

О.Я. Дзюблик, О.О. Мухін, І.А. Шлапа
**ІМУНОМОДУЛЯТОР ІРС 19 В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ІНФЕКЦІЙНИХ
ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ**

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України

Хронічний бронхіт (ХБ) і надалі залишається однією із найважливіших медико-соціальних проблем. Це зумовлено, в першу чергу, значною його поширеністю, досить високим рівнем смертності, а також значними економічними втратами внаслідок цього захворювання. Серед причин, які викликають загострення ХБ та багато в чому визначають його подальший перебіг, провідне місце займає інфекція. Саме інфекційний фактор і є причиною 50–60 % загострень ХБ [1].

Інфекційне загострення ХБ може бути визначено як епізод респіраторної декомпенсації, яка не пов'язана з об'єктивно документованими іншими причинами і, насамперед, із пневмонією. Значення інфекції при загостреннях ХБ підтверджується наявністю великої кількості бактерій та нейтрофільних гранулоцитів в мокроті хворих, підвищенням титру антитіл до цих мікроорганізмів та вмісту медіаторів запалення в гнійній мокроті. Однак зв'язок між бактеріальною інфекцією та наявністю симптоматики не завжди є однозначним з урахуванням високої частоти спонтанних ремісій у тих випадках, коли процес обмежується лише слизовою оболонкою бронхів.

Основними збудниками інфекційних загострень ХБ є *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, родина *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., *S. aureus*, віруси грипу А і В, риновіруси. За останній час відбулися певні зміни етіологічного спектру збудників загострень ХБ — зменшилась питома вага *S. pneumoniae* та збільшилась — грамнегативної флори. За даними метааналізу 9256 випадків загострень ХБ, найбільш частим збудником є *H. influenzae*, у той же час частота виділення *S. pneumoniae* та *M. catarrhalis* не перевищувала 10 % та 20 % відповідно [2]. Причини такої зміни спектру мікроорганізмів при загостреннях ХБ поки що не встановлені.

Найбільш типовий патоген загострень ХБ *H. influenzae* продукує різні субстанції, які виявляють ушкоджуючу дію на деякі ланки місцевого захисту легень. До таких ефектів відносяться:

1. Зниження мукоциліарного кліренсу;
2. Збільшення продукції слизу, локальне руйнування імуноглобулінів;
3. Пригнічення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів і альвеолярних макрофагів;
4. Ушкодження трахеобронхіального епітелію;
5. Синтез гістаміну та інших прозапальних медіаторів.

Всі наведені ефекти підвищують мікробну колонізацію слизових оболонок респіраторних відділів, що в поєднанні з мукоциліарною недостатністю, порушенням клітинної та гуморальної ланок місцевого захисту легень сприяють розвитку інфекційно-запального процесу.

Із мікроорганізмів, які виявляють у хворих на ХБ, в

першу чергу при тяжких загостреннях, вказують на *S. aureus* та грамнегативні бактерії (родина *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp.). Участь інших мікроорганізмів у розвитку інфекційного загострення ХБ, зокрема, атипичних збудників (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), не стільки значна. Однак, деякі дослідники [3–5] виявили *C. pneumoniae* у 22 % хворих із загостренням ХБ, причому у більшості випадків даний збудник був єдиною причиною інфекції.

Вірусна інфекція займає особливе місце у виникненні загострень ХБ. За деякими даними [6, 7], вона була причиною 30 % випадків інфекційних загострень: у більшості хворих виявляли риновіруси та значно рідше — віруси грипу А і В. За даними інших досліджень вірусна інфекція була причиною загострень ХБ у 28 % хворих, і переважали віруси грипу А [8]. Вірусна інфекція має патогенетичне значення в розвитку бактеріальних інфекцій у хворих на ХБ. Віруси проявляють ушкоджуючу дію на різні ланки місцевого захисту легень (мукоциліарний кліренс), а також на клітинну ланку (макрофаги, лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити) та гуморальну ланку (імуноглобуліни, лізоцим, лактоферин) системного імунітету. Дефекти, які виникають в системі місцевого захисту, сприяють колонізації бактерій на слизовій оболонці, що є одним із факторів розвитку бронхолегеневої бактеріальної інфекції. Так, у хворих із документованою інфекцією вірусом грипу А через 7 днів в мокроті виявили *H. influenzae*, яка персистувала на протязі 30 днів. Наявність *H. influenzae* в мокроті була також відзначена у хворих на фоні інших вірусних інфекцій (аденовіруси, риновіруси, віруси простого герпесу), однак така тенденція була менш вираженою [8, 9]. Крім того, при ураженні вірусом герпесу мала місце більш виражена колонізація *S. pneumoniae*.

