

ПРОБЛЕМА ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОТЕРАПІЇ ВТОРИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Олійник С. В., Кран О. С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Актуальність проблеми. Виникнення більшості захворювань організму людини, насамперед, пов'язано зі значним зниженням імунної системи, що представляє собою актуальну проблему охорони здоров'я у зв'язку з широким розповсюдженням інфекційних хвороб, щорічним ростом імунодефіциту (ІД) та глобальним негативним впливом на якість життя людей. Високі темпи життя, зростаючий рівень нервового напруження, збільшення забруднення навколишнього середовища промисловими відходами і отрутохімікатами, підвищення радіаційного фону, обмеження фізичного руху, зловживання медикаментозними засобами, алкоголем, тютюном та ін. є наслідком негативного впливу на здоров'я населення країни та соціальний розвиток суспільства в цілому.

На теперішній час для фармакотерапії ІД станів у більшості випадків застосовують препарати синтетичного походження, які проявляють значну кількість побічних ефектів. Альтернативною групою по відношенню до вище зазначених засобів є препарати, які виготовлені з натуральної сировини природного походження, зокрема продуктів бджільництва (ПБ) – перги та меду порошкоподібного (МП), що проявляють широкий спектр фармакологічної активності (протівірусної, антимікробної, протизапальної, антиоксидантної, репаративної, капіляррозміцнювальної, адаптогенної та ін.), є безпечними та нешкідливими для організму людини.

Вирішенням цієї проблеми займалися видатні вітчизняні вчені, в тому числі і провідні науковці НФаУ, а саме: проф. О. І. Тихонов, проф. Т. Г. Ярних, проф. Л. Г. Алмакаєва, проф. О. С. Шпичак, А. В. Ємельянов, Б. Т. Кудрик та ін.

У зв'язку з цим, створення природного імуномодулюючого препарату на основі перги та МП у формі капсул імуномодулюючої та антимікробної дії для профілактики та лікування ІД є актуальним завданням медицини та фармації.

Проблема імунотерапії становить інтерес для лікарів практично всіх спеціальностей у зв'язку з неухильним зростанням інфекційно-запальних захворювань, схильних до хронічного і рецидивного перебігу на фоні низької ефективності проведеної базової терапії, злякисних новоутворень, аутоімунних і алергічних захворювань, системних захворювань, вірусних інфекцій, які обумовлюють високий рівень захворюваності, смертності та інвалідності [1, 2, 3].

Крім соматичних та інфекційних захворювань, поширених серед людей, на організм людини негативно впливають соціальні (недостатнє і нераціональне харчування, житлові умови, професійні шкідливості), екологічні фактори, медичні заходи (оперативне втручання, стрес тощо), при яких в першу чергу страждає імунна система, виникають вторинні імунодефіцити [1, 4, 5].

Незважаючи на постійне удосконалення методів і тактики проведеної базової терапії хвороб і використання препаратів глибокого резерву із залученням

немедикаментозних методів впливу, ефективність лікування залишається на досить низькому рівні. Найчастіше причиною цих особливостей у розвитку, перебігу і результаті захворювань є наявність у хворих тих чи інших порушень з боку імунної системи.

Дослідження, проведені в останні роки в багатьох країнах світу, дозволили розробити і провадити в широку клінічну практику нові комплексні підходи до лікування та профілактики різних нозологічних форм захворювань з використанням імуноотропних препаратів спрямованої дії з урахуванням рівня і ступеня порушень в імунній системі.

Важливим аспектом у попередженні рецидивів і лікуванні захворювань, а також у профілактиці імунодефіцитів, є поєднання базової терапії з раціональною імунокорекцією. Зараз одним із актуальних завдань імунофармакологів є розробка нових препаратів, що поєднують в собі такі найважливіші характеристики як ефективність і безпека застосування.

Імунітет – захист організму від генетично чужорідних агентів екзогенного і ендогенного походження, спрямований на збереження і підтримку генетичного гомеостазу організму, його структурної, функціональної, біохімічної цілісності та антигенної індивідуальності [1, 6].

Імунітет є однією з найважливіших характеристик для всіх живих організмів, створених у процесі еволюції. Принцип роботи захисних механізмів полягає у розпізнаванні, переробці та елімінації чужорідних структур. Захист здійснюється за допомогою двох систем – неспецифічного (вродженого, природного) і специфічного (придбаного) імунітету. Ці дві системи являють собою дві стадії єдиного процесу захисту організму.

