

А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов, А. В. Никитин

ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ ИММУНОКОРРЕКТОРОВ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Воронежский медицинский институт им. Н. Н. Бурденко,
Институт иммунологии МЗ РФ, Москва

Примерно около двадцати лет назад был обнаружен так называемый «четвертый фактор болезни» — приобретенные или вторичные иммунодефициты. Оказалось, что они столь часты и значимы в развитии патологических процессов, что иногда одно их устранение приводит к достижению ремиссии и выздоровлению. При неспецифических воспалительных заболеваниях легких нарушения иммунной системы обнаруживаются закономерно [18, 19]. Часто под влиянием традиционного лечения они усугубляются, что создает выгодные условия для проявления патогенности, агрессивности и токсигенности возбудителя заболевания. И не только для него, но и для других патогенных, условно-патогенных бактерий, грибов и иных микроорганизмов, которые всегда находятся в организме больного, в его окружении и дополнительно инфицируют его. Так возникают осложнения, рецидивы, обострения и наступает хронизация основного заболевания.

Нередко смена причинного возбудителя остается незамеченной лечащим врачом, в результате применяются неэффективные антибактериальные препараты, и острая пневмония переходит в затяжную, последняя — в хроническую, следствием которой могут быть бронхиальная астма и абсцессы легких. Учитывая изложенное, больным с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких показано назначение иммунокорректирующих средств. Однако, как показала практика истекшего времени, эти препараты должны дополнять традиционную терапию и крайне редко применяться самостоятельно. Следует также хорошо знать иммуотропность общепринятых лечебных воздействий, которая может быть весьма значительной, и основные принципы проведения иммунокоррекции. Последние включают: выявление иммунологических расстройств и степени их выраженности, знания об иммуотропности традиционных неиммунологических лекарственных средств, основных мишеней иммунокорректоров, определение отвечаемости на них организма больного, показания для использования моно-, комбинированной и альтернативной иммунокорректирующей терапии, немедикаментозной иммуномодуляции, нетрадиционных методов введения иммуотропных препаратов. Об этом речь пойдет дальше.

Выявление иммунологических расстройств и степени их выраженности

Для выявления иммунологических расстройств необходимо охарактеризовать иммунологический статус (иммунологический профиль, иммунологическую реактивность) — состояние иммунной системы у данного больного, в данное время [13]. Статус оценивается количеством и активностью лимфоидных и фагоцитарных клеток, находящихся в циркуляции, концентрацией иммуноглобулинов, состоянием системы комплемента, факторами неспецифической антиинфекционной резистентности, интерлейкинами, киллерными клетками и другими показателями.

Соответственно слагаемыми иммунологического статуса являются Т- и В-клетки с их популяциями и субпопуляциями, иммуноглобулины, неспецифические факторы защиты, включая фагоциты, натуральные киллеры, медиаторы.

Для их оценки применяют любые доступные методические подходы. Ранее широко использовали реакции розеткообразования, выявляющие экспрессию рецепторов, характерных для разных видов лимфоцитов: для Т-клеток — рецепторы к эритроцитам барана (Е-РОК), для В-клеток — к эритроцитам мышей (М-РОК) и т. д. Сейчас для идентификации тех или иных клеток используют моноклональные антитела. Есть и функциональные показатели: оценка концентрации иммунных глобулинов разных классов в сыворотке крови, в молоке, в секретах желудочно-кишечного тракта, бронхов, исследование способности лимфоцитов отвечать на различные митогены и антигены повышением пролиферативной активности (РБТЛ) и другие реакции.

Понятно, что ультрасовременные методы более точно выявляют характер иммунологических расстройств. Однако отказываться от давно применявшихся способов пока не следует, потому что они общедоступны и довольно полно выявляют нарушения иммунологического статуса. Мы, например, обследовав более 2,5 тысячи больных 17 нозоформами, установили, что наиболее вероятным свидетелем (маркером) иммунодефицитов является снижение количества Т-клеток (Е-РОК). Этот показатель можно использовать для экстренной и предварительной диагностики

Сводные данные основных и непрофильных эффектов лекарственных препаратов

Препараты	Эффекты	
	Основные	Непрофильные
Антибиотики	Бактериостатический, бактерицидный	Иммунодепрессивный
Неомицин Окситетрациклин Тетрациклин Олеандомицин Синтомицин Стрептомицин Пенициллин Левомецетин Эритромицин Амфотерицин В Леворин		
Производные нитрофуранов	Бактерицидный, бактериостатический	Иммуностимулирующий
Фурацилин Фурагин Фуразолидон		
Антисептические	Бактерицидный, бактериостатический	Иммунодепрессивный
Хлорофиллипт Лизоцим		
Антипаразитарные	Антипаразитарный	Иммуностимулирующий
Диуцифон Трихопол Левамизол		
Кортикостероиды	Противовоспалительный, иммунодепрессивный	Угнетение естественной резистентности, стероидный диабет, стероидные язвы желудка, остеопороз, психозы
Гидрокортизон Метипред		
Плазмозамещающие растворы	Замещение плазмы	Иммунодепрессивный
Гемодез Реополиглюкин Желатиноль		
Наркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные	Обезболивающий	Иммуностимулирующий
Амидопирин Бутадион Индометацин Салицилаты Реопирин		
Антигистаминные	Антигистаминный	Интерферогенный Иммуностимулирующий
Димедрол Супрастин Пипольфен		
Бактериальные	Устранение дисбактериоза	Иммунодепрессивный
Колибактерин Бифидумбактерин Бификол		

иммунологической недостаточности [4, 6].

