

Современная иммунотерапия хронической обструктивной болезни легких

О.В. Ищенко¹, Д.К. Новиков¹, А.В. Сукало²

¹ Витебский государственный медицинский университета, Витебск, Беларусь

² Национальная академия наук Беларуси, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Modern immunotherapy for chronic obstructive pulmonary disease

O.V. Ishchenko¹, D.K. Novikov¹, A.V. Sukalo²

¹ Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

² National Academy of Sciences of Belarus, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Аннотация

Введение. Всемирная организация здравоохранения включила ХОБЛ в группу заболеваний, имеющих приоритетное значение для общественного здравоохранения, для которых фармацевтическое лечение является неадекватным.

Цель работы: анализ различных направлений современной иммунотерапии ХОБЛ и сопоставление их с результатами собственных исследований.

Материал и методы. Обзор литературы проведён в системах PubMed, Cochrane, Medline, Google Scholar, library. Анализ клинико-иммунологической эффективности иммуномодуляторов лейаргунала, иммугенина и иммунофизиокоррекции, проведен на основе данных 1,2 фазы клинических испытаний и клинического исследования трех методов физиотерапии (УЗ на область тимуса, КВЧ и лазеротерапия).

Результаты. Международный союз базовой и клинической фармакологии (IUPHAR) и Британское фармакологическое общество (BPS) относят ХОБЛ к иммунным заболеваниям. В базе данных GtoPdb включено 42 иммунных лиганда, ассоциированных с ХОБЛ. Основные направления связаны с противовоспалительным механизмом: ингибиторы протеинкиназы MAPK38; хемокиновых рецепторов CXCR2, CXCR1, CCR2; блокаторы MMP-9 и MMP-12; антагониста рецептора лейкотриена B4 (BLT1), прямые или опосредованные ингибиторы PI3K; ингибиторы rap-JAK; блокаторы нейтрофильной эластазы и др. Опубликованы противоречивые результаты исследований, посвященных эффективности моноклональных антител против интерлейкинов 1 β , 5, 8, 13 и TNF α . Иммунотерапия иммугенином нормализовала как клеточный, так и гуморальный иммунитет, что клинически привело к снижению количества обострений и удлинению промежутка времени между обострениями. Применение лейаргунала удлиняло ремиссию (p=0,021) и сокращало число рецидивов (p=0,042), что позволило предотвратить

Summary

Introduction. The World Health Organization has included COPD in the group of diseases that are a priority for public health, for which pharmaceutical treatment is inadequate.

Objective. Aim was analysis of various ways of modern COPD immunotherapy and comparing them with the results of their own research.

Material and methods. The literature review was conducted in PubMed, Cochrane, Medline, Google Scholar, Elibrary. The analysis of the clinical and immunological efficacy of immunomodulators leyargunal, immunogenin and immunophysiocorrection was carried out on the basis of data from phase 1,2 clinical trials and blind randomized controlled clinical prospective comparative study of three physiotherapy methods (ultrasound on the thymus area, EHF and laser-therapy).

Results. The International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) and the British Pharmacological Society (BPS) classify COPD as an immune disease. The GtoPdb database includes 42 immune ligands associated with COPD. The main directions are related to the anti-inflammatory mechanism: MAPK38 inhibitors; chemokine receptors CXCR2, CXCR1, CCR2; MMP-9 and MMP-12 blockers; leukotriene B4 receptor antagonist (BLT1), direct or indirect inhibitors of PI3K; pan-JAK inhibitors; neutrophil elastase blockers, etc. The controversial results of studies on the effectiveness of monoclonal antibodies against TNF α , IL-1 β , IL-5, IL-8, IL-13 have been published. The immunocorrection by immunogenin normalized both cellular and humoral immunity, which clinically led to a decrease exacerbations and increase the time interval between exacerbations. The leyargunal treatment increased the of remission (p = 0.021) and reduced the number of exacerbations (p = 0.042). The therapeutic effect of Layargunal allowed to prevent further progression of COPD associated with the occurrence of exacerbations. The combination of immunophysiocorrection with basic therapy of patients resulted in increased control over

дальнейшее прогрессирование ХОБЛ. Иммунофизиокоррекция повышала контроль течения астмы, сокращала количество обострений и нарастание бронхообструкции. **Заключение.** Терапия ХОБЛ должна включать различные методы иммунотерапии, направленные на коррекцию иммунологических нарушений при ХОБЛ. Критериями применения иммуномодуляторов иммугенина и лейаргунала при ХОБЛ являются наличие у больных частых обострений с клиникой рецидивирующих инфекций, рецидивирующих бронхитов, пневмоний. Клинико-иммунологические показания к использованию иммунофизиокоррекции у больных с сочетанием ХОБЛ и бронхиальной астмы является неконтролируемое или частично контролируемое течение бронхиальной астмы, частые обострения, прогрессирование стойкой обструкции бронхов, выраженное влияние болезни на качество жизни.

Ключевые слова

ХОБЛ, бронхиальная астма, иммунотерапия

Основным методом лечения ХОБЛ согласно международным консенсусам является антиобструктивная терапия [1]. Рекомендуемые протоколами различные комбинации бронхолитической терапии носят паллиативный характер [2]. Такая терапия не позволяет ни остановить прогрессирование заболевания, ни достичь стойкой ремиссии. Проблема лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) требует новых подходов.

Ведутся активные исследования иммунопатогенеза ХОБЛ, механизмов хронического воспаления, повреждения тканей и ремодулирования легких [2, 3]. По нашему мнению, дисфункция системы иммунитета, индуцированная вдыханием аэротоксикантов, приводит к стойким иммуномодуляциям, приводящим к развитию гиперчувствительности к аэротоксикантам и иммунной недостаточности, что запускает хроническое воспаление, ремодулирование бронхов и разрушение легочной ткани [3].