Неспецифічний імунітет виступає як перша лінія захисту і як заключна її стадія, а система набутого імунітету виконує проміжні функції специфічного розпізнавання і запам'ятовування чужорідного агента та підключення потужних засобів вродженого імунітету на заключному етапі процесу.

Система вродженого імунітету діє на основі запалення і фагоцитозу, також захисних білків (комплемент, інтерферони, фібронектин та ін.). Ця система реагує лише на корпускулярні агенти (мікроорганізми, чужорідні клітини тощо) і токсичні речовини, що руйнують клітини і тканини, вірніше, на корпускулярні продукти цієї руйнації.

Друга і найбільш складна система набутого імунітету ґрунтується на специфічних функціях лімфоцитів, клітин крові, які розпізнають чужорідні макромолекули і реагують на них або безпосередньо, або виробленням захисних білкових молекул (антитіл). Органи імунної системи ділять на первинні (центральні) і вторинні (периферичні). До первинних (центральных) належать виличкові залози і сумка Фабриціуса, виявлена лише у птахів. У людини роль сумки Фабриціуса виконує кістковий мозок, що постачає стовбурові клітини-попередники лімфоцитів. Обидва центральних органи імунної системи є місцями диференціювання популяцій лімфоцитів. Тимус постачає Т-лімфоцити (тимусзалежні лімфоцити), а в кістковому мозку утворюються В-лімфоцити [1, 2, 3, 7].

Набуті (вторинні) імунодефіцити зустрічаються набагато частіше за первинні. Зазвичай вторинні імунодефіцити розвиваються на фоні дії на організм несприятливих чинників довкілля або різних інфекцій. Як і у разі первинних імунодефіцитів при вторинних імунодефіцитах можуть порушуватися або окремі компоненти імунної системи, або вся система в цілому. Більшість вторинних імунодефіцитів (окрім імунодефіциту, викликаного ВІЛ-інфекцією) є оборотними і добре піддаються лікуванню. Нижче розглянемо детальніше значення різних несприятливих чинників у розвитку вторинних імунодефіцитів, а також принципи їх діагностики і лікування.

Як і первинні, так і вторинні імунодефіцити можуть бути обумовлені порушенням функції однієї з основних систем імунітету: гуморальної (В-системи), клітинної (Т-системи), системи фагоцитів, системи комплементу або декількох (комбіновані дефекти).

Набутий (вторинний) імунодефіцитний стан – це порушення імунної системи, що розвиваються в постнеонатальному періоді або у дорослих і не є результатом генетичних дефектів.

Таким чином, під терміном «*вторинний (набутий) імунодефіцит*» слід розуміти порушення імунітету, які виникають в результаті соматичних та інших хвороб, а також інших чинників і мають клінічні прояви [8, 9].

Набутий (вторинний) імунодефіцит – це клініко-імунологічний синдром:

а) що розвинувся на фоні раніше нормально функціонуючої імунної системи;

б) що характеризується стійким значним зниженням кількісних і функціональних показників специфічних і/або неспецифічних чинників імунорезистентності;

в) є зоною ризику розвитку хронічних інфекційних захворювань, аутоімунної патології, алергічних хвороб і пухлинних новоутворень.

З такого визначення поняття набутого (вторинного) імунодефіциту витікають такі його особливості.

1. Порушення в системі імунітету дійсно вторинні і з'являються на фоні раніше нормального здоров'я, як в клінічному, так і в імунолібораторному відношенні. Це можна з'ясувати у бесіді з хворим.

2. Порушення в імунній системі повинні носити стійкий і виражений характер. Це важлива умова, оскільки відомо, що показники імунної системи лабільні, рухливі, що дозволяє різним її ланкам взаємодоповнювати і «підстраховувати» один одного. Тому транзиторні, тимчасові зміни параметрів імунітету можуть бути обумовлені особливостями ситуативного реагування.

3. Порушення в імунній системі повинні носити не лише кількісний характер. Слід оцінювати також функцію тих або інших клітин. Відомі випадки, коли зниження кількості, наприклад НК-клітин, компенсувалося їх підвищеною функціональною активністю. Якщо ж зниження кількості тих або інших клітин імунної системи супроводжується одночасним порушенням їх функції – це, безумовно, найважливіша лабораторна ознака імунодефіциту.

4. Порушення в системі імунітету можуть зачіпати показники як специфічного (адаптивного) імунітету, так і неспецифічної резистентності, тобто природженого (природного) імунітету [12, 13, 14].