Однако установление тем или иным методом наличия иммунодефицита еще не является основанием для назначения иммуномодуляторов. Не-

обходимо определить его выраженность или степень. Для этого разработана следующая формула [7]:

$$\left(\frac{\text{Показатель больного}}{\text{Тот же средний показатель здоровых лиц аналогичного возраста}} - 1 \right) \times 100 \%$$

Если полученная величина имеет знак минус (—) — налицо иммунологическая недостаточность, если плюс (+) — активизация конкретного звена иммунитета. Соответственно различаются три степени иммунологических расстройств: I — рассчитанный показатель лежит в пределах от 1 до 33 %, II — 34—66 %, III — 67 % и больше.

Для оценки выраженности иммунологических расстройств можно воспользоваться методом Б. В. Пинегина и др. Они рекомендуют выявлять первичные группы риска, когда величина иммунологического показателя у больного отличается от нормального в 1,5—2 стандартных отклонения или выделять группу повышенного риска — отличается более чем в 2 стандартных отклонения.

Иммуотропные свойства традиционных лекарственных препаратов

Распространенное мнение, что большинство традиционных лекарственных препаратов не оказывает на иммунную систему никакого действия, представляется ошибочным и устаревшим. На самом деле множество медикаментов либо стимулируют, либо подавляют иммунологические реакции [14]. И то и другое изменение функционирования иммунной системы в результате медикаментозных вмешательств в течение длительного времени заслуживает внимания иммунолога и подлежит коррекции, поскольку провоцирует развитие патологических процессов или усугубляет уже имеющиеся. С другой стороны, иногда одно целенаправленное сочетание традиционных лекарственных препаратов с учетом их иммуотропности способно устранять иммунологические расстройства у больных. В табл. 1 приведена информация, объединяющая основные и так называемые непрофильные, в основном иммуотропные, свойства распространенных лекарственных препаратов. Указанная информация должна расширить спектр показаний и противопоказаний для медикаментозной терапии различных заболеваний.

В табл. 2 представлены основные мишени иммуномодуляторов, широко применяемых в СССР.

Как видно из таблицы, спектр действия большинства иммунокорректоров чрезвычайно широк. Даже такие, казалось бы, специфические препараты тимуса, как тималин, Т-активин, тимоптин, действуют не только на Т-, но и на В-звено иммунитета, а известные стимуляторы гуморального иммунитета — липополисахариды влияют на Т-клетки.

Таким образом, нуклеинат натрия, препараты тимуса, липополисахариды, левамизол, диуцифон и полиэлектролиты (гемодез) в принципе могут применяться при любых формах вторичной имму-

нологической недостаточности, обусловленной Т-, В- и фагоцитарной системами иммунитета или их сочетаниями (в табл. 2 выделены жирным шрифтом). Лишь у зиксорина, катергена и некоторых других наблюдается выраженная селективность действия. Впрочем, это может быть связано с недостаточностью их изучения [2, 5, 9, 15].

Несмотря на указанное, определенная избирательность стимуляции у препаратов все же имеется и должна учитываться. Из 13 цитированных модуляторов девять реализуют свою активность при оральном применении, большинство из них являются малотоксичными или вовсе нетоксичными.

Определение степени ответа больных на иммунокорректоры

Подобное исследование громоздкое, дорогостоящее проводится для того, чтобы упростить задачу практического врача при выборе оптимального иммуномодулирующего средства для данного пациента. Для его реализации требуется большое количество больных с различными заболеваниями, с учетом групп крови, значительное количество иммунокорректоров. Производится оно в крупных клинических центрах или иных комплексах однократно, на ряд лет вперед и повторяется лишь после появления новых препаратов. Именно это и только это позволяет отобрать целенаправленные иммунокорректоры конкретно для каждой нозологии и не производить назначения «вслепую» с неизбежным риском безуспешного лечения, возможного осложнения или ошибочной выработки активного препарата.

Реализуются три этапа относящихся сюда анализов. Первые два осуществляются в центрах, третий — непосредственно лечащим врачом.

На первом этапе отбирается ряд групп однозначных больных по 15—25 человек в каждой, получающих одинаковую базовую терапию (контроль) в комплексе с каждым испытуемым модулятором в отдельности и без него.

Представляется целесообразным оценивать эффективность иммунокорригирующей терапии не только положительной динамикой иммунологических показателей, но и данными клинического и традиционного лабораторного обследования и измерять ее в баллах, условно приняв за 1 балл улучшение показателя у 75—100 % больных, 0,5 балла — нормализацию параметра у 50—74 % пациентов, за 0 баллов — у 0—49 %.

На основании проведенного исследования отбирают лучшие препараты и исключают из лечебной практики неэффективные или противопоказанные. Для иллюстрации приводятся результаты сравнения эффективности левамизола, гемодеза и нуклеината натрия у больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких, имеющих II степень иммунодефицитности.