Таким образом необходима терапия, направленная на коррекцию иммунологических нарушений при ХОБЛ. Такая терапия должна компенсировать иммунологическую недостаточность и останавливать местное и системное воспаление, в том числе аутоиммунное.

В качестве противовоспалительной терапии GOLD 2019 [1] рекомендуют применение следующих лекарственных средств:

1. Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) в комбинации с длительно действующими β_2 агонистами и холинолитиками. При этом указывается, что регулярное лечение ИКС повышает риск пневмоний, преимущественно при тяжелом течении заболевания (уровень доказательности А).

asthma, reduced the exacerbations, reduced the progression of fixed bronchial obstruction, improved the quality of life of patients and improved the prognosis.

Conclusion. Modern therapy for COPD should include various methods of immunotherapy aimed at correcting immunological disorders in COPD. The criteria for the use of Layargunal and Imugenin in patients with COPD are the presence of frequent exacerbations in patients with the clinic of recurrent respiratory infections, recurrent bronchitis, pneumonia. Clinical and immunological indications for the use of immunophysiocorrection in patients with both asthma and COPD is an uncontrolled or partially controlled course of bronchial asthma, frequent exacerbations, progression of persistent obstruction of the bronchi, a strong influence of the disease on the quality of life of patients.

Keywords

COPD, asthma, immunotherapy

2. Системные кортикостероиды, длительное использование которых приводит к системным побочным эффектам (уровень доказательности А).
3. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 рекомендованы для лечения пациентов тяжелой ХОБЛ с частыми обострениями как монотерапия, так и в сочетании с бронхолитиками, что приводит к улучшению функции легких, снижению частоты и выраженности обострений (уровень доказательности А).
4. Антибиотики. Длительное применение азитромицина (250 мг в день или 500 мг 3 раза в неделю) или эритромицина (500 мг 2 раза в день) в течение года уменьшает количество обострений (уровень доказательности А). Лечение азитромицином ассоциировано с повышением бактериальной резистентности (уровень доказательности А) и нарушению слуха (уровень доказательности В).
5. Муколитики/Антиоксиданты. Регулярное использование эрдостеина, N ацетилцистеина и карбоцистеина уменьшает риск обострений у части пациентов (уровень доказательности В).
6. Другие лекарства с противовоспалительным потенциалом. Симвастатин не предупреждает обострения ХОБЛ (уровень доказательности А).

Антагонисты лейкотриенов не испытаны при ХОБЛ.

В последних редакциях GOLD больным ХОБЛ рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции [1].

Раздел «иммунотерапия» исключен из документа GOLD, однако, в тексте приведены

ссылки на исследования, посвященные эффективности иммуномодуляторов бактериального происхождения — бактериальных лизатов при ХОБЛ. Применение бактериальных лизатов позволило снизить риск госпитализаций с уменьшением общего количества дней госпитализации [4, 5].

Известно, что при ХОБЛ повышается экспрессия провоспалительных цитокинов, а значит, теоретически, их ингибирование привело бы к терапевтическим эффектам. Однако в настоящее время крайне мало исследований по применению биологических иммунотропных препаратов при ХОБЛ [6].

Так, рандомизированное клиническое испытание не показало эффективность канакинумаба (блокатора IL-1) при стабильном ХОБЛ [7]. Другой препарат блокирующий IL-1 β - MEDI8986 еще проходит испытание [8].

При применении моноклонального антитела против IL-8 (хемокин CXCL8) у больных с ХОБЛ уменьшилась одышка, без динамики функции внешнего дыхания (ФВД), увеличения дистанции 6-ти минутного теста [9]. Антагонист рецептора IL-8 CXCR2 (навариксин, ранее CH527123) у больных со стабильной ХОБЛ уменьшал количество нейтрофилов в мокроте, но не показал клинического эффекта [10]. Другой антагонист CXCR2 (AZD5069) уменьшал количество нейтрофилов в крови у пациентов с ХОБЛ также без клинического улучшения [11]. Эффективность перорального антагониста CXCR2 (данириксин, ранее GSK1325756B) в настоящее время изучается [12].

Ни в одном из трех проведенных исследований инфликсимаба (блокатор TNF α) у больных с ХОБЛ не было зарегистрировано ни одного положительного клинического эффекта, не было снижения количества обострений, одышки, а так же изменений ФВД [13, 14, 15]. Причем в экспериментальной группе пациентов, принимающих инфликсимаб, увеличилась заболеваемость пневмонией, зафиксировано развитие злокачественного новообразования [13]. При купировании обострений ХОБЛ блокатор TNF α этанерцепт оказался не более эффективным, чем преднизолон в лечении обострений ХОБЛ [16]. Системная блокада TNF α может привести к повышенному риску инфекций, туберкулеза, активации гепатита В, а также усилению сердечной недостаточности.

На животных моделях ХОБЛ изучаются и другие биологические иммунотропные препараты: моноклональные антитела (mAb) против

IL-5 (меполизумаб), IL-6 (тоцилизумаб), IL-17 (иксекизумаб, бродалимаб, устекинумаб), а также против интерлейкинов 18, 22, 23, 33 и цитокинов TSLP, GM-CSF [12].

Вероятно, успех антицитокинового лечения зависит от тщательного отбора пациентов с конкретным фенотипом ХОБЛ, степенью эмфиземы, частотой обострений и, наконец, генотипом [17].