5. Порушення в системі імунітету характеризуються пригнічувальним ураженням одного з ланцюгів імунітету (клітинного, гуморального, комплементарного або фагоцитарного), інші зміни імунологічних показників носять вторинний, як правило, компенсаторний характер. Можливі комбіновані порушення імунітету.

6. Як правило, на прийом до лікаря потрапляє хворий, у якого вже є клінічні ознаки вторинного імунодефіциту, наприклад хронічна, резистентна до традиційної терапії, інфекційно-запальна патологія. У цьому випадку потрібне активне втручання клінічного імунолога. Проте, важливо націлити лікаря на те, що в деяких, у так званих практично здорових осіб, можуть бути виявлені імуно-лабораторні ознаки вторинного імунодефіциту, які супроводжуються лише непрямими клінічними ознаками, наприклад підвищеною втомою, яка ще не набула хронічного характеру. У цьому випадку краще говорити про транзиторні зміни в імунограмі, не підкріплені клінікою і які в багатьох випадках не вимагають призначення імуноотропних препаратів. Для уточнення ситуації такі хворі потребують повторного спостереження. У такому разі слід пам'ятати, що ця людина перебуває в зоні ризику розвитку тієї або іншої патології, пов'язаної з вторинним імунодефіцитом: інфекційної, аутоімунної, алергічної, онкологічної та ін. У той же час, приналежність до «зони ризику» – це ще, на щастя, оборотна ситуація, і такій людині можна допомогти шляхом проведення імунореабілітаційних заходів [3, 10, 11].

Серед вторинних імунодефіцитів виділені три форми:

- 1) набута;
- 2) індукована;
- 3) спонтанна.

Набутою формою вторинного імунодефіциту є синдром набутого імунодефіциту (СНІД), що розвивається в результаті ураження імунної системи вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Індукована форма вторинного імунодефіциту виникає в результаті конкретних причин, що викликали її появу: рентгенівське випромінювання, цитостатична терапія, застосування кортикостероїдів, травми і хірургічні втручання, а так само порушення імунітету, що розвиваються повторно відносно до основного захворювання (діабет, захворювання печінки, нирок, злоякісні новоутворення).

Спонтанна форма вторинного імунодефіциту характеризується відсутністю явної причини, що викликала порушення імунної реактивності. Клінічно вона проявляється у вигляді хронічних, часто рецидивних інфекційно-запальних процесів бронхо-легеневого апарату, додаткових пазух носа, уrogenітального і шлунково-кишкового тракту, очей, шкіри, м'яких тканин, викликаних опортуністичними (умовно-патогенними) мікроорганізмами. Тому хронічні, часто рецидивні, уповільнені, такі, що важко піддаються лікуванню тради-

ційними засобами, запальні процеси будь-якої локалізації у дорослих розглядаються як клінічні прояви вторинного імунодефіцитного стану. У кількісному відношенні спонтанна форма є домінуючою формою вторинного імунодефіциту.

Види імунодефіцитів (залежно від етіологічного чинника):

- уточнений (інфекційний, токсичний, метаболічний, фізичний, психогенний, посттравматичний, з указівкою конкретного діагнозу захворювання, що його викликало);
- не уточнений (криптогенний, або есенціальний, або ідіоматичний, або спонтанний – виставляється за відсутності будь-якого етіологічного чинника).

Види уточнених імунодефіцитів:

- інфекційний імунодефіцит формується в результаті дії інфекційного збудника, зокрема умовно-патогенного (вірусний, бактеріальний, протозойний, грибковий, гельмінтний);
- токсичний імунодефіцит розвивається за умов тривалого впливу екзо- і ендотоксинів, ксенобіотиків та ін. (екзогенний, медикаментозний, професійний, ендегенний, опіковий тощо);
- метаболічний імунодефіцит розвивається за умов тривалого порушення обміну речовин, зокрема порушення кислотно-лужної рівноваги (харчовий, обмінний, через дефіцит білків, порушення всмоктування тощо);
- фізичний імунодефіцит розвивається в результаті тривалої дії на організм людини іонізаційного і ультрафіолетового опромінення, дії високих частот і полів тощо;
- психогенний імунодефіцит розвивається за умов тривалої дії психоемоційного перенавантаження, стресів, захворювань ЦНС тощо;
- посттравматичний імунодефіцит (у т.ч. операційний) розвивається за умов важких великих травм, опіків, об'ємних і тривалих оперативних втручань, крововтрати, лімфореї тощо [1, 15].