Точки приложения и альтернативные эффекты иммуномодуляторов

Препараты	Стволовые клетки	В-клетки	Т-клетки	Фагоциты	К-и НК-клетки	КИП	ИГ	Кооперация	Метаболизм	Путь введения	Побочные реакции
Нуклеинат натрия	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Внутрь	Нет
Препараты тимуса	—	+	+	+	+	—	+	+	+	Парентеральный	Мало выражены
Липополисахариды	—	+	+	+	+	+	+	+	+	Парентеральный	Выражены
Левамизол	—	+	+	+	+	—	+	—	+	Внутрь	Выражены
Диуцифон	—	+	+	+	+	—	+	—	+	Внутрь	Мало выражены
Полиэлектродолиты	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Парентеральный	Выражены
Оротат калия	—	—	+	+	—	—	+	—	—	Внутрь	Мало выражены
Рибоксин	—	—	+	+	—	—	+	—	—	Внутрь	Мало выражены
Задитен	—	—	+	—	—	—	—	—	—	Внутрь	Мало выражены
Зиксорин	—	—	+	—	+	—	—	—	—	Внутрь	Мало выражены
Катерген	—	—	+	—	+	—	—	—	—	Внутрь	Мало выражены
Хлорофиллипт	—	+	—	—	—	—	+	—	—	Парентеральный	Мало выражены
Бактериальные препараты			+				+			Внутрь	Мало выражены

Примечание. КИП — клетки иммунологической памяти, ИГ — иммунные глобулины, (+) — эффект установлен, (—) — эффект не установлен или не изучен.

Установлено, что при данной патологии наиболее эффективно применение нуклеината натрия.

В принципе можно выбрать адекватный иммуномодулятор при дефицитах конкретных показателей. Для этого вычисляют коэффициент диагностической ценности (К_д) по формуле

$$K_d = \frac{2(\sigma_2^2 + \sigma_1^2)}{(M_2 - M_1)},$$

где M — среднее арифметическое значение показателей в опытной (M₂) и контрольной (M₁) группах, σ^2 — среднее квадратическое отклонение. Чем меньше величина К_д, тем в большей степени данный показатель после проведения коррекции приблизится к нормальным.

При дефиците количества Т-клеток наиболее эффективно назначение нуклеината натрия, менее — левамизола и гемодеза.

На втором этапе определяется отзывчивость пациентов, имеющих различные генетические маркеры, на отобранные на первом этапе препараты. Выяснено, что при наличии I группы крови наиболее эффективным оказался нуклеинат натрия, при II — левамизол, при III — гемодез.

На третьем этапе, как говорилось, оценивается индивидуальная чувствительность больных к модуляторам методом розеткообразования лимфоцитами после их обработки модулятором *in vitro* (нагрузочная проба). Для этого используется известная формула:

$$\frac{\text{Кол-во РОК после инкубации с модулятором}}{\text{Кол-во РОК после инкубации со средой 199}}$$

позволяющая вычислить индекс сдвига и выявить направленность действия препарата на клетки.

Использование вышеописанных методических подходов позволяет уменьшить число лиц, предназначенных для иммунокорректирующей терапии, сэкономить дефицитные реактивы и время, затрачиваемое лабораторной службой.

Для отбора оптимального иммунокорректора можно применить упрощенный метод. У пациентов определяют традиционным методом только абсолютное количество Т-клеток. В случае наличия у больного иммунологической недостаточности II—III степени по этому параметру назначаются иммуномодулирующие средства широкого спектра действия — нуклеинат натрия, препараты тимуса, продигозан, левамизол, гемодез, диуцифон. Какие бы по характеру иммунологические нарушения не встречались у больных, указанные иммуномодуляторы окажут свое позитивное действие.

Но все же желательно оценить иммунологический статус максимально полно, чтобы назначить наиболее активный препарат. При этом можно воспользоваться табл. 2, где приведены основные мишени иммунологических средств и табл. 3, в которой представлены иммунологические показания для назначения модуляторов.

Однако, кроме иммунологических, существуют еще и клинические показания для иммунокорректирующей терапии.

Нуклеинат натрия не имеет противопоказаний. Он может быть использован практически при всех

Иммунологические показатели для назначения иммунокорригирующих препаратов

Препараты	Маркерные иммунологические показатели
Нуклеинат натрия	Дефицит количества и функции Т-, В-клеток, фагоцитов, содержание иммунных глобулинов, подавление функции АЗКЦ
Тималин	Дефицит количества Т-клеток, положительная нагрузочная проба с тималином
Тактивин	Дефицит количества Т-клеток, снижение иммунорегуляторного индекса менее 1,5, положительная нагрузочная проба с тактивинном, снижение содержания сывороточного тимического фактора
Тимоптин	Снижение количества ОКТ 3 ⁺ , положительная проба с тимоптином
Продигиозан	Снижение антигенного ответа, уровня иммунных глобулинов, особенно подавление функции киллерных клеток, дефицит количества Т-клеток
Левамизол	Снижение количества Т-клеток, Т-супрессоров, подавление функции НК-клеток, Т-супрессоров
Гемодез	Дефицит количества Т- и В-клеток, дисбаланс иммунных глобулинов
Диуцифон	Дефицит количества Т-клеток и подавление функции К- и НК-клеток, Т-супрессоров
Оротат калия	Дефицит количества Т-клеток, ТФЧ- и ТФР-РОК
Рибоксин	Дефицит количества Т-клеток, ТФЧ- и ТФР-РОК
Задитен	Снижение функциональной активности Т-супрессоров
Зиксорин	Снижение функции НК-клеток и повышение активности Т-супрессоров
Катерген	Снижение функции НК-клеток
Хлорофиллипт	Снижение относительного количества общих лимфоцитов, Т-клеток и ТФР-РОК

