

ОЦЕНКА ИММУНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО ПРЕПАРАТА “МЕКСИДОЛ” ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Е.П.Калинина

Владивостокский филиал ГУ Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН

Обнаружено выраженное иммунотропное действие препарата “Мексидол”, заключающееся во влиянии на клеточное и моноцитарно-макрофагальное звено иммунной системы *in vivo* и *in vitro*. Установлено, что применение данного препарата позволяет провести комплексную коррекцию иммунного и антиоксидантного статуса больных хронической обструктивной болезнью легких. Мексидол у данной категории пациентов снижает кратность и длительность обострений, удлиняет сроки ремиссии.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, моноцитарно-макрофагальная система, иммунокомпетентная система, иммунореабилитация*

В настоящее время хронические заболевания органов дыхания, к которым относится и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), занимают 3-4 место среди причин смертности населения, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. По данным ВОЗ ежедневно в мире от них умирает около 2.2 млн. человек [4,7]. В последние годы увеличился удельный вес хронических неспецифических воспалительных процессов в бронхолегочной системе и изменилось клиническое течение болезней органов дыхания [7]. Увеличивается число тяжелых форм, а также форм с вялым и торпидным течением воспалительного процесса, с частыми рецидивами и незначительной эффективностью адекватной этиотропной терапии, что позволяет предположить недостаточность функционирования иммунной системы [2]. Взаимодействие иммунокомпетентных клеток во многом может определять как характер, так и течение воспалительного процесса [2,8]. Особенности иммунологических нарушений при ХОБЛ заключаются в том, что происходят снижение количества и торможение функций Т-лимфоцитов, дисбаланс В-звена иммунитета и гуморальных факторов естественной антиинфекционной резистентности [10,13]. По данным исследования

Научного института медицинской климатологии и восстановительного лечения, у 97% больных хроническим бронхитом имеются нарушения в иммунной системе [5]. В фазу обострения болезни угнетение звеньев иммунитета может носить транзиторный характер и исчезать под влиянием лечения. Стойкое сохранение изменений показателей иммунитета в фазе ремиссии ХОБЛ указывает на наличие у больных иммунодефицитного состояния. В зависимости от поражения иммунной системы назначаются соответствующие иммуномодуляторы. На клеточное звено иммунной системы действуют препараты тимуса (тимостимулин, тимоптин, тактивин, имунофан и др.). Преимущественно на гуморальный иммунитет оказывают влияние костномозговой препарат “Миелопид” и входящие в его состав мислопептиды. Природные экзогенные иммуномодуляторы растительного, бактериального и грибкового происхождения (бестатин, рибомунил и др.) в большей степени активируют звено неспецифической резистентности организма. Многие иммунные препараты у пациентов с ХОБЛ не оказывают должного эффекта за счет однонаправленного действия, некоторые иммунокорректоры необходимо назначать на фоне антибактериальных препаратов, другие эффек-

тивные средства не всем доступны по цене, многие из них неудобны в применении в связи с инъекционной формой или длительным курсом лечения (до 6 мес) [13]. Однако эти препараты оказывают иммуномодулирующее действие и не влияют на антиоксидантную систему, хотя одним из звеньев патогенеза хронического обструктивного бронхита является активация ПОЛ [7].

“Мексидол” — препарат, обладающий антиоксидантными свойствами, регулятор метаболической активности клеток, ингибитор свободнорадикальных процессов и ПОЛ. Его активно используют для лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, при неврозоподобных состояниях, острых интоксикациях разного генеза, при нарушениях мозгового кровообращения и т.д. [1,6]. В литературе отсутствуют данные о применении мексидола у больных с ХОБЛ. Нет сведений и о других, дополнительных свойствах этого препарата, в том числе иммуотропных.

У пациентов с ХОБЛ активируется ПОЛ, наблюдаются торможение активности антиоксидантной системы, избыточное образование биогенных аминов, расстройство нуклеинового обмена, что закономерно приводит к дисбалансу иммунной системы [7,10]. Препарат “Мексидол”, влияющий на физико-химические свойства клеточной мембраны, улучшающий энергосинтетическую функцию митохондрий и энергетический обмен в клетке, может оказывать модулирующее действие на активность любых клеток, в том числе и иммунных, у больных ХОБЛ.

Задача исследования заключалась в выявлении иммуотропных свойств препарата “Мексидол”, позволяющих использовать его при лечении больных ХОБЛ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве антиоксидантного средства мексидол используют по 600-800 мг/сут внутривенно или внутримышечно в течение 7-14 дней.

