

Latyševa T. V., Setdikova N. Ch.

Efektívnosť polyoxidonia u chorých s chronickými nešpecifickými ochoreniami pľúc.

ŠVÚ - Imunologický ústav Ministerstva zdravotníctva v Rusku, Moskva

Zhoršenie ekologickej situácie, vplyv na organizmus nepriaznivých faktorov životného prostredia priviedli k rastu ochorení obyvateľov, zvýšeniu infekčných, alergických, autoimunných a iných patológií. Zmenil sa aj klinický priebeh rôznych ochorení človeka, zvýšilo sa percento netypických a zastretých foriem, častejšie sa stretávame s chronizáciou procesu, častejšie sa stretávame s ochoreniami, ktoré sú rezistentné k všeobecne prijatým metódam liečenia, často podmiennečne patogénne mikróby sa stávajú patogénne pre človeka (2). V posledných rokoch sa v klinickej praxi stretávame s termínom sekundárne, alebo získané, imunodeficita - ako porucha imunitnej ochrany organizmu, ktorá sa vyvinula v postnatálnom období v dôsledku pôsobenia nededičných induktorových faktorov (vonkajších alebo vnútorných) (3). Fakticky je to syndróm, ktorý sprevádza mnohé známe ochorenia alebo sprevádza pôsobenie poškodzujúceho faktora (pôsobenie životného prostredia, liekových preparátov, radiácie, stresu a i.). Prakticky všetky ochorenia, všetky procesy v organizme tak alebo inak sú spojené so zmenami v rôznych článkoch imunitnej reakcie, ktorá je podmienená biologickou individuálnosťou a mechanizmami, nasmerovanými na jej zachovanie. Realizácia obrany organizmu sa uskutočňuje cez špecifické a nešpecifické faktory obrany, ktoré medzi sebou úzko spolupracujú. Vypracovanie nových preparátov, nasmerovaných na obnovu porušených článkov imunitnej reakcie, ktoré sú schopné mobilizovať rezervné mechanizmy obrany je v súčasnosti veľmi aktuálne.

ŠVÚ - Imunologický ústav MZ Ruska vyvinul principiálne nový syntetický imunomodulátor POLYOXIDONIUM, ktorý má nie len imunotropnú aktivitu, ale aj výrazné detoxikačné pôsobenie, ktoré sa neurčuje aktiváciou imunitných mechanizmov. Antitoxická aktivita preparátu je spojená s polymérou podstatou preparátu, a tá určuje aj jeho vysoké adsorpčné vlastnosti. Preparát je schopný blokovať tak rozpustné toxické látky, ako aj mikročastice, ktoré toxicky pôsobia na živé bunky. Polyoxidonium zvyšuje stabilitu bunkových membrán voči cytotoxickému pôsobeniu, čím znižuje toxicitu liekových preparátov pri ich súčasnom podávaní. Zvyšuje adhéziu aktivitu polymorfne - jadrových leukocytov krvi a ich schopnosť vyvíjať aktívne formy kyslíka pri kontakte s opsonovanými fragmentmi mikroorganizmov, polyoxidonium má aj výrazne antioxidačné pôsobenie. Takto, pri zohľadnení štyroch unikátnych pôsobení, potrebných pre chorý organizmus, ako je imunomodulačné, antioxidačné, detoxikačné a pôsobenie stabilizujúce membrány, použili sme polyoxidonium v rôznych skupinách chorých, ktorí boli tak v období zhoršenia, ako aj v období remisie základného ochorenia.

Použili sme polyoxidonium v komplexnej terapii u 351 chorých, z nich v akútnom období ochorenia u 232 chorých. Preparát sa používal u 132 chorých so zreteľným intoxikačným syndrómom (perinitída, operačná sepsa rôznej etiológie, cholangitída, akútne toxicko-alergické reakcie na lieky rôzneho stupňa ťažkosti, výrazné zhoršenie atopickej dermatitídy), u 48 chorých s chronickou bronchitídou (ChB), u 68 chorých na bronchiálnu

astmu (BA), u 93 chorých s chronickou recidivujúcou furunkulózou (ChRF), u 10 chorých s primárnou imunologickou nedostatočnosťou (agama - globulinémia - CVIN - celková variabilná imunitná nedostatočnosť).