формах вторичных иммунодефицитов как в остром, так и хроническом периоде, в стадии ремиссии или реконвалесценции при наличии сопутствующих аллергических, аутоиммунных осложнений или без них [4—6, 16].

Продигиозан можно назначать при переходе острого процесса в хронический с выраженными аутоиммунными реакциями, а также в тех случаях, когда общепринятая терапия оказалась безуспешной и у больных сохранились субфебрилитет, гипергидроз в ночное время, другие симптомы общего недомогания. Представляется, что иммуномодуляторы, включая липополисахаридные, следует назначать как можно раньше.

Поскольку у гемодеза иммуномодулирующие свойства сочетаются с дезинтоксикационными, его следует применять при тяжелом течении болезни. Примерно такие же показания и для применения зиксорина, который кроме того весьма эффективен и при аллергических состояниях. Задитен достаточно активен при назначении больным с бронхоспастическим синдромом и выраженным аллергическим воспалением.

В табл. 4 приводится сводка оптимальных доз и схем введения общепринятых иммуномодуляторов больным с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких и при других заболеваниях для устранения иммунодефицитных состояний [2, 6, 9, 10, 16].

Показания для назначения комбинированной иммунокорригирующей терапии

Под комбинированной иммунокорригирующей терапией понимают последовательное или одновременное применение нескольких модуляторов, обладающих различным механизмом действия, с целью устранения иммунологических расстройств.

Этапы проведения иммунологического скрининга изложены в предыдущем разделе [8].

Показаниями для комбинированного применения иммуномодуляторов являются следующие:

1. Хроническое течение (более трех месяцев) основного патологического процесса, его частые рецидивы, сопутствующие осложнения, вторичные заболевания.

2. Выраженный синдром интоксикации, нарушения обмена веществ, потеря белка почками или другими путями, глистная инвазия.

3. Безуспешная иммунокорригирующая терапия монопрепаратом в течение месяца.

4. Высокая степень иммунной недостаточности (III) или комбинированное поражение Т- и В-звеньев иммунитета, Т- и В-лимфоцитов и макрофагов, разнонаправленные расстройства иммунной системы — стимуляция одних и снижение других показателей от уровня нормы.

Основанием для выбора слагаемых комбинированной модуляции служат особенности нарушений иммунного статуса и комбинированного действия препарата.

У пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких при дефиците Т-, В-лимфоцитов и концентрации IgM целесообразно применять композицию нуклеината натрия с гемодезом и левамизолом. При недостаточности содержания IgA полезно сочетание нуклеината натрия с левамизолом, при дефиците IgG — нуклеината натрия с гемодезом. Если в силу каких-либо обстоятельств больному не показано назначение препаратов, обладающих максимальной активностью, можно воспользоваться средствами 2-го и 3-го уровня эффективности. В принципе их может быть и больше.

Обращает на себя внимание тот факт, что в подавляющем большинстве случаев наиболее ак-

Оптимальные схемы введения иммуномодуляторов больным

Препарат	Схема введения
Нуклеинат натрия	Внутрь по 0,8—1,5 г в сутки, 10—14—21 день подряд или по 0,8—1,5 г в сутки 3 дня подряд, 3—4 циклами с трехсуточным перерывом
Тималин	Внутримышечно по 5—10—20 мг ежедневно, 4—10 суток
Тактивин	Подкожно по 100 мкг в сутки, 5 дней подряд
Тимоптин	Подкожно по 100 мкг в сутки, интервал между инъекциями 4 дня, всего 5 вливаний
Тимоактивин	Сублингвально по 0,25 мг один раз в 4 дня, между 19—21 часами, 4 раза
Продигозан	Внутримышечно, начиная с 0,25 мл 0,005 % раствора с последующим увеличением дозы на 0,25 мл, на курс 4 инъекции, или по 50—100 мкг в сутки, 3—6 раз с интервалом в 4 дня, или по 0,1—0,2—0,4—0,8—1,0 мл, 4—5 инъекций с интервалом в 3—4 дня
Пирогенал	Внутримышечно, в начальной дозе 25—50 минимальных пирогенных доз, один раз в сутки, с последующим увеличением концентрации до 1000 таких доз
Левамизол	Внутрь по 2,5 мг/кг, 2 дня подряд с однодневным перерывом, продолжительность курса — 30 суток или по 100—150 мг в сутки, 3—4 дня подряд с последующим интервалом в 1—4 дня, суммарная курсовая доза от 900 до 1600 мг.
Диуцифон	Внутрь по 300 мг в сутки, 3—5—7 дней подряд или с интервалом между введением 1—2 дня, всего 3 курса или по 100 мг в день, интервал между приемом 1 сутки, продолжительность курса 2 недели
Гемодез	Внутривенно капельно по 200—400 мл с интервалом между вливаниями в 2—3 дня, на курс 5—8 инъекций
Задитен	Внутрь по 2 мг в сутки, продолжительность курса от 14 дней до 3 месяцев
Зиксорин	Внутрь по 300 мг в сутки, продолжительность курса 14 дней
Катерген	Внутрь по 500 мг 3 раза в сутки, продолжительность курса 14 дней
Пирацетам	Внутривенно капельно по 5 мл 20 % раствора, 10 дней подряд
Хлорофиллипт	Внутривенно капельно по 8—10 мл 0,25 % раствора на 150 мл изотонического раствора хлорида натрия 2 раза в сутки, продолжительность курса 10—15 дней
Рибоксин	Внутрь по 0,2 г 3 раза в день, продолжительность курса 30 суток
Оротат калия	Внутрь по 0,5 г 3 раза в день, продолжительность курса 30 суток
Бактериальные препараты	Внутрь по 5 доз, 2 раза в день, продолжительность курса 6—8 недель
Витамин Е	Внутрь в капсулах по 0,1 г 3 раза в день, продолжительность курса 10 дней