Имуотропное действие препарата на первом этапе исследования оценивали *in vitro* (до и после добавления препарата) [12]. Подбор дозы мексидола, оказывающей иммуотропное действие, проводили, используя кровь здоровых (8 человек) доноров и больных ХОБЛ (12 человек). Цельную кровь центрифугировали при 1.5 тыс. об/мин в течение 10 мин. Объем центрифугата доводили до 1 мл. Оценку иммуотропного действия препарата проводили *in vitro* по стандартным методикам оценки клеточного и моноцитарно-макрофагального звена иммун-

ной системы с модификациями [9,11,14]. Мексидол добавляли в инкубационную смесь в концентрациях 1 и 2 мкл на 1 мл крови, что соответствовало дозе 250 и 500 мг. Время инкубации клеточных элементов с препаратом составляло 60 мин при 37°C.

На следующем этапе работы проведены клинические исследования иммуотропного действия мексидола. Под наблюдением находились 38 больных ХОБЛ (средняя продолжительность заболевания — 11.2 ± 7.2 года, средний возраст — 58 ± 4.2 года). У 53% пациентов течение заболевания было среднетяжелым, у 29% пациентов — легким и у 18% — тяжелым. Все пациенты находились в фазе ремиссии ХОБЛ, получали базисную терапию (общий режим, диета № 15 по Певзнеру, М-холинолитики). Дополнительно к основному лечению 18 пациентам был проведен курс иммунореабилитации мексидолом (по 250 мг 2 раза в день — утром и вечером — в течение 30 дней).

Использовали клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Для анализа влияния мексидола на систему иммунитета проводили иммунологическое обследование пациентов до и после лечения. Оценку клеточного звена иммунной системы проводили методом световой микроскопии, для фенотипирования лимфоцитов периферической крови использовали моноклональные антитела к молекулам CD3, CD4, CD8, CD22, CD25. Оценивали звено неспецифической резистентности. Определяли фагоцитарную активность нейтрофилов [9]. Для оценки кислородзависимых механизмов бактерицидности нейтрофилов использовали тест восстановления НСТ, НСТ-резерв (НСТР), индекс активации нейтрофилов [14].

Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов (критерий Манна—Уитни с поправкой Йейтса и критерий Данна) [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При добавлении мексидола в инкубационную смесь повышались резервные возможности клеток моноцитарно-макрофагальной системы (фагоцитарный резерв — на 20%, фагоцитарное число резерва — на 31% ($\alpha < 0.001$), НСТР — на 16% ($\alpha < 0.05$) и резерв индекса активации нейтрофилов — на 23.2% ($\alpha < 0.01$; табл. 1). При использовании мексидола в концентрации, равной 2 мкл на 1 мл инкубационной смеси, увеличивалось количество CD4⁺-клеток на 10.1% ($\alpha < 0.05$), число CD8⁺-клеток сокращалось на 35%,

Таблица 1. Влияние препарата "Мексидол" в дозе 250 мг на иммунокомпетентные клетки крови здоровых доноров и больных ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые доноры		Больные ХОБЛ	
	без мексидола	с мексидолом	без мексидола	с мексидолом
ФР	0.900±0.001	1.26±0.02*	0.890±0.002	1.12±0.04***
ФЧ	2.79±0.03	4.23±0.06**	2.09±0.06	3.59±0.07*
ФЧР	0.670±0.002	1.06±0.01**	0.990±0.001	1.300±0.005***
НСТР	0.930±0.008	1.26±0.05*	1.01±0.03	1.31±0.02**
ИАНР	0.940±0.003	1.27±0.03*	0.960±0.006	1.25±0.01**

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ФР — фагоцитарный резерв, ФЧ — фагоцитарное число, ФЧР — фагоцитарное число резерва, ИАНР — резерв индекса активации нейтрофилов.

Здесь и в табл. 2: *** $a < 0.001$; ** $a < 0.01$; * $a < 0.05$ по сравнению со здоровыми донорами без мексидола (поправка Иейтса), *** $a < 0.001$, ** $a < 0.01$, * $a < 0.05$ по сравнению с больными ХОБЛ без мексидола (критерий Данна).

CD25 — на 19%, HLA-DR — на 22% ($\alpha < 0.05$), а также увеличивались резервные возможности клеток моноцитарно-макрофагальной системы (фагоцитарный резерв — на 20%, фагоцитарное число — на 11.6% ($\alpha < 0.001$; табл. 2).

