалось отклонение от нормы.

Таким образом, можно сделать вывод, что добавление эрбисола в комплексную терапию больных ХОБ значительно улучшает свойства АМ и МГ, выделенных из БАЗ. Тради-

ционная терапия без включения эрбисола вызывает лишь некоторые позитивные сдвиги функционального состояния АМ и МГ.

Подводя итогу проведенных исследований, можно сделать вывод, что включение эрбисола в комплексную терапию больных ХОБ способствует нормализации количества измененных до лечения показателей системного и местного иммунитета, оказывает выраженное нормализующее влияние на клеточный состав, жизнеспособность и соотношение клеток в БАЗ. Ни одна из изученных доз препарата *in vitro* не оказывала негативного влияния на иммунокомпетентные клетки как у здоровых лиц, так и у больных ХОБ. Таким образом, эрбисол можно расценивать как безопасное и эффективное патогенетическое средство в лечении больных ХОБ.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения данного препарата в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаенко А. Н. Основные направления в создании и внедрении нового лекарственного препарата Эрбисол//Новый украинский препарат «Эрбисол»: Тезисы докладов.- Киев, 1994.- С. 4-9.
2. Клиника-иммунологическая эффективность эрбисола в лечении больных бронхиальной астмой//Л. С. Когосова, А. Н. Николаенко, Н. Н. Коваленко и др./Украшский пульмон. журнал.- 1996.- № 4.- С. 10-17.
3. Рейнгаарт Б. К. Фомина А. А., Шипулин В. П. Опыт применения эрбисола в клинике внутренних болезней//Новый украинский препарат «Эрбисол». Тезисы докладов. Киев, 1994. С. 10-12.
4. Феценко Ю. І. Хрошчи обструктивш захворювання легень//Украшский пульмон. журнал.- 1997.- № 1.- С. 5-10.
5. Горбенко П. П. Раннее выявление и принципы профилактики хронических неспецифических заболеваний легких. Автореф.

дис. док. мед. наук (в форме научного доклада).- Киев, 1991.- С. 18-23.

6. Сулеева Л. К. Основные принципы меди ко-социальной экспертизы при хроническом бронхите//4-й нац. конгресс по болезням органов дыхания. Сб. резюме.- М., 1954.-С. 1108.

7. Некоторые показатели состояния местного иммунитета и сурфактантной системы легких у больных хроническим бронхитом//Т. И. Беляновская, Н. И. Серета, Л. В. Кузнецова и др./Новое в лабораторной диагностике хронических болезней внутренних органов.- Киев, 1983.- С. 202-224.

8. Bach I. P., Dormont I., Durdenne M. *In vitro* rosette inhibition by antilymphocyte serum correlation with skin graft prolongation in subhuman primates/transplantation. - 1969.- V.8.-№3.- P. 265-281.

9. Limatibul S., Shore A., Dosch H. M. Theophyllin modulation of E-rosette formation an indicator of T-cell maturation//Clin. Exp. Immunol.- 1978.- V. 33- № 3.- P. 503-513.

10. Verhaegen K. M. D, De Gock W., De Crae J. Histamine reseptorbeacing peripheral T-limhyocytes in pattens with allergies// J. Allergy.- 1977.- Vol. 59.- №3.-P. 266-268.

11. Digeon M., Laner M., Risa I. Detection of circulation immune complex in human serum by simplified assays with polyethyleneglicol// I. Immunol. Meth- 1977.- V. 16.-P. 165-172.

12. Park £, Fikring S., Smithwick B. Infection and nitro-blue tetrasolium reduction by neutrophils//The Lancet- 1968.- № 2- P. 532-534.

По вопросам закупок обращаться по телефонам.
г. Киев (044) 446-61-11, 455-23-49
г. Харьков (0572) 40-04-30