тивной оказывается комбинация модуляторов с нуклеинатом натрия. И это не удивительно. Широта эффектов, физиологичность действия позволяют считать нуклеинат натрия базовым препаратом комбинированной иммуномодуляции. В ряде случаев при сочетании иммуностропных средств происходит не простое суммирование различных их свойств, а взаимное усиление, замещение недостатков друг друга и устранение токсичности. Вместе с тем произвольные композиции корректоров недопустимы. Нужна оценка свойств комбинаций в модельных условиях, в наблюдениях на ограниченных контингентах больных.

Существуют и клинические обоснования для применения комбинированной иммунокорректирующей терапии. Пациентам с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких показана комбинация нуклеината натрия с левамизолом при средней тяжести процесса, с жалобами на кашель с мокротой до 50 г в сутки, субфебрильную температуру 37—37,5 °С, при ускорении СОЭ до 20—25 мм/час, при умеренной лейкопении, лимфопении, эозинофилии до 10—15 %, увеличении α_2 -глобулинов до 8—10 %, γ -глобулинов — до 18—20 %.

Сочетание нуклеината натрия и гемодеза применяется при среднем и тяжелом течении патологического процесса в легких, проявляющемся одышкой, отделением гнойной мокроты до 100—200 г в сутки, фебрильной температурой 38—39 °С,

головной болью, резкой общей слабостью, профузными потами, ознобом.

Композиция трех препаратов — нуклеината натрия, левамизола и гемодеза используется при тяжелом течении заболевания, как правило, после обострения хронического воспаления легких острыми вирусными инфекциями. Обычно это крупозная пневмония, обострение бронхоэктатической болезни, тяжелые приступы бронхиальной астмы. Ведущими симптомами здесь являются выраженная одышка, температура 38—39 °С в течение нескольких дней, головная боль, сильная слабость, снижение деятельности сердечно-сосудистой системы, гипотония, тахикардия, учащение дыхания до 24 в минуту и т. д.

При выборе модуляторов необходимо учитывать время реализации эффекта и соотносить его с состоянием больного. Так, после введения гемодеза коррекция иммунологической недостаточности обычно наступает наиболее быстро, уже через несколько дней, однако продолжительность сохранения эффекта небольшая. Нуклеинат натрия снижает иммунодефицит несколько позднее — через 5—7 суток, но на более продолжительный срок, левамизол действует через 10—14 суток. В случае одновременного применения препаратов сроки их действия совмещаются.

Комбинации иммунокорректоров в процессе лечения одного больного можно менять. Например, в остром периоде при бронхолегочной патоло-

гии назначают левамизол и гемодез. При переходе в фазу затяжного малосимптомного течения — сочетание нуклеината натрия и левамизола или нуклеината натрия и гемодеза. При развитии абсцедирующей пневмонии, при отягощении бронхоэктатической болезни, при обострении бронхиальной астмы необходимо применять нуклеинат натрия, левамизол и гемодез. После стабилизации процесса и наступления ремиссии пациентов следует долечивать монопрепаратом, лучше всего нуклеинатом натрия.

Показания для назначения альтернативной иммунокорригирующей терапии

Не только недостаточность, но и избыточная активизация отдельных звеньев иммунной системы нежелательна, поскольку может привести к развитию аутоиммунных заболеваний. Последние часто сопровождаются неспецифическими воспалениями легких. В таких случаях следует осторожно применять стимуляторы, чтобы не спровоцировать аутоагрессию и подумать о возможном назначении кортикостероидов или цитостатиков. Однако иммунодепрессоры обладают выраженными побочными эффектами. Они обуславливают лейко- и лимфопению, тормозят захват и распознавание антигенов, провоцируют злокачественные новообразования, индуцируют гормонозависимость, часто переводят стимулированные показатели в иммунодефицитные, срывая адаптацию и т. д. В этих случаях целесообразно назначение альтернативной терапии: иммунодепрессоров и иммуномодуляторов.

