

# Оценка эффективности применения биорегуляционных препаратов в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких

Л.Ю.Долинина<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

В статье представлены результаты изучения эффективности биорегуляционных препаратов в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких разной степени тяжести, в том числе при сочетании с ишемической болезнью сердца. По данным оценки маркеров воспаления в мокроте, смывов из бронхов и сыворотке крови (интерлейкин-8, -10, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$ , С-реактивный белок) до и после лечения показан хороший противовоспалительный эффект современных биорегуляционных средств.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, биорегуляционные препараты.

<sup>✉</sup>liuba2612@mail.ru

**Для цитирования:** Долинина Л.Ю. Оценка эффективности применения биорегуляционных препаратов в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 46–48.

## Evaluating the effectiveness of bioregulatory drugs in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

L.Yu.Dolinina<sup>✉</sup>

I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

The article presents the results of studying the effectiveness of bioregulatory drugs in complex treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity, including the cases when it's combined with coronary heart disease. According to the evaluation of inflammation markers in sputum, bronchial lavage and serum (interleukin-8, -10, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , C-reactive protein) before and after the treatment shows good anti-inflammatory effect of bioregulatory modern vehicles.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, bioregulatory drugs.

<sup>✉</sup>liuba2612@mail.ru

**For citation:** Dolinina L.Yu. Evaluating the effectiveness of bioregulatory drugs in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 46–48.

### Актуальность темы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения. Согласно данным, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения, предполагается, что в 2020 г. ХОБЛ выйдет на пятое место по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе [1].

С учетом современных представлений ХОБЛ – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов.

На сегодняшний день известно, что единицей воспаления при ХОБЛ являются мелкие бронхи, бронхиолы и ацинусы, где в результате воспаления слизистого и подслизистого слоев развиваются утолщение стенок бронхиол, гипертрофия гладких мышц этих структур и вовлечение в процесс воспаления микроокружения бронхиол, что потенцирует развитие порочного круга воспаления, разрушение межальвеолярных мембран [2, 3]. Главный фактор риска в 80–90% случаев – курение. Сигаретный дым может рассматриваться не только как важнейший поллютант, играющий ключевую роль в патогенезе ХОБЛ, но как фактор, связывающий системную воспалительную реакцию с поражением органов-мишеней (сердце, сосуды) [4, 5].

Персистированию воспаления способствует привлечение к месту первичного повреждения фагоцитарно-активных клеток – нейтрофилов, макрофагов, иммунокомпетентных клеток, являющихся основными источниками медиаторов воспаления. Известно, что бронхиальная обструкция при ХОБЛ состоит из двух компонентов – обратимого и необратимого. Обратимый компонент (отек, ги-

персекреция, бронхоспазм) формируется непосредственно воспалительной реакцией, возникающей под воздействием большого спектра воспалительных медиаторов, и может быть устранена соответствующими лечебными мероприятиями. Необратимый компонент – эмфизема и перибронхиальный фиброз – не могут быть устранены медикаментозно.

Баланс системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, регулирующих их выработку и взаимодействие, а также привлекающих к месту воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет степень перехода обратимой обструкции дыхательных путей в необратимую и, следовательно, определяет тяжесть течения ХОБЛ [6, 7].

Цель настоящего исследования состояла в изучении и анализе цитологического состава мокроты и смывов из бронхов, уровня интерлейкина (ИЛ)-8, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), ИЛ-10 в мокроте и сыворотке крови, уровня С-реактивного белка, фибриногена и СОЭ сыворотки крови, качества жизни (КЖ) у больных ХОБЛ разной степени тяжести до и после курса базисной терапии с включением современных биорегуляционных средств.

### Материал и методы

Обследованы 168 больных, из них 78 пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести и 90 больных с сочетанием ишемической болезни сердца и ХОБЛ. Все пациенты разделены на 2 группы – основную (60 человек), пациенты которой на фоне базисного лечения ХОБЛ получали также биорегуляционные препараты, и сравнительную (108 человек), пациенты которой получали только базисную терапию.

Диагноз ХОБЛ, степень тяжести, активность течения заболевания и базисную терапию устанавливали в соответствии с критериями Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких пересмотра 2014 г. (GOLD, 2014).

Все пациенты, участвующие в исследовании, подписывали добровольное информированное согласие на клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Дополнительно в мокроте и сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) определялся уровень ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10. В сыворотке крови также определялась концентрация С-реактивного белка и фибриногена. С целью изучения КЖ проводилось анкетирование с использованием русифицированной версии общего опросника MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form, John E.Ware).

Биорегуляционная терапия проводилась в течение 10 нед и проходила по схеме: Лимфомиозот – 1 инъекция внутримышечно в неделю №10, Мукоза композитум 1 инъекция в неделю №10, Коэнзим композитум внутримышечно 1 инъекция в неделю №10 и Траумель С №10 внутримышечно 1 инъекция в неделю.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Критической величиной уровня значимости ( $p$ ) считали 0,005. Переменные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – среднеквадратичное отклонение (SD).