С 2015 года Международный союз базовой и клинической фармакологии (IUPHAR) и Британское фармакологическое общество (BPS) относит ХОБЛ к иммунным заболеваниям. В базе данных GtoPdb включено 42 иммунных лиганда (immuno-relevant ligands), ассоциированных с ХОБЛ [18]. Основные направления терапии связаны с противовоспалительным механизмом: ингибиторы протеинкиназы MAPK38; хемокиновых рецепторов CXCR2, CXCR1, CCR2; блокаторы MMP-9 и MMP-12; антагонисты рецептора лейкотриена B₄ (BLT₁), прямые или опосредованные ингибиторы PI3K; ингибиторы rap-JAK; блокаторы нейтрофильной эластазы и др (табл. 1).

Оценка эффективности иммунокорректирующей терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

На базе Витебского медицинского университета и областной больницы г. Витебска завершены 1 и 2 фазы клинических испытаний иммуномодуляторов иммугенин и лейаргунал у больных ХОБЛ.

Клинико-иммунологическая эффективность иммугенина при ХОБЛ

Имугенин – синтетический дипептид L лизина и L глутаминовой кислоты (L-Lys-L-Glu). Препарат разработан в результате совместной работы медицинского радиологического научного центра РАМН, Института физико-органической химии НАН Беларуси, Белорусского государственного медицинского университета.

Короткие пептиды участвуют в регуляторных процессах [20]. Такие пептиды обладают высокой активностью и отличаются отсутствием иммуногенности и видоспецифичности. Они напоминают пептидные гормоны [21, 22]. В тимусе обнаружен ряд пептидов, влияющих на созревание Т-лимфоцитов [23].

Таблица 1. Направление клинических испытаний иммулотропной терапии ХОБЛ биологическими препаратами и малыми молекулами (ЕААСІ, 2019 с изм [19])

Цель воздействия	Наименование препарата	Механизм действия	Фаза клинических испытаний
Растворимые			
IL1 β	Canakinumab	Антитело	Фаза 2
IL-5	Mepolizumab	Антитело	Фаза 2
IL-8	ABX-IL8	Антитело	Фаза 2
IL-13	Lebrikizumab	Антитело	Фаза 2
TNF α	Tralokinumab	Антитело	Фаза 3
	Infliximab	Антитело	Фаза 2
	Etanercept	Ингибитор белка	Фаза 2
Нейтрофильная эластаза	Zemaira	Ингибитор белка	Фаза 4
	Aralast	Ингибитор белка	Фаза 4
	Glassia	Ингибитор белка	Фаза 4
Связанные с мембраной			
IL-1R1	MEDI8968	Антитело	Фаза 2
IL-5R α	Benralizumab	Антитело	Фаза 3
Малые молекулы			
Растворимые			
MMP-9/12	AZD1236	Ингибитор	Фаза 2
Связанные с мембраной			
IL-8R/CXCR2	Navarixin/MK-7123	Антагонист	Фаза 2
	AZD5069	Антагонист	Фаза 2
CCR2b	AZD2423	Антагонист	Фаза 2
CRTH2/DP2	AZD1981	Антагонист	Фаза 2
TBXA2R	Seratrodast	Антагонист	Фаза 3
PDE3/4	RPL554	Ингибитор	Фаза 2
Внутриклеточные/внутриядерные			
5-lipoxygenase/ALOX5	Zileuton	Ингибитор	Фаза 3
	MK-0633/Setileuton	Ингибитор	Фаза 2
Глюкокортикоидный рецептор (GR)/NR3C1	Triamcinolone acetone	Агонист	Фаза 3
	Mometasone furoate	Агонист	Фаза 3
PI3K/p110 δ	Nemiralisib/ GSK2269557	Ингибитор	Фаза 2
MAPKs	Simvastatin	p38 ингибитор	Фаза 3
	AZD7624	p38 ингибитор	Фаза 2
	CHF6297	p38 ингибитор	Фаза 1
	SB681323	p38 ингибитор	Фаза 1
	PF-03715455	p38 ингибитор	Фаза 2
	Losmapimod	p38 ингибитор	Фаза 2

Например, применяется тимоген (дипептид L-глутаминовая кислота-L-триптофан), аналог пептида тимуса, полученный химическим синтезом [24, 25]. Клиническая эффективность тимогена невысока и он нестабилен в растворе.

Дипептид L-Lys-L-Glu ранее использовался как компонент для пептидного синтеза, в настоящее время установлены иммуномодулирующие свойства L-Lys-L-Glu.

Оценка активности иммугенина при экспериментальных иммунодефицитах показала, что он стимулирует антительный и клеточный ответ сильнее, чем тимоген, усиливает функции фагоцитов и восстанавливает кроветворение при его нарушениях [26, 27].

Клиническое испытание иммугенина у пациентов с ХОБЛ выполнено слепым рандомизированным методом в параллельных плацебо кон-

тролируемых группах с общепринятой терапией ХОБЛ [28].

Программой клинического исследования было предусмотрено наблюдение за участниками испытания в течение 3 месяцев после курса терапии иммугенином или плацебо. За это время в группе пациентов с иммугенином ($n=20$) произошло всего 2 случая обострения ХОБЛ, в то время как группе плацебо 9 случаев обострения ($p=0,033$). Соответственно продолжительность «светлого промежутка» - время от включения в испытания до начала очередного обострения в днях была больше в группе больных ХОБЛ, получавших иммугенин.

Учитывая, что по критериям включения в исследование опытная группа сформирована из больных ХОБЛ с частыми обострениями, предупреждение обострений является основным клиническим эффектом, позволяющим предотвратить прогрессирование заболевания и продлить жизнь пациентов. Эта группа, помимо клинических, имела и лабораторные признаки иммунодефицита и относилась к иммунодефицитному фенотипу ХОБЛ [3].