Останнім часом отримані дані щодо взаємозв'язку між тяжкістю загострення ХБ (за даними ОФВ₁) та характером виділеної мікробної флори. Так, у хворих із загостренням хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ) із рівнем ОФВ₁ більше 50 % від належних значень етіологічним фактором інфекційного загострення були *S. pneumoniae* та *S. aureus* (46,7 %). По мірі погіршення бронхіальної прохідності (ОФВ₁ від 35 до 50 % від належних) питома вага цих збудників зменшувалась до 26,7 %, а при ОФВ₁ нижче 35 % від належних — до 23,1 %. Частота виділення із мокроті *H. influenzae* і *M. catarrhalis* була приблизно однаковою у хворих із різним ступенем вираженості бронхіальної обструкції. В той же час із збільшенням тяжкості загострення за даними ОФВ₁ зростало етіологічне значення грамнегативних мікроорганізмів (родина *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*) — 30,5 %, 40 % та 63,5 %, відповідно [6]. В іншому дослідженні [7] також була показана перевага *P. aeruginosa* та *H. influenzae* у хворих із загостренням ХОБ при ОФВ₁ нижче 50 % від належних значень. Ав-

тори пропонують розглядати зниження ОФВ₁ менше 50 % в якості прогностичного показника і фактора високого ризику інфекції *P. aeruginosae* та *H. influenzae*. Наведені дані можуть мати важливе значення при виборі емпіричної антибактеріальної терапії у хворих із різною тяжкістю загострення ХОБ.

В патогенезі ХБ важливе місце займають порушення імунної реактивності і, особливо, місцевого імунітету. Нарівні із первинними порушеннями імунної системи вторинні порушення є найбільш частою причиною хронічних рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів. Ризик інфекції особливо підвищується внаслідок того, що фактори, які спричиняють порушення мукоциліарного транспорту, одночасно послаблюють і імунний захист. Це стосується як інгаляційних, так і інфекційних патогенних факторів. За наявності дисбалансу в імунній системі макроорганізму може статися її пригнічення внаслідок дії як продуктів секреції бактерій, так і ендотоксинів, що утворюються в процесі бактеріолізу. Одночасно із імуностимуляцією, яка посилюється із збільшенням кількості бактерій, відбувається імуносупресія, яка також спричинена бактеріями. Механізм імуносупресії — зниження здатності лімфоцитів периферійної крові людини до репарації ДНК та накопичення ушкоджень ДНК, що призводить до генетичної нестабільності [10]. Цей процес тривалий, посилюється під впливом антибактеріальної терапії, може бути послабленим при застосуванні імуномодуляторів.

З урахуванням цих обставин вважається доцільною імунопрофілактика та імунотерапія за допомогою препаратів, які містять бактеріальні антигени. Імунокорекція стає логічною терапевтичною стратегією, що сприяє підвищенню ефективності загальноприйнятого патогенетичного лікування та генетичній стабільності клітин імунної системи. Специфічні методи спрямовані на регуляцію імунної відповіді у відношенні певного антигена або групи антигенів, а також на нейтралізацію окремих екзогенних та ендогенних речовин, які приймають участь в патогенезі захворювань. До цих методів належать, в першу чергу, вакцинація та введення специфічних імуноглобулінів та сироваток.

Як відомо, більшість вакцин складаються із носія, специфічного епітопу та ад'юванта. Специфічний епітоп — речовина, що являє собою антигенну детермінанту, на яку і викликається імунна відповідь. Ад'ювант використовують для модифікації (частіше — для посилення).

Один із препаратів, що створений для корекції місцевого імунітету, — IPC 19. Цей засіб випускає фірма Солвей Фарма (Франція) у формі аерозолу для введення через ніс, який застосовують як при гострих, так і хронічних бактеріальних інфекціях дихальних шляхів. Препарат містить антигенні детермінанти найбільш поширених респіраторних інфекцій (19 штамів): *Staphylococcus pneumoniae* типи I, II, III, V, VIII, XII; *Streptococcus pyogenes* A, C, G; *Enterococcus faecalis* D (S19), D (S105); *Micrococcus pyogenes*; *Gaffkya tetragena*; *Neisseria catarrhalis*; *Neisseria flava*; *Neisseria perflava*; *Haemophilus influenzae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Moraxella catarrhalis*.