Иммунологическими показаниями для применения указанного воздействия являются стимуляция II—III степени одновременно 3—4 показателей иммунологического статуса, высокие титры аутоантител против антигенов внутренних органов, наличие аутоиммунных заболеваний.

Оптимальными кандидатами на комбинацию с кортикостероидами могут быть гемодез, левамизол, нуклеинат натрия. С помощью модуляторов удавалось снизить суточную дозу гормонов до 5 мг/сут без потери полезного эффекта.

Нам представляется, что альтернативной иммунокорригирующей терапии принадлежит большое будущее. Однако произвольное сочетание препаратов, без должного их экспериментально-клинического обоснования недопустимо.

Показания для назначения немедикаментозной иммунокорригирующей терапии*

В ряде случаев у больных с инфекционно-аллергической и атопической бронхиальной астмой применяют экстренные способы лечения, поскольку

тяжелое состояние пациентов не оставляет возможностей для проведения иммунокоррекции, которая дает ощутимые, но отсроченные во времени результаты. В таких ситуациях эффективным методом лечения является проведение экстракорпоральной (вне организма) обработки крови ультрафиолетом с барбитацией кислородом и озоном, а также использование лечебного плазмафереза.

Показаниями для такого рода воздействия являются: наличие у пациентов астматического статуса, резистентности к медикаментозной терапии с сопутствующей лекарственной непереносимостью, тяжелый токсикоз, бактериальная агрессия и другие состояния.

Методически ультрафиолетовое облучение аутокрови с барбитацией кислородом и озоном осуществляется лампой типа ДРБ-8 в течение 10 минут из расчета 1,5—2 мл крови на кг массы больного. Лечебный плазмаферез проводится по непрерывной методике на ПФ-05, а также дискретно на ЦПР 5—01. За курс лечения, состоящий из 3—5 процедур, удаляется 1—1,5 СЦП. Повторные курсы производятся через 2—6 месяцев, что является достаточным для достижения лечебного эффекта.

Плазмокорректоры (из декстранов — преимущественно гемодез с его иммунокорригирующим эффектом) вводятся в соответствии с объемом удаляемой плазмы. Клиницисты четко и совершенно сознательно отказываются от применения донорской плазмы, несмотря на ее известное иммуностимулирующее действие, расценивая ее введение как мощную аллергическую агрессию. При использовании же указанных выше методик осложнений не наблюдалось.

Комплексное лечение бронхиальной астмы с применением немедикаментозных методов является альтернативным средством для урежения или прекращения приступов удушья, повышения чувствительности к бронхолитикам, снижения или отмены гормональных препаратов, удлинения сроков ремиссии. Достижимый эффект обусловлен иммунокорригирующим действием экстракорпоральной обработки крови, нормализацией гемостаза и улучшением микроциркуляции; он продолжается от 3—4 месяцев до 2 лет.

Нетрадиционные методы введения иммунокорректоров

Широкое применение иммуотропных препаратов сдерживается ограниченностью выбора, дефицитом активных средств, в ряде случаев значительной дороговизной, а если говорить о кортикостероидах — их выраженными побочными действиями. Одним из путей преодоления этих недостатков является использование нетрадиционных методов введения иммунокорректоров, обуславливающее существенное снижение доз, укорочение курса лечения, пролонгирование действия,

* Разработаны Л. С. Свекло и А. С. Куно

а в ряде случаев и снижение нежелательных эффектов. Показаниями для такого рода воздействия является наличие иммунологической недостаточности, хронизация патологического процесса и т. д., о чем уже шла речь выше. Рекомендуются эндобронхиальное, аэрозольное, эндолимфатическое введение нуклеината натрия, лимфотропное вливание кортикостероидов, поэтапная подача антибиотиков и глюкокортикостероидов.

Для эндобронхиального введения нуклеината натрия используются два метода: жестким бронхоскопом Фриделя при лечебно-диагностических бронхоскопиях и с помощью гортанного шприца после анестезии надгортанника 1 % дикаином. Модулятор вводят по 10 мл 2 % стерильного раствора непосредственно в пораженный сегмент легкого от 8 до 12 раз. Эффективность иммунокоррекции является достаточно высокой, не только не уступающей, но превышающей традиционный метод введения препарата. Курсовая доза нуклеината натрия (2 г) в данном случае оказывается уменьшенной в 10—15 раз от традиционной.

Т. В. Блинова и др. [1] рекомендуют вливать нуклеинат натрия по 5 мл 4 % или 10 мл 2 % стерильного раствора больным с различными формами хронического бронхита и бронхоэктазами. Иммуномодулятор вводится через назотрахеальный катетер или через микротрахеостому, всего 5 раз, после тщательной санации бронхов изотоническим раствором хлорида натрия и дополнительной анестезии бронхиального дерева раствором лидокаина. Суммарная концентрация препарата составляет 1 г.