Применение иммугенина привело к динамическим изменениям Т лимфоцитов, а именно снижению клеток ранней активации CD4+CD25+ и увеличению количества зрелых активированных Т-лимфоцитов CD3+HLA-DR+ [3].

Введение иммугенина пациентам с ХОБЛ вызвало повышение TNF α на 7–9-й день после его

введения и снижение IL-10 в сыворотке крови ($p=0,01$).

Иммуномодуляция в виде повышения в сыворотке крови концентрации активационного цитокина TNF α при лечении иммугенином является положительным фактом, так как TNF α активирует систему иммунитета на патогены, поступающие больным ХОБЛ.

IL-10 оказывает ингибирующее действие на иммунитет, по сравнению с TNF α и подавляет воспаление [29]. При этом установлено, что культивация с эластином CD4+ Т-клеток от больных ХОБЛ, приведет к выделению обоих этих цитокинов [30], пропорционально выраженности эмфиземы. Поэтому снижение уровня IL-10 является благоприятным эффектом иммугенина.

У пациентов с ХОБЛ, получавших лечение иммугенином, в сыворотке крови повышался уровень IgA, а уровень IgG снижался.

Таким образом, иммунорегуляция иммугенином приводила к нормализации как клеточного, так и гуморального иммунитета, клинически привело к снижению количества обострений и удлинению промежутка времени между обострениями [28].

Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора лейаргунала у пациентов с обструктивными заболеваниями

Лейаргунал (L-лейцин 1000 мг, L-аргинин 600 мг, инозин 400 мг) разработан в Белорусском

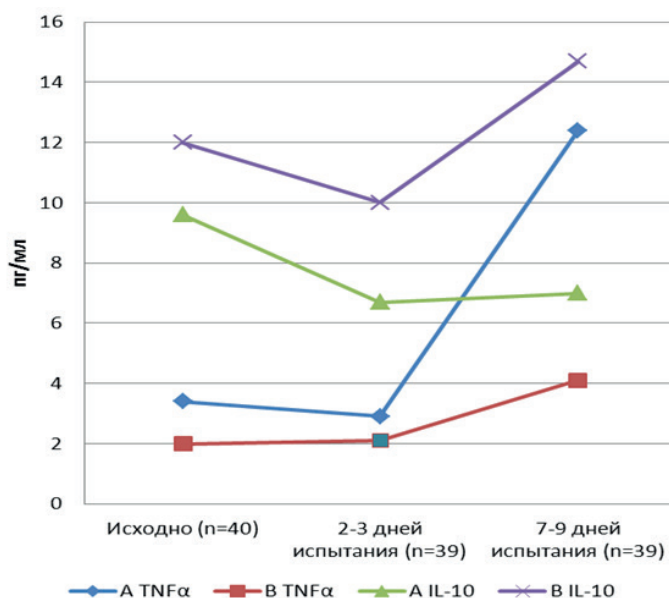


Рис. 1. Динамика уровней TNF α и IL-10 при исследовании эффективности иммугенина у пациентов с ХОБЛ (Me(25%;75%))

Примечание. А – группа больных ХОБЛ с иммугенином, В – группа больных ХОБЛ с плацебо.

государственном медицинском университете и Медицинском радиологическом научном центре Российской академии медицинских наук.

Клиническое испытание выполнено как двойное слепое рандомизированное, проспективное исследование с плацебо-контролем.

В состав лейаргунала входит L-лейцин, L-аргинин и инозин.

Лейцин – аминокислота и один из компонентов комплекса незаменимых аминокислот – лейцина, валина, изолейцина.

ХОБЛ – системное заболевание. От 25 до 40% пациентов имеют низкую массу тела [31, 32]. У больных с тяжелым ХОБЛ увеличен расход энергии в покое и повышен белковый обмен [33].

У пациентов с ХОБЛ обнаружены изменения в метаболизме аминокислот с разветвленной цепочкой. Выявлен высокий анаболический отклик у больных с ХОБЛ на прием молочных белков, что расценено авторами как важное лечебное воздействие для сохранения мышечной массы при ХОБЛ [34]. Анаболический потенциал молочных белков может быть расширен при ХОБЛ, добавлением лейцина в сочетании с физической активностью [35].

Второй компонент лейаргунала L-аргинин. В результате биохимических реакций из L-аргинина образуется оксид азота (NO), который является регулятором тонуса дыхательных путей и предотвращает бронхоспазм. NO вызывает релаксацию гладкой мускулатуры бронхов и стимулирует движение ресничек эпителия.

NO, образуемый конститутивной NO-синтетазой (CNOS), поддерживает тканевой гомеостаз, тогда как NO – продукт индуцибельной NO-синтетазы (iNOS), усиливает воспаление в бронхах при астме [36].

Кроме того, при ХОБЛ в организме больных истощается L-аргинин. Этот эффект связан с повышенной активностью индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и аргиназы I (ArgI) в циркулирующих гранулоцитарных клетках супрессорного миелоидного происхождения MDSC. Дефицит L-аргинина приводит к уменьшению экспрессии CD247 ζ-цепи T-клеточного рецептора и, как следствие, снижению продукции IFN-γ и нарушению активности T-клеток [37, 38].

Третий компонент лейаргунала - инозин.

Производное пурина - инозин образуется при распаде аденозина. Инозин влияет на различные функции в биологических процессах: осуществляет нейротрансмиссию в периферической и центральной нервных системах, регулирует эн-

докринную и экзокринную секрецию, агрегацию тромбоцитов, сокращает гладкую мускулатуру, снижает болевые ощущения и модулирует сердечную деятельность [39].