Для лізису мікроорганізмів використовують оригінальну біологічну методику, що дозволяє отримувати розчинні та неденатуровані антигени із збереженням специфічних властивостей кожного штаму. Ці антигенні детермінанти не є патогенними. На слизовій оболонці

вони стимулюють місцеві захисні імунні реакції, які подібні реакціям, що викликаються живими збудниками. IPC 19 має десенсибілізуючу дію — містить елементи поліпептидної структури, введення яких в організм перешкоджає утворенню сенсibiliзуючих антитіл, які виявляють при алергії, що спричинена мікробами.

Вибір шляху введення IPC 19 — через слизову оболонку верхніх дихальних шляхів — зумовлений анатомофізіологічними особливостями носоглотки: велика площа та інтенсивне забезпечення кровоносними та лімфатичними судинами. Вона є вхідними воротами для більшості інфекційних збудників.

Основні механізми дії IPC 19 спрямовані на збільшення кількості імунокомпетентних клітин в слизовій оболонці, індукцію специфічних секреторних антитіл класу IgA (slgA), утворення захисного шару із slgA на поверхні слизової оболонки, підвищення активності макрофагів. Таким чином, препарат стимулює специфічні та неспецифічні реакції імунного захисту [11, 12].

Препарат призначають з профілактичною та лікувальною метою пацієнтам із інфекцією дихальних шляхів: ринітом, ринофарингітом, євстахіїтом, отитом, ларингітом, гайморитом та хронічним бронхітом.

З профілактичною метою призначають IPC 19 по 2 вприскування на добу в кожну ніздрю протягом 2 тижнів. З лікувальною метою залежно від віку хворих призначають препарат від 2 до 5 вприскувань на добу до зникнення симптомів інфекції.

В проведених клінічних дослідженнях [13, 14] була відзначена добра переносимість хворими IPC 19. У жодного із пацієнтів не виникло серйозних побічних ефектів, які б вимагали відміни препарату. Лише на початку використання засобу деякі із них відмічали ринорею та чихання.

Застосування IPC 19 призводить до зменшення частоти та середньої тривалості загострень захворювань, підвищення рівня специфічних антитіл, покращання функціонального стану місцевого захисту дихальних шляхів, зменшення кількості пацієнтів, що мають потребу в антибактеріальних препаратах [15].

В проведеному відкритому дослідженні за участю 100 хворих на хронічний бронхіт було встановлено, що інтраназальне введення IPC 19 збільшує співвідношення СД₄ і СД₈ в крові (СД₄ — антигенний маркер хелперних Т-лімфоцитів, СД₈ — антигенний маркер супресорних та цитотоксичних Т-лімфоцитів), а також змінює субпопуляції клітин запального інфільтрату (поліморфноядерні лімфоцити та альвеолярні макрофаги) в нижніх дихальних шляхах, що було встановлено за даними дослідження бронхоальвеолярного лаважу [14]. D. Norvak і співавтори [13] у відкритому дослідженні 28 хворих на ХБ після 2 місяців застосування IPC 19 встановили достовірне збільшення активності мієлопероксидази (МЛП) та перекису гідрогену у змивах із слизової оболонки носа. Автори зробили висновок, що оскільки система поліморфноядерних лейкоцитів та МЛП-H₂O₂-Cl⁻ знаходиться на передньому краю захисту від проникнення патогенних мікроорганізмів, то наведені вище зміни можуть бути одним із механізмів підвищення антибактеріального імунітету в дихальних шляхах при лікуванні препаратом IPC 19.

В плацебо контрольованому дослідженні за участю 80 хворих на ХБ після 3-тижневого курсу лікування IPC 19 за результатами фібробронхоскопії відмітили зменшення запального процесу в бронхах. Також було вста-

новлено, що у деяких хворих зменшилась гіперреактивність бронхів та достовірно, в порівнянні з контрольною групою, знизився рівень IgG в бронхоальвеолярному лаважі [16].

Окрім покращання показників місцевого імунітету в дихальних шляхах у всіх цих дослідженнях була відмічена значна позитивна динаміка клінічних проявів захворювання після лікування IPC 19.