Аэрозольное введение нуклеината натрия осуществляла Е. С. Жигульская [3] больным с обострением хронического бронхита. Она с успехом вводила препарат в легкие в виде мелкодисперсного аэрозоля по 0,8 г в сутки в течение 10 дней подряд. Курсовая доза модулятора в данном случае составила 8 г, эффективность вливания выразилась в успешной коррекции иммунологических расстройств, стимуляции местного иммунитета в легких, усилении регенерации поврежденной слизистой в бронхах, нормализации расстройств биохимических показателей, достижении быстрого излечения и существенного сокращения периода госпитализации больных в стационаре.

Инициатором эндолимфатического введения нуклеината натрия явилась Е. И. Цаплина [17]. Тяжелобольным с острыми абсцессами легкого одновременно с антибактериальными препаратами она вливала нуклеинат натрия непосредственно в лимфу, используя метод Р. Т. Панченко. Эндолимфатическую иммуно- и антибиотикотерапию осуществляли путем микрохирургической катетеризации периферического лимфатического сосуда на стопе с последующей внутрилимфатической инфузией антибиотика и иммуномодулятора в следующих дозах: гентамицин по 0,08 г, клафоран по 1,0 г, ампициллин по 0,5 г

в сутки, нуклеинат натрия в виде 2—3 % раствора в объеме 7—10 мл в сутки в течение 6—7 дней подряд. Суммарно на курс до 1,5—3,0 г модулятора.

М. И. Орнер [12] обосновывает высокую эффективность введения 5 мл 6 % раствора нуклеината натрия непосредственно в полость абсцесса легкого через микродренаж по Мональди. Побочных реакций и осложнений со стороны легкого автор не наблюдал. В результате продолжительность пребывания больных в стационаре сократилась в среднем на 6 суток, рентгенологически полости в легких в конце лечения не определялись.

Лимфотропное введение кортикостероидов провели А. В. Никитин и др. [11]. Больному на бедро накладывают манжетку при давлении 40 мм рт. ст. на 3 часа для создания в конечности перераспределения движения тканевой жидкости в сторону микроциркуляторного русла. Метипред вводят в заднюю группу мышц при наложенной на бедро манжетке инъектором ИСИ-1, обеспечивающим лучшую биодоступность препарата в лимфатическую систему. Количество инъекций и дозы вводимых кортикостероидов подбираются в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы. Для метипреда оптимальны 5—8 вливаний по 20—40 мг через 1—2 дня.

Кроме глюкокортикостероидов, рекомендуется внутривенное введение 2—4 % раствора эуфиллина (по 10 мл) 1—2 раза в день, тавегил в инъекциях по 1 мг 3 раза в день, 1,5 % раствор этимизола — по 3 мл внутримышечно 2 раза в течение 10 дней, 5 % ретаболил — по 1 мл внутримышечно 3 раза каждые 5—7 дней. Назначают отхаркивающие препараты, 5 % раствор аскорбиновой кислоты внутривенно 5—10 дней, индуктотермию на область надпочечников 10 дней подряд.

Проведение лимфотропной терапии глюкокортикостероидами больным стероидозависимой бронхиальной астмой позволяет снизить необходимую для поддержания ремиссии дозу их в 2—2,5 раза, что позволяет корригировать иммуносупрессивные и другие побочные эффекты этих препаратов.

Весьма эффективным оказалось поэтапное внутрилегочное введение антибиотиков и глюкокортикостероидов. Количество инъекций, дозы вводимых антибиотиков и глюкокортикостероидов назначают с учетом тяжести течения и изменения клинико-лабораторных, биохимических и рентгенологических показателей.

Введение пациентам антибиотиков и глюкокортикостероидов проводят следующим образом. Лекарственные вещества назначаются в смеси с 20 % поливинилпирролидоном в объеме 1 мл в соотношении: 2 части антибиотика или глюкокортикостероида и 1 часть поливинилпирролидона поэтапно. Вначале околоплеврально игольно-струйным инъектором под давлением 80—100 кгс/см² без нарушения целостности плевры. Затем, не ме-

няя положения тела больного, ему осуществляют электрофорез смеси через неповрежденную плевру в легкое с помощью 5 % раствора димексида аппаратом «Поток». При этом одна из пластин располагается на месте игольно-струйного введения антибиотиков или глюкокортикостероидов, другая накладывается на грудную клетку соответственно зоне поражения. Электрофорез проводят в течение 20 минут силой тока в 0,05 мА/см² на общей площади пластин в 100 см².

Использование димексида связано с тем, что он обладает способностью проводить через кожные покровы и другие биологические мембраны лекарственные препараты.

При очаговой пневмонии поэтапно внутрилегочно вводят один из следующих антибиотиков: канамицин (0,25 г), гентамицин (40 мг), кефзол (0,25 мг), один-два раза в сутки, 2—10 дней, с учетом тяжести течения болезни и индивидуальной переносимости.

Страдающим стероидозависимой бронхиальной астмой поэтапно внутрилегочно инъецируют метипред-250 (для инъекций, фирмы «Орион Фармацевтика», Финляндия) раз в 1—2 дня по 20—40 мг. На курс лечения 5—8 введений глюкокортикостероидов.

Кроме этого больным острой пневмонией, получавшим лекарственные препараты поэтапно внутрилегочно, назначают комплексное лечение, включающее сульфаниламиды, десенсибилизирующие, отхаркивающие препараты.