Эндогенные пурины, в том числе инозин, оказывают иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, что показано на моделях болезней у животных. Внутривентриальное введение инозина сенсibilизированным мышам за 30 минут до введения овоальбумина значительно сокращало количество лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов в бронхо-альвеолярном лаваже (БАЛ). Инозин снижал уровень Th2-цитокинов: IL-4 и IL-5. Инозин, действуя на A2A или A3 рецепторы аденозина может регулировать OVA-индуцированное аллергическое воспаление в легких, а также вовлечь инозин в качестве эндогенного модулятора воспалительных процессов, наблюдаемых в легких пациентов, страдающих астмой [40].

Описан противовоспалительный эффект инозина, введенного мышам внутривентриально для профилактики химического плеврита [41].

Метаболически устойчивый аналог пурина ИНО-2002 оказывал противовоспалительное действие при остром респираторном дистресс-синдроме [42]. Мышей заражали интратрахеально ЛПС (50 мкг), затем через 1-5 часов вводили внутривентриально ИНО-2002. Через 24 ч, был получен БАЛ. Показано, что при введении аналога инозина в БАЛ снизилось количество миелопероксидазы, макрофагально-противовоспалительного белка MPP1α, провоспалительных цитокинов.

Эти данные подтверждают противовоспалительные и регуляторные эффекты инозина при аллергических и инфекционных заболеваниях легких.

Таким образом, комбинация лейцина, аргинина и инозина оказывает комплексное иммунорегуляторное действие.

Клиническое исследование лейаргунала показало его эффективность у пациентов с ХОБЛ и БА с сопутствующей ХОБЛ, длительность ремиссии и уменьшение числа рецидивов является важным клиническим эффектом [43].

Каждое обострение ХОБЛ приводит к уменьшению функциональных показателей легких и снижает продолжительность жизни. Частые обострения увеличивают вероятность летального исхода [44, 45].

Обнаружено [46], что риск летальности увеличивается параллельно росту числа обострений.

Смертность после 10-го обострения ее уровень выше, чем после 1-го, в 4,5 раза.

Прослеживается взаимосвязь клинического эффекта лейаргунала с изменениями показателей иммунного статуса больных. Влияние препарата на показатели иммунного статуса при ХОБЛ и БА было выражено больше, чем при обычной ХОБЛ.

У пациентов с ХОБЛ и БА отмечались снижение экспрессии активационных маркеров CD38+ и CD71+, количества гемопоэтических стволовых (ГСК) CD34+клеток, уровней IFN γ и IL-6, повышение IL-4 (рис. 2).

Снижение количества активационных маркеров и уровня IFN γ в сыворотке крови свидетельствует о снижении гиперактивации системы иммунитета, уменьшении пролиферативного ответа клеток.

Известно, что для больных ХОБЛ характерно преобладание цитокинов Th1, а именно повышение уровня IFN γ , хемотаксических факторов CCR5 и CXCR3. Причем повышенный уровень IFN γ и IL-17 коррелирует с тяжестью заболевания [47]. Снижение уровня IFN γ – важный эффект иммуномодуляции при ХОБЛ.

Снижение периферических ГСК CD34+ является признаком ремиссии БА. Известно, что при обострении БА в периферической крови увеличивается количество ГСК, уровень ГСК отрицательно коррелирует с FEV $_1$ [48]. Лейаргунал влияет на циркуляцию CD34+ клеток, их локализацию в органах и тканях.

Несомненным положительным эффектом является снижение провоспалительного IL-6.

Рост противовоспалительного IL-4 при астме на первый взгляд является, сомнительным эффектом. Однако, динамику этого цитокина мы наблюдали у пациентов с фенотипом БА с сопутствующим системным заболеванием ХОБЛ и, вероятно, имеют значение противовоспалительные эффекты IL-4, а также антагонизм в отношении провоспалительных интерлейкинов 1, 6 и TNF α .

В группе пациентов с ХОБЛ лейаргунал уменьшал количество CD13+ лимфоцитов. Поскольку аминопептидаза N представляет рецептор для некоторых вирусов и бактерий респираторного тракта, [49], уменьшение ее экспрессии оказывает положительное влияние на иммунитет, как и снижение экспрессии CD14 липополисахаридного рецептора [50] в группе ХОБЛ на 14-16 день и до конца исследования.

Мы зафиксировали прирост уровней IL-1 β в ходе терапии лейаргуналом, с последующим сокращением через 2 мес.

Кроме того, на фоне терапии у больных ХОБЛ выросло число CD34+ ГСК. Возможно, в зависимости от исходного уровня ГСК лейаргунал может угнетать или стимулировать их циркуляцию в крови.

Таким образом, при ХОБЛ с частыми обострениями высокий риск смертности. Терапевтический эффект лейаргунала позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование ХОБЛ, связанное с возникновением обострений [2, 43].