Polyoxidonium sme používali podľa 3 schém. 1. schéma bola jednorázová dávka 0,006g každý druhý deň i/m, od 5 do 10 injekcií. 2. schéma - jednorázová dávka na začiatku liečenia 0,012 g. i/m - 1, 2, 5, 8, 11, 14 deň podávania, dávka 0,072 g. A 3. schéma - individuálna: polyoxidonium u chorých v akútnej situácii sa používal v dávkach 12 mg i/m alebo i/v denne 3 - 5 dní, ďalej pri stabilizácii stavu sa preparát nepodával, pri torpidnom procese s pomalou kladnou dynamikou sa podávali injekcie v dávke 6 mg každý druhý deň do 10 injekcií. V tomto materiále sa zastavíme len iba pri skupine chorých na chronické nešpecifické ochorenie pľúc (ChNOP).

Analyzovali sme skupinu, ktorá sa skladala zo 150 chorých s chronickou bronchitídou (retrospektívna analýza chorých, ktorí boli v oddelení imunopatológie dospelých od 1995 po 1999 rok), z nich 82 prišli s akútnym stavom, 68 pacientov bolo vyšetrených vo fáze remisie. Vykonalo sa im úplné klinicko - imunologické vyšetrenie pred a po liečení. Táto skupina chorých bola porovnateľná vekom, stupňom prejavu procesu, dĺžkou ochorenia a frekvenciou akútnych stavov. Z tejto skupiny 48 chorých dostávali polyoxidonium (28 vo fáze akútnej, 20 vo fáze remisie), 79 dostávali nukleát sodíka (NNa) (44 akútna fáza a 35 remisia), 23 dostávali placebo podľa schémy polyoxidonia (10 akútna fáza, 13 remisia). Základnými kritériami akútности procesu pri chronickej bronchitíde boli: teplotná reakcia, prítomnosť hnisavého hlienu, zmeny v celkovej analýze krvi (22 % leukocytóza, 40 % posun jadro/tyčka, bronchoskopické vyšetrenie (prejav endobronchitídy: difúzny 1. stupňa - 36,4 %, 2. stupňa - 47,3 %), vysievanie bronchiálneho steru na flóru (stupeň a charakter vysievania) a citlivosť na antibakteriálne prípravky. Všetkým chorým sa robilo rozšírené imunologické vyšetrenie pred a po liečení. Všetci chorí dostávali komplexnú terapiu: antibakteriálnu podľa citlivosti flóry, muko a broncholytickú, vitamínovú terapiu, fyzioterapiu. Do komplexnej terapie bol zahrnutý imunomodulátor. U chorých na chronickú bronchitídu v štádiu remisie sa vykonávalo podobné vyšetrenie, spravidla u nich nebola teplotná reakcia, kašeľ bol suchý v 48,5 % prípadov, so sliznicovým hlienom v 39 % a 20,6 % nebol, pri bronchoskopii spravidla bola pozorovaná endobronchitída ohnisková alebo 1. stupňa, vysievanie bronchosteru s nízkym titrom bakteriálnej alebo plesňovej flóry; v celkovej analýze krvi patológia nebola zistená. Analýza charakteru vysievanej flóry pri chronickej bronchitíde v akútnej fáze a remisii bola podobná, vysievala sa prevážne podmienenčne patogénna flóra: Str. viridans (33,8 %, Str. Haemolyticus (21,12 %), Str. puogenus (5,63 %), St. Aureus (16,9 %), St. Epidermidis (9,85 %), Pr. mitralis (1,4 %), Kl. Pneumonia (1,4 %).

Rozdiely boli pozorované v stupni osemenenia. Akútny stav- veľký rast; remisia - 10^3 - 10^6 .

Pri hodnotení imunitného stavu chorých na chronickú bronchitídu v akútnej fáze sa pozorovalo primerané zníženie absolútneho počtu lymfocytov u 16 % chorých, ako aj CD3, CD4, CD8 buniek - v 13%, 34% a 13 %. Pri analýze funkčných parametrov bunkovej imunity sa pozorovalo zníženie aktivity NK buniek u 9 chorých, zmeny proliferáčnej aktivity u T a B lymfocytov sa nepozorovalo. V 18 % prípadov bolo zníženie CD21 lymfocytov, zvýšenie imunoglobulínov tried A a M v 27 % a 14 % prípadov. Vysoké ukazovatele fagocytárneho indexu boli zistené u 17 % chorých. Funkčná aktivity neutrofilov periférnej krvi sa hodnotila podľa hodnôt spontánnej a indukovanej chemiluminiscencie (LZChL – luminozávislá

chemiluminiscencia) a indexu stimulácie, pričom zvýšenie ukazovateľov bolo pozorované v 28%, 34% a 10,3 % resp. pozorovaní a zníženie v 41%, 17% a 10,5 %.