Типи дефектів імунної системи:

- лімфоцитарний імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами Т-клітинної ланки імунної системи;
- гуморальний імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами В-клітинної ланки імунної системи, зокрема продукції імуноглобулінів;
- фагоцитарний імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами клітин (моноцити/макрофаги, гранулоцити) імунної системи, що фагоцитують;
- комплементарний імунодефіцит характеризується стійкими змінами рівня і активності компонентів комплементу;
- комбінований імунодефіцит характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами показників кількох (двох або більше) ланок імунної системи. Доцільно виділяти дефект імунної системи (наприклад, комбінований дефект з переважанням лімфоцитарного).

Класифікація вторинного імунодефіциту при клінічній формі:

- аутоімунна форма характеризується відповідними клінічними і лабораторними даними (гіпергамаглобулінемією, підвищеним рівнем ЦК тощо);
- алергічна форма (IgE-залежний, реагінний) характеризується відповідними клінічними (гіперчутливість шкіри і слизових оболонок в першу чергу дихальної системи і шлунково-кишкового тракту) і лабораторними даними (еозинофілія, підвищений рівень IGE тощо);
- імунопроліферативна форма характеризується формуванням пухлин в різних органах і системах з нагромадженням пухлинної маси лімфоїдно-моноцитарно-клітинного складу, збільшенням розмірів селезінки, мигдалин, аденоїдів, тимуса, пейєрових бляшок тощо;
- паранеопластична форма характеризується порушенням функціонування імунної системи в онкологічних хворих у результаті дії пухлини на організм і ураження імунної системи після використання протибластомних засобів (цитостатична терапія, опромінення тощо);
- нейрогенна форма (синдром хронічної втоми, нейроімунноендокринний синдром, імунодефіцит при психічних хворобах тощо);
- змішана форма – характеризується наявністю у хворого двох або більше форм; доцільно виділяти провідну форму (наприклад, змішана форма з переважанням аутоімунної) [5, 9].

Оскільки вторинні ІД проявляються інфекційними ускладненнями, то протимікробна терапія посідає ключове місце в їх лікуванні. Вибір препаратів залежить від виду мікрофлори і особливостей вторинного ІД. Проте часто потрібна комплексна терапія через наявність асоціацій мікроорганізмів.

Антимікробні засоби не лише зменшують дозу інфективних агентів, а також, руйнуючи їх, створюють «аутовакцини», що стимулюють систему імунітету. Протівірусні препарати, що перешкоджають реплікації вірусів, звільняють їх нуклеїнові кислоти для індукції інтерферонів, а капсидні білки для активізації антитілогенезу.

Антибактеріальні препарати, руйнуючи бактерії, звільняють структури, розпізнавані клітинами і гуморальними чинниками природженого імунітету: ліпополісахариди, пептидоглікани та інші, які активують імунітет, формування адаптивного імунітету. Особливо ефективні препарати, які не лише не пригнічують, але і самі стимулюють розвиток імунітету.

При вторинному ІД бактерійні інфекції часто рецидивують. Лікування включає основний курс і підтримувальну терапію. Використовуються принципи раціональної антибактеріальної терапії. Тривалість антибіотикотерапії перевищує в 2-3 рази період лікування звичайних хвороб. Застосовуються високі дози антибіотиків широкого спектру дії, їх комбінації, тривалі курси кожного препарату (до 10-14 днів при його ефективності). Купірування загострень бактерійних інфекцій досягається, як правило, послідовним проведенням 2-3 і більше курсів антибіотикотерапії, загальною тривалістю не менше 4-5 тижнів. Тривалість лікування одним препаратом складає від 10 до 21 дня [10, 11].

Таким чином, комбінуючи різні препарати (краще заздалегідь тестуючи їх *in vitro* з лейкоцитами хворого на предмет відновлення експресії рецепторів і

функціональної активності), можна складати схеми імунокоригувальної терапії для кожного конкретного випадку. Обов'язкова умова проведення імунореабілітації – імунологічний контроль за її ефектом. Виконуючи її, слід пам'ятати про терміни настання цього ефекту у кожного використовуваного препарату і не поспішати відмінити препарат, замінюючи його іншим, навіть якщо вони відносяться до однієї і тієї ж групи за імунологічною дією. Відновлення імунологічної компетентності організму – це тривалий процес, що вимагає вдумливого і обов'язково науково обґрунтованого підходу до питань терапії з урахуванням особливостей клінічних проявів нині і причинно-значимій патології.