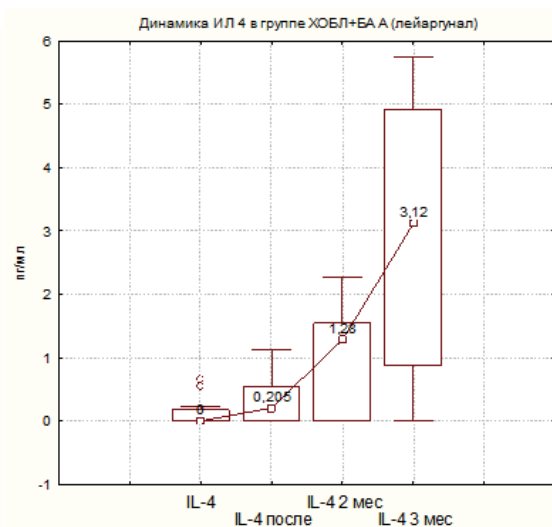
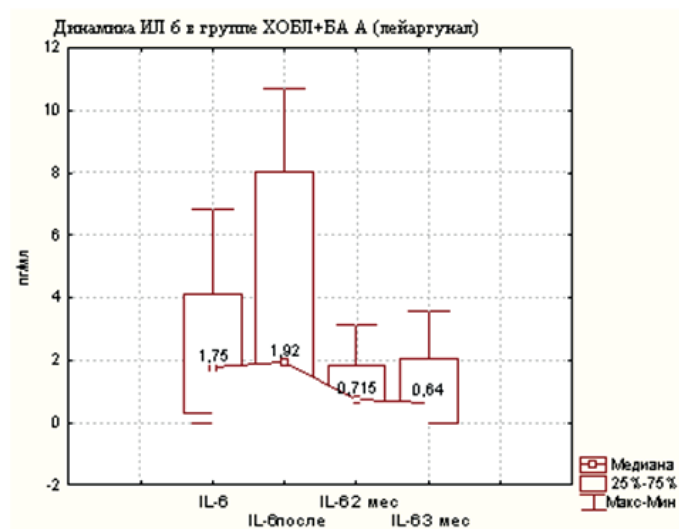


Рис. 2. Динамика уровней IL-6 и IL-4 в группе А (лейаргунал) у пациентов с ХОБЛ в сочетании с БА (Me(25%;75%))

Клинико-иммунологическая эффективность иммунофизиотерапии у пациентов БА в сочетании с ХОБЛ (ХОБЛ+БА)

Мы исследовали эффективность трех методов физиотерапии [51]. Ультразвук 0,4-0,5 Вт/см² использовали на область проекции тимуса 5 мин ежедневно №10 через надключичную ямку загрудинно. КВЧ воздействие и комбинированное двухцветное локальное лазерное облучение проводили на биологически активные точки VC22, V13, GI4 [52] по 6 минут (всего 30 мин) №10.

Проведенное исследование показало, что комбинация с фармакотерапией иммунофизиотерапии на область тимуса позволяет не только повысить контроль течения заболевания, но сократить риски обострений и нарастающей фиксированной бронхообструкции.

УЗ воздействие на область проекции тимуса у больных с сочетанием ХОБЛ и БА приводило к увеличению количество CD25+ клеток, возможно, в том числе и регуляторных, и пролиферирующих клеток CD71+. Параллельно уменьшалось количество CD3+HLA-DR+ лимфоцитов и CD38+ клеток поздней активации. Наблюдается нормализация иммунного ответа – с одной стороны активация, а с другой снижается гиперактивация адаптивного звена.

Положительным фактом являлось снижение периферических CD34+ ГСК после ультразвукового аффекта через 1/2 ч (тканевая миграция).

Эффект ультразвукового воздействия на тимус взрослых во многом обусловлен влиянием на резидуальные ткани, остающиеся после инволюции (возраст 45-65 лет). Кроме того, мишенью воздействия выступают и структуры ВALT (бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани). Несмотря на то, что с 1974 года известно об возрастной инволюции тимуса [53], исследования, посвященные динамике инволюции и возможностям восстановления функции тимуса, продолжаются до сих пор [54]. Установлено, что после уменьшения массы паренхимы тимуса: у мужчин в 50-54 г., у женщин в 40-44 г., наблюдается увеличение ее содержания с пиком у мужчин в 60-74 г., у женщин в 50-54 г. Далее ее масса необратимо уменьшается до 5% в 75-90 лет [55].

КВЧ терапия не привела к изменениям активационных маркеров клеток. Вероятно, имеет значение тот факт, что КВЧ излучение имеет малую глубину проникновения и поглощается в супрадермальных слоях. Однако при этом КВЧ терапия сопровождалась достоверными изменениями уровней ADAM-33 дезинтегриновой металлопротеиназы в сыворотке крови. Содержание ADAM-33 через 30 минут КВЧ воздействия повысилось, а затем через 3 месяца уровень снизился (рис. 3).

КВЧ-терапия изменяет электростатические связи молекул и каталитические свойства ферментов, активность липопротеиновых комплексов

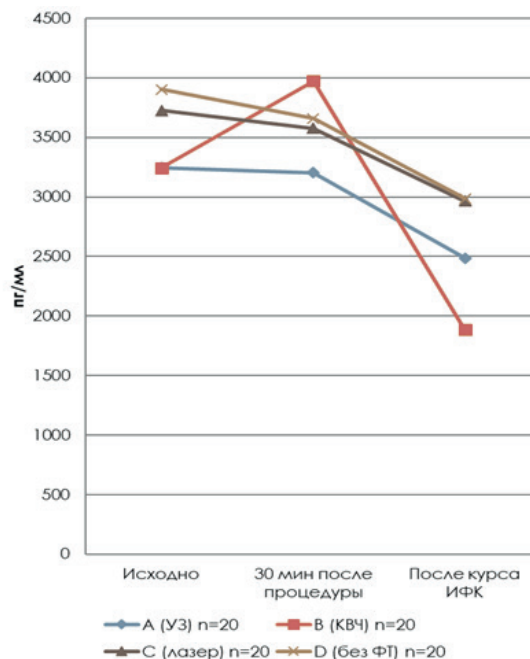


Рис. 3. Влияние иммунофизиотерапии на уровень металлопротеиназы ADAM-33 в сыворотке крови пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА

[56]. Вероятно поэтому увеличивается уровень ADAM-33 после КВЧ озвучивания.