V období remisie chorých a chronickú bronchitídu sa takisto pozorovali zmeny v imunologickom stave: zníženie počtu lymfocytov u 21 % chorých, zníženie CD3, CD4, CD8 buniek v 28%, 41% a 25 % resp. pozorovaní. Zvýšenie NK buniek v 25 % pozorovaní, zníženie CD21 v 19 % prípadov, zvýšenie imunoglobulínu A v 19 % prípadov, vysoké ukazovatele fagocytárneho indexu u 11 chorých, zmeny vo funkčnej aktivite neutrofilov bolo pozorovaných v 60,8 % prípadov. Zníženie spontánnej a indukovanej chemiluminiscencie bolo v 43 a 21,7 % resp. a zvýšenie indexu stimulácie a spontánnej chemiluminiscencie v 43 % a 22 % resp. Takto zmeny v imunitnom stave chorých na chronickú bronchitídu, ako v akútnej fáze, tak aj v remisii neboli jednoznačné, najvýraznejšie zmeny boli vo funkčnej aktivite neutrofilov v 48,3% prípadov v období akútnej fázy a v 60,8 % v remisii.

Torpidný dlhotrvajúci stále sa opakujúci priebeh chronickej bronchitídy, neprítomnosť adekvátnej odpovede na bakteriálnu terapiu a zistenie zmien v imunitnom stave poslúžili na predpísanie imunomodulátora. Pri porovnaní efektívnosti polyoxidonia, nukleátu sodíka a placebo v období akútneho stavu „dobrý“ koniec bol zistený v 87,5 %, 54,5 % a 0 % resp. prípadov, „uspokojivý“ v 12,5%, 31,8 % a 60 % resp. (1).

68 chorých na bronchiálnu astmu, ktorí sa liečili v období akútneho stavu dostávali v komplexnej terapii polyoxidonium. Charakteristika skupiny: chorí vo veku od 40 do 70 rokov, ktorý boli chorý na ťažkú glukokortikosteroidne (GKS) závislú formu bronchiálnej astmy (30 zmiešaná forma, 38 infekčno-alergická forma), dĺžka ochorenia viac ako 15 rokov, všetci chorí používali inhalačné GKS, 48 pacientov dostávalo pravidelne systémové GKS preparáty paranterálne alebo dovnútra, 20 chorých dostávali stále systémové GKS od 20,5 do 10 mg z prepočtu na prednizolon. U 5 chorých sa vytvoril steroidný diabetes, závislý na inzulíne. Všetkých chorých charakterizoval úporný priebeh infekčného procesu (chronická hnisavo-obštrukčná bronchitída, chronický hnisavý zápal Highmorických dutín, sliznicovo-kožná kandidóza, recidivujúca herpesová infekcia), táto skupina chorých je pod pozorovaním v ústave od 1983 do 1995 roku a viackrát sa podrobila komplexnému liečeniu antibakteriálnymi a antimykotickými preparátmi. Pri imunologickom vyšetrení tejto kategórie chorých 87 % prípadov je absolútna lymfocytopenia, zníženie syntézy imunoglobulínov, úroveň imunoglobulínu G je na spodnej hranici alebo nižšie), v 65 % zníženie fagocytárnej aktivity neutrofilov, funkčná aktivita neutrofilov a spontánnej chemiluminiscencie a indexu stimulácie nemá jednoznačné hodnoty. Vývoj druhotnej imunodeficiencie u tejto kategórie chorých má zložitý charakter (supresorný vplyv GKS, nestabilný priebeh steroidného diabetu, formovanie stabilnej mikróbovej flóry v dôsledku viackrát použitej antibakteriálnej terapie a i.). U tejto kategórie chorých v komplexnej terapii sme použili polyoxidonium podľa schémy 0,012 g každý druhý deň trikrát, potom 0,006 g každý druhý deň do 10 injekcií. Pozorovali sme rýchlejšie skrátenie akútnej fázy ochorenia, zvýšením rezistencie voči infekčným agentom, predĺžili sa obdobia remisie a podarilo sa znížiť dávky GKS, čo takisto napomáhalo priaznivejšiemu priebehu. Pri zohľadnení širokého spektra faktorov pri liečení týchto chorých, ktoré ovplyvňujú ukazovatele imunity, vyčleniť bezprostredný vplyv polyoxidonia je problematické. Najzaujímavejšiu skupinu chorých tvorilo 10 pacientov s vrodenu formou imunodeficiencie - celkovej variabilnej imunologickej nedostatočnosti (CVIN), agamaglobulinémiou. Doba začiatku klinického prejavu sa pohybovalo od skorého detského veku do 45 rokov. U 7 chorých v klinickom obraze prevládala chronický hnisavo-obštrukčný proces v pľúcach, u troch chronický hnisavý zápal dutín, chronická bronchitída. V jednom prípade bola zistená autoimunná trombocytopenia. Vážnosť klinického prejavu korelovala s dobou dĺžky ochorenia, možnosti použitia substitučnej terapie v adekvátnych dávkach atď. U všetkých chorých povedľa defektu humorálneho článku boli pozorované zmeny v