Таким образом, доза мексидола *in vitro*, равная 250 мг, оказывает влияние только на клетки моноцитарно-макрофагальной системы (повышает их резервные возможности, делает более физиологичными в условиях антигенной нагрузки). Препарат в дозе 500 мг влияет не только на клетки звена неспецифической резистентности, но и оказывает иммуномодулирующее действие на клеточное звено иммунной системы. В этой концентрации мексидол снижает супрессию иммунного ответа за счет уменьшения числа CD8⁺-клеток, что приводит к нормализации иммунорегуляторный индекс (показатель CD4/CD8 до введения в пробирку мексидола равен 1.2, после — 1.7, $a < 0.001$), сокращает антигенную нагрузку на организм больного, снижая уровень

содержания CD25 и HLA-DR, что важно для пациентов, имеющих сопутствующие аллергические заболевания.

Результаты проведенного нами исследования *in vitro* доказали, что препарат в дозе 500 мг может оказывать влияние на клеточное и моноцитарно-макрофагальное звено иммунной системы.

Установлено, что главными мишенями действия мексидола *in vivo* являются Т-клетки и клетки моноцитарно-макрофагального ряда, в которых препарат усиливает функциональную активность и резервные возможности. За счет повышения функциональной активности и бактерицидности антигенпредставляющих клеток он активирует презентацию антигена и, соответственно, потенцирует действие всех клеток иммунной системы.

Динамика клинических симптомов у больных при комплексном использовании базисного лечения и иммунореабилитационного препарата проявлялась в улучшении общего самочувствия (71%), уменьшении интенсивности кашля (29%)

Таблица 2. Влияние препарата "Мексидол" в дозе 500 мг на иммунокомпетентные клетки крови здоровых доноров и больных ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые доноры		Больные ХОБЛ	
	без мексидола	с мексидолом	без мексидола	с мексидолом
CD4, %	28.5±0.2	32.7±0.4*	26.11±0.60	32.7±0.8*
CD8, %	25.0±0.1	20.70±0.07**	28.9±0.7	19.7±0.2***
CD4/CD8	1.14±0.03	1.60±0.01	0.90±0.01	1.70±0.03*
R к ИЛ-2, %	25.80±0.08	20.50±0.06*	26.90±0.02	23.40±0.03
HLA-DR, %	20.30±0.09	21.40±0.09	24.10±0.09	19.00±0.08*
ФР	0.90±0.02	0.97±0.04	0.800±0.009	1.19±0.01***
ФЧ	2.40±0.03	3.79±0.09	3.10±0.02	3.89±0.03***
ФЧР	1.300±0.001	1.60±0.02	0.99±0.06	0.98±0.02
НСТР	0.800±0.007	1.44±0.08**	1.01±0.02	1.29±0.01*
ИАНР	0.940±0.004	1.25±0.05*	0.890±0.006	1.25±0.02*

и повышении толерантности к физической нагрузке (21,9%), регрессии астеновегетативного синдрома (61,3%).

У больных, получавших мексидол, отмечалось достоверное повышение уровня лейкоцитов (на 14.1%, $p<0.02$) и показателей клеточного звена иммунной системы: зрелых Т-лимфоцитов (CD3 на 10.1%, $p<0.05$), Т-хелперов (CD4 на 13.9%, $p<0.05$) и снижение Т-клеток с супрессорной активностью (CD8 на 35.5%, $p<0.05$; табл. 3).

Мексидол способствовал сокращению числа клеток с рецепторами к CD25 (рецептор к ИЛ-2) и HLA-DR. Уменьшение этих показателей свидетельствует о снижении антигенной нагрузки на организм пациента. Постоянная персистенция инфекта при хроническом брон-

хите приводит к утяжелению хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе и к расширению спектра сенсibilизации к бактериальным и грибковым аллергенам. Отмечено иммуномодулирующее влияние мексидола на моноцитарно-макрофагальное звено у пациентов с ХОБЛ (достоверно увеличился резерв нейтрофилов). При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов достоверных различий до и после лечения мексидолом выявлено не было. Отмечено увеличение резерва НСТ на 67% ($p<0.05$) и индекса активации нейтрофилов на 33% ($p<0.05$) у пациентов с генерализованной необратимой обструкцией после приема мексидола, что указывает на повышение резервных метаболических возможностей ней-

Таблица 3. Изменение показателей иммунного статуса у больных ХОБЛ под действием препарата "Мексидол" ($M\pm m$)