Ген ADAM-33 ассоциирован с ранними проявлениями астмы и ухудшением функции легких [57] и участвует в развитии ХОБЛ [58]. ADAM-33 участвует в реакциях гиперреактивности бронхов. Ему приписывается влияние на развитие субэпителиального фиброза и гипертрофии гладких мышц [59].

Спустя 3 мес КВЧ-терапии мы наблюдали снижение ADAM-33, и при этом же отметили снижение ГСК до нормы, что может объяснять и клинический эффект.

На экспрессию маркера ранней активации CD69 в нашем исследовании оказала влияние двухцветная лазерная терапия. На ее фоне шло и снижение числа клеток, несущих маркер поздней активации CD38. Основной эффект низкоинтенсивного лазерного излучения реализуется путем нейрогуморального регулирования метаболических процессов.

Выводы

1. Иммунотерапия, направленная на коррекцию иммунологических нарушений при ХОБЛ, яв-

ляется неотъемлемой частью лечения данного заболевания.

2. Клиническая и иммунологическая эффективность иммугенина и лейаргунала позволяет использовать эти лекарственные средства в комплексной терапии ХОБЛ. Клиническими индикаторами для назначения лейаргунала и иммугенина у больных с ХОБЛ служат частые обострения с рецидивами инфекций дыхательных путей.
3. Сочетание иммунофизioterапии с базисной терапией больных ХОБЛ, ассоциированной с БА, улучшало контроль течения астмы, снижало частоту обострений, прогрессирование бронхообструкции. Таким образом, клинико-иммунологическими показателями к использованию иммунофизioterапии у больных ХОБЛ в сочетании с БА являются: неконтролируемое или частично контролируемое течение бронхиальной астмы, частые инфекционные обострения, прогрессирование стойкой обструкции бронхов, выраженное влияние болезни на качество жизни больных.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report: Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2019.
2. Bagdonas T., Raudoniute J., Bruzauskaite I., Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; Vol. 10: 995–1013.
3. Новиков Д.К., Смирнова О.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: иммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунокоррекция. *Аллергология и иммунология* 2016; Т.17, №4: 225–228.
4. Collet J.P. et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. *Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; Vol. 156: 1719–1724.
5. Li J. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin. Med. J. (Engl)* 2004; Vol. 117: 828–834.
6. Da Silva C.A., Reber L., Frossard N. Stem cell factor expression, mast cells and inflammation in asthma. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2006; Vol. 20, №1: 21–39.
7. Novartis, safety and efficacy of multiple doses of canakinumab (ACZ885) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients [Electronic resource]. National Institutes of Health. – Mode of access: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00581945>.
8. MedImmune LLC to evaluate the efficacy of MEDI8968 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SPRING) [Electronic resource]. National Institutes of Health. – Mode of access: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01448850>.
9. Mahler D.A. et al. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD. *Chest.* 2004; Vol. 126: 926–934.
10. Magnussen H. et al. Safety and efficacy of SCH527123, a novel CXCR2 antagonist, in patients with COPD. *Eur. Resp. J.* 2010; Vol. 39: 38S.
11. Kirsten A.M., Balint B., Cullberg M. The safety and tolerability of twice-daily oral doses of AZD5069, a novel CXCR2 antagonist, in patients with moderate-to-severe COPD. *Eur. Resp. J.* 2012; Vol. 38: 546S.
12. Caramori G. et al. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014; Vol. 9: 397–412.
13. Dentener M.A. et al. Effect of infliximab on local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respiration* 2008; Vol. 76: 275–282.
14. van der Vaart H. et al. First study of infliximab treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; Vol. 172: 465–469.
15. Rennard S.I. et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; Vol. 175: 926–934.
16. Aaron S.D. et al. TNF α antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial. *Thorax.* 2013; Vol. 58: 142–148.