Таким чином, в сучасних умовах є доцільним використання імуномодулятора IPC 19 (вакцини на основі бактеріальних лізатів) в комплексному лікуванні та профілактиці інфекційних загострень ХБ та інших захворювань дихальних шляхів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Т. Хронические обструктивные болезни лёгких. Москва: БИНОМ, 1999. — 512 с.
2. Leeper K., Jones A., Tillotson G. The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Chest. — 1997. — V. 112. — P. 215.
3. Mogulckoc N., Karakurt S., Isalska B. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumonia infection // Amer. J. Res. Crit. Care Med. — 1999. — V. 160. — P. 349–353.
4. Seemungal T., Donaldson G., Brener J. et al. Rinoviruses are associated with exacerbations of COPD // Eur Resp. J. — 1998. — V. 12 (suppl. 28). — 298s.
5. Goh S., Joban A., Cheong T., Wang Y. A prospective study of infections with atypical pneumonia organisms in acute exacerbations of chronic bronchitis // Ann. Acad. Med. Singapore. — 1999. — V. 28. — P. 476–478.
6. Eller J., Ede A., Shaberg T. Infective exacerbations of chronic bronchitis relations between bacteriologic etiology and lung function // Chest. — 1998. — V. 113. — № 6. — P.1542–1548.
7. Miravilles M., Espinosa C., Fernandes-Laso E. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial infections in COPD // Chest. — 1999. — V. 116. — P.40–46.
8. Anthonisen N., Manfreda J., Warren C. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. — 1987. — V. 106. — P. 196–204.
9. Grossman R. Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // JAMA. — 1997. — V. 278. — P. 901–904.
10. Караулов А.В., Москалёва Е.Ю., Кизенко О.А. Структура ДНК лейкоцитов периферической крови и иммунный статус хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями // Клинич. вестник. — 1994. — № 4. — С. 33–35.
11. Богомилский М.Р., Маркова Т.П., Гаращенко Т.И. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора IPC 19 для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей // Детский доктор. — 2000. — № 4. — С. 16–20.
12. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Бармотин Г.В. Принципы иммунопрофилактики и иммунотерапии рецидивирующих респираторных заболеваний // Иммунопатология. — 2000. — № 4. — С. 16–20.
13. Nowak D., Proziński M., Pietras T. et al. Effect of bacterial extract, IRS-19, on the concentration of hydrogen peroxide and myeloperoxidase activity in nasal washings of patients with chronic bronchitis // J. Arch. Immunol. Ther. Exp. — 1997. — V. 45. — № 1. — P. 67–72.
14. Proziński M., Nowak D., Pirozynska E. Zastosowanie donosowej immunoterapii w przewlekłym zapaleniu oskrzeli // Postępy Aerozoloterapii. — 1994. — № 2. — P. 117–123.
15. Дзюблик А.Я., Когосова Л.С., Венгеров Б.Б., Демченко Е.Р. Применение современных вакцинных препаратов в комплексном лечении хронического бронхита // Укр. пульмонолог. журн. — 1997. — № 2. — С. 13–17.
16. Kaspar P., Petro W. Inhalative immunostimulation in patients with chronic bronchitis // J. Z. Hautkr. — 1988. — V. 63 (suppl. 4). — P. 64–66.

ІМУНОМОДУЛЯТОР IPC 19 В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

О.Я. Дзюблик, О.О. Мухін, І.А. Шлапа

Резюме

В статті наведені дані про механізм дії, клінічну ефективність та безпечність використання імуномодулятора IPC 19 (вакцини на основі бактеріальних лізатів) в комплексному лікуванні та профілактиці інфекційних загострень хронічного бронхіту та інших захворювань дихальних шляхів.

IMMUNOMODULATOR IRS 19 IN TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF INFECTIOUS EXACERBATIONS OF CHRONIC BRONCHITIS

O.Ya. Dzyublik, O.O. Mukhin, I.A. Shlapa

Summary

The article is dedicated to the mechanism of action, clinical efficacy and safety of immunomodulator IRS 19 (vaccine made of bacterial lysates) in complex treatment and prophylaxis of infectious exacerbations of chronic bronchitis and other respiratory diseases.

УДК 616.211-002-056.3-053.6/.7-036.22

І.О. Жиленко, Л.М. Боярська, С.М. Недельська

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ У ПІДЛІТКІВ І АНАЛІЗ ФАКТОРІВ РИЗИКУ, ВИКОНАНІ ЗА ПРОГРАМОЮ ISAAC В М. ЗАПОРІЖЖІ

Запорізький державний медичний університет

Алергічні захворювання взагалі та алергічний риніт (АР) зокрема становлять все більш важливу проблему для педіатрії [5, 10, 14, 21]. Останні епідеміологічні дослідження підтверджують двократне та навіть трикратне зростання цієї патології серед дітей за останнє десятиріччя [1, 20, 29]. Масштаби росту захворюваності на АР

на протязі останніх 70 років вказують на те, що алергія стала "епідемією 20 століття", причому зростання як сезонного алергічного риніту (САР), так і цілорічного алергічного риніту (ЦАР) припадає на розвинуті країни світу [1, 6–9, 17, 28–30].

Програма міжнародного дослідження астми і алергії у дитячому віці (ISAAC) [15] була розроблена в 1989 р. з метою повсюдного проведення епідеміологіч-