makrofagálno-monocytárnom článku, rôzneho stupňa prejavu. V dvoch prípadoch bola pozorovaná jasná leukopénia s neutropéniou (od 0,5 do 1 tis. na liter). V 70 prípadoch sa zistilo zníženie bakteriálnosti neutrofilov, u najťažších chorých sa pozorovalo zníženie tak spontánnej, ako aj indukovanej chemiluminiscencie, v ľahších prípadoch spontánna bola zvýšená a indukovaná bola v norme alebo znížená. Všetko horeuvedené svedčilo o vyčerpanosti u týchto chorých aj bunkového článku obrany. Pre pokus stabilizácie stavu do komplexu terapie u tých druhých sa zaraďovali granulocytno makrofagálne kolonostimulačné preparáty (Leukomax, Neupogen), avšak dosiahnuť stabilnej remisie nebolo možné. Od októbra 1999 týmto chorým sme začali terapiu polyoxidonia v dávke 12 mg i/m podľa schémy 1,2,3,5,7,9,11-stý deň.

Na pozadí liečenia bolo pozorované relevantné zvýšenie počtu leukocytov (do 4,5 tis.), normalizovali sa ukazovatele funkčnej aktivity neutrofilov. V súčasnosti títo chorý dostávajú podpornú dávku polyoxidonia 6 mg i/m raz do týždňa. To umožnilo stabilizovať stav a navrátiť im práceschopnosť. Takto polyoxidonium, ktorý má široké spektrum pôsobenia, sa môže používať v komplexnej terapii u chorých s druhotnými imunodeficitnými stavmi v období akútnej fázy až po ťažké reanimačné stavy. Pri analýze chorých na chronickú bronchitídu bol zistený efekt závislosti na dávke (1), preto je účelné v ťažkých prípadoch začínať terapiu z dávky 12 mg/deň. Pri nutnosti je možné prejsť na podpornú dávku 6 mg/deň každý druhý deň alebo podľa individuálnej schémy v závislosti od ochorenia. Nezávisle od nozologie bolo zistené prevážny vplyv polyoxidonia na fagocitárny článok imunity, charakter pôsobenia - normalizácia zmenených ukazovateľov. U chorých na CVIN do komplexu terapie môže byť zahrnutý polyoxidonium podľa individuálnej schémy, pri dekompenzácii bunkového článku je účelné začínať liečenie s 12 mg/deň (dávka kúry 84 mg) s prechodom na podpornú terapiu 6 mg/deň raz za 7 alebo 14 dní.

Literatúra:

1. Laktionova L. V. "Klinicko imunologické hodnotenie efektívnosti terapie polyoxidoniom pri chronicky recidivujúcej furunkulóze.", diz. pr. CSc, Moskva 1998, str. 177
2. Chaitov R. M., Pinegin B. V. „Druhotné imunodeficity: klinika, diagnostika liečenie“, Imunológia č. 1, str. 14-17.
3. Jarilyn A. A. "Základy imunológie", Moskva, Medicína 1999, str. 666