Показатель		Контрольная группа ($n=20$)	Основная группа ($n=18$)
Лейкоциты, г/л	до лечения	5.7±0.4	5.8±0.3
	после лечения	5.6±0.2	6.7±0.4**
CD3, %	до лечения	32.4±1.8	31.18±2.08
	после лечения	27.68±1.60***	34.25±2.01
CD4, %	до лечения	31.1±1.3	28.81±1.90
	после лечения	30.70±1.26	32.83±1.60**
CD8, %	до лечения	24.8±1.4	26.80±1.07
	после лечения	31.06±1.42***	17.3±0.7*
CD3/CD4	до лечения	1.3±0.2	1.10±0.09
	после лечения	0.90±0.01***	1.90±0.05***
Фагоцитоз, %	до лечения	58.60±1.02	60.61±3.50
	после лечения	55.59±1.06	60.92±3.00
ФР	до лечения	1.02±0.01	1.01±0.03
	после лечения	1.04±0.02	1.800±0.025***
ФЧ	до лечения	3.41±0.30	3.21±0.21
	после лечения	3.67±0.20	4.51±0.21***
НСТ, %	до лечения	15.6±1.2	16.4±3.6
	после лечения	14.5±1.6	14.1±1.3
НСТР	до лечения	1.2±0.1	1.32±0.17
	после лечения	1.15±0.16***	2.21±0.60**
ИАН, %	до лечения	0.26±0.03	0.27±0.05
	после лечения	0.27±0.04	0.27±0.07
ИАНР	до лечения	1.01±0.11	1.32±0.20
	после лечения	0.75±0.07***	1.96±0.31**
CD25, % (R к ИЛ-2)	до лечения	14.3±2.4	19.2±2.7
	после лечения	15.1±1.9	11.2±1.3*
HLA-DR, %	до лечения	16.5±1.3	17.50±2.03
	после лечения	18.9±0.9***	13.2±1.2*

Примечание. * $p<0.01$, ** $p<0.02$, *** $p<0.05$ по сравнению с показателем до лечения.

трофильных гранулоцитов и усиление микробоцидной активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы. При применении мексидола количество CD3⁺-клеток увеличилось у 49.5% пациентов, CD4⁺ достигло уровня нормы у 27.8%, CD8⁺ нормализовалось у 69.2%, CD25⁺ достоверно снизилось до уровня нормы у 67.8%, HLA-DR⁺ достоверно снижалось до уровня нормы у 50%, наблюдалось увеличение резерва нейтрофильных гранулоцитов фагоцитарного резерва у 61.1%, фагоцитарное число увеличилось у 48.3% пациентов.

Таким образом, мексидол можно применять при нарушениях иммунорезистентности у больных ХОБЛ. Препарат оказывает иммуномодулирующее действие на основные звенья иммунной системы, способствует улучшению элиминации бактериальных агентов, повышению функциональной активности и бактерицидности антигенпредставляющих клеток. Мексидол достоверно повышает содержание лейкоцитов, улучшает показатели клеточного звена иммунной системы, снижает уровень содержания Т-клеток с супрессорной активностью, повышает резервные метаболические возможности нейтрофильных гранулоцитов и усиливает бактерицидную активность клеток моноцитарно-макрофагальной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляя О.Л., Байдер Л.М., Куроптева З.В., Фомина И.Г. // Клин. мед. 2005. № 10. С. 57-60.
2. Борисова А.М., Артёмова О.П., Заболотникова О.Д. // Иммунология. 1996. № 5. С. 61-67.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1998.
4. Гусейнов Х.Ю. // Пробл. туберкулеза. 2000. № 5. С. 54-56.
5. Калинина Е.П., Журавская Н.С., Цыпкина Г.И., Козявина Н.В. // Клин. мед. 2003. № 3. С. 43-46.
6. Калинина Т.С., Воронина Т.А., Петрянина Е.В. // Экспер. и клин. фармакол. 2005. Т. 68, № 5. С. 7-10.
7. Кокосов А.Н. // Тер. архив. 2000. № 3. С. 75-77.
8. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М., 2003.
9. Маянский Д.Н., Шербаков В.И., Макарова О.П. Комплексная оценка функции фагоцитов при воспалительных заболеваниях. Методические рекомендации. Новосибирск, 1988.
10. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. М., 1998.
11. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М., 2002. С. 287-289.
12. Стефани Д.В., Косенкова Т.В., Муху И.Я. // I съезд иммунологов России. Тезисы докладов. Новосибирск, 1992. С. 456-457.
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунология. 2000. № 5. С. 4-7.
14. Шмелев Е.В., Бумагина Г.К., Митеров П.П. // Лаб. дело. 1979. № 9. С. 13-15.