1. Han M.K. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; Vol. 182: 598–604.
2. Collaborators GBD-CRD. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017; 5: 691–706.
3. Roth-Walter, F., Adcock I.M., Benito-Villalvilla C. et al. Comparing biologicals and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases: An EAACI Taskforce on Immunopharmacology position paper. *Allergy.* 2019; 74: 432–448. <https://doi.org/10.1111/all.13642>.
4. Чехановер А. Почему наши белки должны умирать, чтобы мы жили? Протеолитическая система убиквитина: механизмы – патогенез – лечение. *Вестник Союза физиологических обществ стран СНГ* 2012; Том 2, №1: 1–12.
5. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения. СПб.: Наука., 2009, 54 с.
6. Goldstein A.L. et al. Purification and biological activity of thymosin, a hormone of the thymus gland. *Proc. Nat. Acad. USA* 1972; Vol. 69, №7: 1800–1803.
7. Low T. L., Goldstein A.L. Thymosin and other thymus hormones and their synthetic analogues. *Springer Semin. Immunopathol.* 1979; №2: 169–186.
8. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Effect of synthetic dipeptide Thymogen (Glu-Trp) on life span and spontaneous tumor incidence in rats. *The Gerontologist* 1998; Vol. 38, iss. I: 7–8.
9. Smith D.L. et al. Natural killer cell cytolytic activity is necessary for in vivo antitumor activity of the dipeptide L-glutamyl-L-tryptophan. *Int. J. Cancer* 2003; Vol. 106, №4: 528–533.
10. Краенок Б.В., Дубовик Б.В., Романовский Д.И. Токсикология иммуногена – нового иммуностимулирующего средства. *Рецепт* 2006; №3: 33–40.
11. Краенок Б.В., Волчек А.В. Фармакологические свойства лизинглутамина. *Вестник РГМУ.* М., 2006; №2(49): 387.
12. Янченко В.В., Аляхнович Н.С., Смирнова О.В. и др. Оценка клинико-иммунологической эффективности иммуногена при хронической обструктивной болезни легких. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2014; №1: 15–20.
13. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2008; Vol. 118, №11: 3546–3556.
14. Lee S.H. et al. Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat. Med.* 2007; Vol. 13: 567–569.
15. Макаревич А.Э. и др. Компонентный состав тела у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский журнал* 2011; №4: 144–145.
16. Itoh M. et al. Undernutrition in patients with COPD and its treatment. *Nutrients* 2013; Vol. 5, №4: 1316–1335.
17. Kao C.C. et al. Resting energy expenditure and protein turnover are increased in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism: clinical and experimental* 2011; Vol. 60, №10: 155–163.
18. Engelen M. et al. Enhanced anabolic response to milk protein sip feeding in elderly subjects with COPD is associated with a reduced splanchnic extraction of multiple amino acids. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2012; Vol. 31, №5: 155–163.
19. Maltais F. et al. An Official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; Vol. 189, №9: e15–e62.
20. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003; Vol. 22: 672–688.
21. Scrimini S., Pons J., Agusti A. et al. Differential effects of smoking and COPD upon circulating myeloid derived suppressor cells. *Respir Med* (2013) 107(12):1895–903. [10.1016/j.rmed.2013.08.002](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.002).
22. Scrimini S., Pons J., Agusti A. et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: potential link between inflammation and cancer. *Cancer Immunol Immunother* (2015) 64(10): 1261–70. [10.1007/s00262-015-1737-x](https://doi.org/10.1007/s00262-015-1737-x).
23. Ralevic V., Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol.* 1998; Vol. 50, №3: 413–92.
24. Da Rocha Lapa F. et al. Anti-inflammatory effects of inosine in allergic lung inflammation in mice: evidence for the participation of adenosine A2A and A3 receptors. *Purinergic Signalling* 2013; Vol. 9, №3: 325–336.
25. Da Rocha Lapa F. et al. Anti-inflammatory effects of purine nucleosides, adenosine and inosine, in a mouse model of pleurisy: evidence for the role of adenosine A2 receptors. *Purinergic Signalling* 2012; Vol. 8, №4: 693–704.
26. Morjaria J.B. et al. The role of a soluble TNF α receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008; Vol. 63: 584–591.
27. Смирнова О.В., Новиков Д.К., Янченко В.В. Клинико-иммунологическая эффективность лейаргунала при хронической бронхо-легочной патологии. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2013; №4: 81–90.
28. Soler J.J. et al. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources. *Respir. Med.* 2004; Vol. 98, №4: 318–329.
29. Soler J.J. et al. The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization. *Arch. Bronco-neumol.* 2001; Vol. 37, №9: 375–381.
30. Donaldson G.C. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010; Vol. 137, №5: 1091–1097.
31. Alcorn J.F., Crowe C.R., Kolls J.K. TH17 cells in asthma and COPD. *Annu. Rev. Physiol.* 2009; №72: 495–516.
32. Blanchet M., McNagny K.M. Stem cells, inflammation and allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2009; Vol. 5: 13.
33. Songwen J. et al. CD13+CD4+CD25hi regulatory T cells exhibit higher suppressive function and increase with tumor stage in non-small cell lung cancer patients. *Cell Cycle* 2009; Vol. 8, №16: 2578–2585.
34. Christoph L. et al. CD14 is a coreceptor of Toll-like receptors 7 and 9. *J. Exp. Med.* 2010; Vol. 207, №12: 2689–2701.
35. Смирнова О.В. Клинико-иммунологическая эффективность иммунофизioterapiи у больных бронхиальной астмой ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2015; №3: 77–98.
36. Цой Р.Д. Справочник по рефлексотерапии. Издательско-полиграфическое объединение Ибн Сины, 1994, 335 с.
37. Simpson J.G., Gray E.S., Swanson Beck J. Age involution in the normal human adult thymus. *Clin. exp. Immunol.* 1974; Vol. 19: 261–265.
38. Dixit V. D Thymic fatness and approaches to enhance thymopoietic fitness in aging. *Current opinion in immunology* 2010; Vol. 22(4): 521–528.
39. Забродин В.А. Топография структурных компонентов тимуса взрослого человека. *Морфология.* СПб.: Эскулап 2004; №4: 49.

40. Гапеев А.Б., Чемерис Н.К. Действие непрерывного и модулированного ЭМИ КВЧ на клетки животных. Обзор. Часть IV. Биологические эффекты модулированных электромагнитных излучений. Вестник новых медицинских технологий 2000; №3-4: 61–64.

41. Blakey J. et al. Contribution of ADAM33 polymorphisms to the population risk of asthma. *Thorax*. 2005; Vol. 60: 274-276.

42. Wang X., Li W., Huang K., Kang X., Li Z., Yang C., Wu X. Genetic variants in ADAM33 are associated with airway inflammation and lung function in COPD. *BMC Pulmonary Medicine* 2014; №14: 173-184.

43. Paulissen G. et al. Role of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in airway diseases. *Respir Res*. 2009; №10: 127–139.

Сведения об авторах:

Ищенко Оксана Владимировна – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. 210602 Витебск, пр. Фрунзе, 27. e-mail: all-vgmu@mail.ru.

Новиков Дмитрий Кузьмич - зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор. 210602 Витебск, пр. Фрунзе, 27. e-mail: all-vgmu@mail.ru.

Сукало Александр Васильевич – академик Национальной академии наук Беларуси, заместитель Председателя Президиума НАН Беларуси, д.м.н., профессор, зав. 1-й кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета.

Поступила 21.12.2018 г.