## Результаты

Анализ цитологического состава бронхоальвеолярной жидкости (мокроты и смывов из бронхов) в зависимости от проводимого лечения выявил, что в группе пациентов, получавших биорегуляционные препараты, отмечалась тенденция к уменьшению количества макрофагов и эозинофилов как в мокроте, так и смывах из бронхов. Достоверно снизился процент содержания нейтрофилов мокроты ( $47,1 \pm 3,2$  до лечения и  $35,6 \pm 2,4$  после лечения,  $p < 0,005$ ). Во 2-й группе пациентов отмечалась похожая динамика с тенденцией к уменьшению макрофагов и эозинофилов мокроты, но в то же время – к увеличению этих клеток в смывах из бронхов. Выявлено также достоверное снижение нейтрофилов в смывах из бронхов ( $55,3 \pm 4,2$  до лечения и  $37,0 \pm 3,7$  после лечения,  $p < 0,005$ ).

Анализ динамики уровня провоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости выявил достоверное ( $p < 0,005$ ) снижение концентрации ИЛ-8 ( $1605,7 \pm 87,9$  пг/мл до лечения и  $1100,2 \pm 93,1$  пг/мл после лечения в основной группе,  $3404,1 \pm 26,5$  и  $1777,6 \pm 19,2$  пг/мл соответственно – в сравнительной) и ФНО- $\alpha$  ( $37,3 \pm 3,8$  пг/мл до лечения и  $19,4 \pm 3,4$  пг/мл после лечения в основной группе,  $29,3 \pm 3,2$  и  $18,9 \pm 2,4$  пг/мл соответственно – в сравнительной) мокроты у всех больных. В группе пациентов, которые получали биорегуляционные препараты, достоверно ( $p < 0,005$ ) снизились также ИФН- $\gamma$  мокроты ( $60,7 \pm 2,6$  пг/мл до лечения и  $13,2 \pm 1,8$  пг/мл после лечения) и ИФН- $\gamma$  ( $9,9 \pm 2,3$  и  $3,5 \pm 1,8$  пг/мл соответственно) и ФНО- $\alpha$  ( $6,6 \pm 0,4$  и  $4,4 \pm 0,1$  пг/мл соответственно) смывов из бронхов. Во 2-й группе пациентов, которые находились только на базисной терапии, было отмечено достоверное снижение ИЛ-8 смывов из бронхов ( $818,5 \pm 36,8$  пг/мл до лечения и  $688,2 \pm 23,3$  пг/мл после лечения).

Достоверной динамики ИЛ-10 ни в одной из групп выявлено не было.

Оценка динамики системных маркеров воспаления показала, что у всех пациентов наблюдалось увеличение изучаемых показателей до начала лечения. После лечения в обеих группах пациентов было выявлено достоверное ( $p < 0,005$ ) снижение С-реактивного белка ( $9,5 \pm 1,8$  г/л до лечения и  $7,6 \pm 1,5$  г/л после лечения в основной группе,

$8,7 \pm 0,8$  и  $6,5 \pm 0,7$  г/л соответственно – в сравнительной), ФНО- $\alpha$  ( $8,8 \pm 1,7$  пг/мл до лечения и  $2,7 \pm 0,2$  пг/мл после лечения в основной группе,  $5,1 \pm 2,1$  и  $2,9 \pm 1,4$  пг/мл соответственно – в сравнительной), ИФН- $\gamma$  ( $225 \pm 7,2$  пг/мл до лечения и  $135 \pm 6,8$  пг/мл после лечения в основной группе,  $179 \pm 6,8$  и  $128 \pm 4,7$  пг/мл соответственно – в сравнительной) сыворотки крови. В группе пациентов, в которой использовались биорегуляционные препараты, также было зарегистрировано достоверное ( $p < 0,005$ ) снижение СОЭ ( $18,8 \pm 1,4$  мм/ч до лечения и  $12 \pm 1,6$  мм/ч – после).

Анализ КЖ до лечения показал, что исследуемые больные характеризовались снижением показателей КЖ, характеризующих как физическую, так и эмоциональную сферы жизни пациента. Было выявлено снижение всех шкал опросника, в особенности шкал «Физическое функционирование», «Ролевое физическое функционирование», «Ролевое эмоциональное функционирование», «Социальное функционирование», «Жизнеспособность» и «Общее здоровье». В группе с сочетанной патологией параметры КЖ были ниже, чем в группе пациентов с ХОБЛ.