У тих випадках, коли немає реальної можливості провести імунологічне обстеження хворого для ідентифікації імунного дефекту і підбору коригувальної терапії (наприклад, в умовах сільського регіону), можна рекомендувати до практичного використання терапевтичні комплекси реабілітації, застосовані на клінічних даних про хворого.

Загальними в комплексній реабілітації усіх видів вторинного ІД незалежно від клінічних проявів являється призначення повторних курсів вітамінізованих кисневих коктейлів, трав, що містять вітамінні комплекси і біоеlementи, таких як лист кропиви, плоди брусниці, шипшини, чорної смородини, лісової суниці, чорниці та ін. Практично усім дітям і більшості хворих показані імунологічні адаптогени: елеутерокок, аралія, женьшень, заманиха, лимонник, золотий корінь, лепеха, які можна призначити у вигляді настоїв і екстрактів. У цьому аспекті найбільш перспективними в плані природних біологічно активних речовин, необхідних для імунотерапії всіх вторинних імунодефіцитних станів організму є продукти бджільництва, особливу увагу з яких заслуговують перга та мед.

Висновки

1. Проведені дослідження підтверджують актуальність створення вітчизняного імуномодулятора на основі продуктів бджільництва – перги та меду порошкоподібного як нових діючих субстанцій та є підставою для подальшого наукового пошуку з розробки і впровадження в медичну та фармацевтичну практику оригінальних апітехнологічних препаратів.

2. Показано, що перга та мед порошкоподібний є перспективними субстанціями для профілактики імунодефіцитів, які в свою чергу призводять до частих гострих респіраторних захворювань.

Література

1. Вельтищев Ю. Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиатезы. М. : НИИ педиатрии и хирургии, 1996. 80 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. К. : Здоров'я, 2002. С. 79-95, 292-306.
3. Дранник Г. М., Гриневич Ю. Я., Дизик Г. М. Иммунотропные препараты. Київ : Здоров'я, 1994. 288 с.

4. Імуномодулюючий лікувально-профілактичний засіб: пат. 113644 України, № U201607589; заявл. 11.07.2016; опубл. 10.07.2017, Бюл. № 3. 4 с.
5. Кудрик Б. Т., Тихонов О. І., Башура О. Г. Вивчення вітчизняного фармацевтичного ринку імуномодельючих лікарських засобів. Фармац. Журн. 2015. № 5. С. 30-35.
6. Benefits from immunization during the vaccines for children Program Era — United States, 1994–2013 / C. G. Whitney, F. Zhou, J. Singleton, et al. MMWR, 2014. Vol. 63, № 16. P. 352-355.
7. Bielory L. Complementary and alternative interventions in asthma, allergy, and immunology. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2004. Vol. 93, № 1. P. 45-54.
8. Cox B., Huser B. Moisture level and color of honey, *Am. Bee J.* 1996. Vol. 136. P. 253-257.
9. Ihnat M. Biological reference materials for quality control of elemental composition. *Analytical Data J. of Radioanalytical and Nuclear Chem.* 2000. Vol. 245, № 1. P. 65-72.
10. Leane M, Pitt K, Reynolds G. A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms. *Pharm. Dev. Technol.* 2015. Vol. 20 (1). P. 12-21.
11. Mangal T. D., Aylward R. B., Grassly N. C. The potential impact of routine immunization with inactivated poliovirus vaccine on wild-type or vaccine-derived poliovirus outbreaks in a posteradication setting. *Am. J. of Epidemiol.* 2013. Vol. 178, № 10. P. 1579-1587.
12. Paclitaxel encapsulated in cationic liposomes increases tumor microvessel leakiness and improves therapeutic efficacy in combination with cisplatin / S. Strieth, M. E. Eichhorn, A. Werner, et al. *Clinical Cancer Research*. 2008. Vol. 14, № 14. P. 4603-4611.
13. Pharmacokinetics and immunomodulatory effect of lipophilic Echinacea extract formulated in softgel capsules / S. Dall'Acqua, B. Perissutti, I. Grabnar, et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015. Vol. 97(Pt A). P. 8-14.
14. Qualitative and quantitative analysis of flavonoids and identification of phenolic acids from a propolis extract / B. Vennat, D. Gross, A. Arvouet-Grand, et al. *J. de pharmacie de Belgique*. 1995. № 50(5). P. 438-444.
15. Summary: Global immunization coverage in 2012. Geneva : World Health Organization, 2014. 4 p.