Лицам со стероидозависимой бронхиальной астмой кроме кортикостероидов назначают комплексное лечение. Оно включает внутривенное введение 2,4 % раствора эуфиллина по 10 мл 1—2 раза в день, тавегила по 1 мг 3 раза в день, 1,5 % раствора этимизола внутримышечно 2 раза в течение 10 дней, 5 % раствора ретаболила по 1 мл внутримышечно трижды через 5—7 дней. Дают отхаркивающие препараты, вводят 5 % аскорбиновую кислоту внутривенно в течение 10 дней, проводят индуктотермию на область надпочечников в течение 10 дней.

У больных стероидозависимой бронхиальной астмой, получавших глюкокортикостероиды поэтапно внутрилегочно, к 10-му дню лечения показатели скорости движения воздуха, пневмотахометрии, ОФВ₁/ФЖЕЛ имеют достоверную положительную динамику, наблюдается достоверное снижение в сыворотке крови уровня МСМ, ЦИК. Выявляется прямая связь между снижением уровня МСМ и ЦИК в сыворотке крови и улучшением течения заболевания.

Суммарная доза антибиотиков или глюкокортикостероидов может быть снижена в 2—3 раза за счет местного их введения.

Необходимо помнить, что при этапной внутрилегочной аппликации антибиотиков и глюкокортикостероидов больным с бронхолегочной патологией могут быть осложнения: крапивница, гематома, а также болезненность после инъекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинова Т. В., Маховенко Л. В., Обоняков А. А. Влияние эндобронхиальной иммунокорректирующей терапии на показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных с различными формами хронического бронхита и бронхоэктазами // Клеточный иммунитет и патогенез заболеваний легких.— Л., 1988.— С. 156—163.
2. Григорьев П. Ч., Караулов А. В., Шульгин А. В. К вопросу о дифференцированном применении иммуностимуляторов у больных хронической пневмонией // Тер. арх.— 1989.— № 8.— С. 90—94.
3. Жигульская Е. С. Изменения клинко-иммунологических показателей у больных хроническим бронхитом под влиянием иммунокорректирующей терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Челябинск, 1990.
4. Земсков А. М., Провоторов В. М., Никитин А. В. Нуклеиновая кислота в терапии хронических воспалений легких, осложненных бронхиальной астмой // Антибиотики.— 1979.— № 11.— С. 853—855.
5. Земсков А. М. Некоторые механизмы действия адьювантов // Иммунология.— 1982.— № 9.— С. 6—13.
6. Земсков А. М., Провоторов В. М., Никитин А. В. Сравнительная эффективность некоторых иммуномодуляторов в терапии бронхолегочных заболеваний // Антибиотики.— 1984.— № 9.— С. 673—676.
7. Земсков А. М. Перспективные методы иммунологического статуса // Лаб. дело.— 1986.— № 9.— С. 543—546.
8. Земсков А. М., Земсков В. М., Провоторов В. М. Комбинированная коррекция иммунодефицита у больных хроническими болезнями органов дыхания нуклеином натрия, левамизолом, гемодезом // Тер. арх.— 1987.— № 3.— С. 105—108.
9. Кокосов А. Н., Надирханов В. Н. Лечение больных хроническим катаральным бронхитом ЛПС как путь коррекции вторичной иммунологической недостаточности // Там же.— 1983.— № 2.— С. 100—103.
10. Марциновский В. Ю., Сильвестров В. П., Караулов А. В. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническим обструктивным бронхитом, Иммуномоделирующая терапия // Там же.— № 12.— С. 61—64.
11. Никитин А. В., Сильвестров В. П., Ханин И. А. Лимфотропная и местная лекарственная терапия при инфекционно-воспалительных заболеваниях легких: Метод. рекомендации.— М., 1990.
12. Орнер М. И. Иммунологические проявления и их коррекция нуклеином натрия в комплексном лечении острой пневмонии и острых инфекционных деструкций легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Челябинск, 1989.
13. Петров Р. В., Хайтов Р. М., Манько В. М. Методические материалы по экспериментальному (фармакологическому) и клиническому испытанию иммуномоделирующего действия фармакологических средств.— М., 1984.
14. Петров Р. В., Манько В. М. Иммунодепрессоры.— М., 1972.
15. Сильвестров В. П., Константинова И. А., Королева Н. В. Иммунологический эффект и динамика показателей иммунологической реактивности у больных затяжной пневмонией при лечении левамизолом // Тер. арх.— 1981.— № 11.— С. 24—29.
16. Сильвестров В. П., Провоторов В. М., Земсков А. М. Влияние нуклеиновой кислоты на клинко-иммунологические показатели у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой // Там же.— № 1.— С. 115—117.
17. Цаплина Е. И. Эндолимфатическая иммунотерапия хирургической инфекции сочетанием иммуномодулятора и антибиотиков: Дис. ... канд. мед. наук.— Караганда, 1989.
18. Чучалин А. Г., Арион В. Я., Бабушкина В. А. Хронические неспецифические заболевания легких и пути их коррекции // Тер. арх.— 1984.— № 11.— С. 10—14.
19. Чучалин А. Г. Иммунокоррекция в пульмонологии.— М.: Медицина, 1989.