После проведения курса лечения при сравнительном анализе уровня КЖ у пациентов 2 групп (основной и сравнительной) в группе больных, получавших на фоне базисной терапии биорегуляционные средства, отмечалось достоверное улучшение показателей КЖ по всем шкалам, характеризующих как физический, так и психологический компоненты здоровья. Таким образом, у пациентов, получавших на фоне базисной терапии биорегуляционные препараты, появилась возможность в большем объеме и с меньшим дискомфортом выполнять повседневные дела, общаться с родственниками и знакомыми, стать более активными в социальном плане. У них увеличилась толерантность к физическим нагрузкам и проявлениям окружающей среды.

## Выводы

На основании проведенного исследования можно рекомендовать биорегуляционные препараты Лимфомиозот, Мукоза композитум, Коэнзим композитум и Траумель С больным ХОБЛ разной степени тяжести, а также при сочетании ХОБЛ и ишемической болезни сердца. Введение данных лекарственных средств в общепринятые схемы лечения ХОБЛ позволит повысить эффективность лечения и улучшить КЖ больных.

В связи с известными данными о патогенезе ХОБЛ, а также на основании проведенного корреляционного анализа, по результатам которого выявлена зависимость активности цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 от объема базисной терапии, назначение противовоспалительной терапии, включающей в себя биорегуляционные средства, наиболее целесообразно начинать на ранних этапах развития заболевания, что в сочетании с бронхолитиками будет способствовать уменьшению темпов прогрессирования ХОБЛ и нарастания необратимой бронхообструкции, а также, возможно, уменьшать риск развития аутоиммунного процесса [8, 9].

## Литература/References

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2014 г. Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество, 2014. / Global/naia strategija diagnostiki, lecheniia i profilaktiki khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Peresmotr 2014 g. Per. s angl. M.: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, 2014. [in Russian]
2. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Иммунопатологические механизмы воспаления бронхов и легких. В кн.: Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. Под ред. Г.Б.Федосеева. СПб.: Нормедиздат, 1998; с. 194–298. / Freidlin I.S., Totolian A.A. Immunopatologicheskie mekhanizmy vospaleniia bronkhov i legkikh. V kn.: Mekhanizmy vospaleniia bronkhov i legkikh i protivovospalitel'naia terapiia. Pod red. G.B.Fedosееva. SPb.: Normedizdat, 1998; s. 194–298. [in Russian]

3. Хаитов В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология локального и системного воспаления. Аллергология и иммунология. 2001; 5: 5–6. / Khaitov V.A., Gusev E.Yu. Immunologiya lokal'nogo i sistemnogo vospaleniia. Allergologiya i immunologiya. 2001; 5: 5–6. [in Russian]
4. Васильева О.С. Воздействие факторов окружающей среды и ХОБЛ. Пульмонология. 2003; 6: 1–4. / Vasil'eva O.S. Vozdeistvie faktorov okruzhaiushchei sredy i KhOBL. Pul'monologiya. 2003; 6: 1–4. [in Russian]
5. Dolinina L, Delieva A, Trofimov V. The effect of smoking on the activity of inflammatory markers in patients with COPD. Eur Respir J 2013; 42 (Suppl. 57): 4272. (Thematic Poster Session: Tobacco use in different countries: crisis to disease).
6. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление. 2003; 2 (3): 20–35. / Dem'yanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Diagnosticheskaja tsennost' issledovaniia urovnei tsitokinov v klinicheskoi praktike. Tsitokiny i vospalenie. 2003; 2 (3): 20–35. [in Russian]
7. Делиева А.Н. Роль активности воспаления в бронхах и на системном уровне в патогенезе ХОБЛ, а также при сочетании ХОБЛ и ИБС. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015. / Delieva A.N. Rol' aktivnosti vospaleniia v bronkhakh i na sistemnom уровне v patogeneze KhOBL, a takzhe pri sochetanii KhOBL i IBS. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2015. [in Russian]
8. Долинина Л.Ю., Делиева А.Н., Каклюгин А.П., Богданова Е.О., Галкина О.В., Трофимов В.И. Сравнительный анализ провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Арх. внутр. медицины. 2012; 1 (3): 64–7. / Dolinina L.Yu., Delieva A.N., Kakliugin A.P., Bogdanova E.O., Galkina O.V., Trofimov V.I. Sravnitel'nyi analiz provospalitel'nykh tsitokinov u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh. Arkh. vnutr. meditsiny. 2012; 1 (3): 64–7. [in Russian]
9. Делиева А.Н., Долинина Л.Ю., Галкина О.В., Трофимов В.И. Гуморальные механизмы местного и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести. Вестн. СЗГМУ им. И.И.Мечникова. 2013; 5 (3): 107–12. / Delieva A.N., Dolinina L.Yu., Galkina O.V., Trofimov V.I. Gumoral'nye mekhanizmy mestnogo i sistemnogo vospaleniia pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'i legkikh razlichnoi stepeni tiazhesti. Vestn. SZGMU im. I.I.Mechnikova. 2013; 5 (3): 107–12. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Долинина Любовь Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. физиотерапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: liuba2612@mail.ru