

# Особливості імунореабілітаційного впливу рекомбінантного пробіотика в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

## Ключові слова:

хронічне обструктивне захворювання легень, відновлювальне лікування, галоаерозольтерапія, пробіотик субалін.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), для якого прикметне прогресування малозворотної або незворотної бронхообструкції, спричинює швидке і стабільне погіршення якості життя хворих, характеризується високою смертністю, яка реєструється в усіх регіонах світу і, відповідно, зумовлює значне зростання витрат ресурсів охорони здоров'я [18, 21, 23, 25, 26]. У стандартах діагностики та лікування ХОЗЛ, розроблених робочою групою ВООЗ, велика роль відводиться базисній терапії бронхолітичними та протизапальними засобами [25]. Однак сучасне медикаментозне лікування хворих на ХОЗЛ не завжди спроможне зупинити невпинне прогресування захворювання [1, 19, 27]. Тому дослідження, спрямовані на розробку ефективних патогенетично обґрунтованих методів лікування та створення довгострокових програм ведення таких пацієнтів з використанням медикаментозних і немедикаментозних методів лікування, зберігають свою актуальність. Одна з провідних ланок патогенезу ХОЗЛ — імунні порушення, а особливість прогресування цього патологічного процесу — розвиток системного запалення, що супроводжується виникненням системних ефектів, серед яких найчастіше називають остеопороз, дисфункцію скелетних м'язів, кахексію, анемію, ураження ендокринних залоз, нервової системи тощо [2, 4, 5, 10, 17, 22, 25].

Особливої уваги заслуговує дисбіоз кишечника, який може бути як наслідком частішої антибіотикотерапії, так і, на думку Н.П. Масік (2007), найчастішим із системних порушень при ХОЗЛ [9]. Доведено, що дисбіоз у хворих на ХОЗЛ обтяжує перебіг основного захворювання, негативно впливає на місцевий та системний імунітет, супроводжується ендотоксикозом, а також зниженням антиоксидантної функції печінки, що сприяє підтриманню системного запального процесу й ареактивному перебігу хвороби [3, 6, 7, 9, 15].

Тому можна вважати доцільним введення до схеми лікування хворих на ХОЗЛ пробіотиків — біопрепаратів із живих мікробних культур. Ці препарати з успіхом застосовуються для корекції порушень мікробіоценозу різних біотопів макроорганізму, для лікування кишкових інфекцій, алергій, як імуномодулювальні засоби тощо. Пробіотики характеризуються вираженою інгібувальною дією щодо патогенної мікрофлори, продукують низку біологічно активних субстратів, які справляють



**О.І. Лемко<sup>1</sup>,  
Н.В. Вантюх<sup>1</sup>,  
Л.А. Сафронова<sup>2</sup>,  
І.С. Лемко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», Ужгород

<sup>2</sup> Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Лемко Ольга Іванівна**

д. мед. н., провідний наук. співр.

88000, м. Ужгород,  
вул. Великокамяна, 10  
Тел. (0312) 63-74-62  
E-mail: isl@rehab.uzhgorod.ua

Стаття надійшла до редакції  
1 березня 2012 р.

комплексний позитивний вплив на організм [28]. До таких препаратів належить субалін — імуномодулювальний пробіотик, розроблений методами генної інженерії, до складу якого входять живі мікробні клітини *Bacillus subtilis*, котрі синтезують  $\alpha 2$ -інтерферон людини, що визначає його антимікробну, антикандидозну, антивірусну дію та посилює імуномодулювальний вплив [13, 14, 20, 24].

**Мета дослідження** — розробити принципи та обґрунтувати доцільність комплексного відновлювального лікування хворих на ХОЗЛ, яке базується на використанні диференційованої галоаерозольтерапії (штучних аерозольних середовищ кам'яної солі) в поєднанні з рекомбінантним пробіотиком субаліном.

### Матеріали та методи

Обстежено 120 хворих на ХОЗЛ поза періодом загострення віком від 37 до 72 років, з них 41 пацієнт із легким перебігом хвороби, 44 особи — із ХОЗЛ II стадії та 35 хворих із тяжким перебігом захворювання. Для оцінки лабораторних показників обстежено контрольну групу з 25 практично здорових осіб. Хворі проходили курс відновлювального лікування в стаціонарному відділенні ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України» й отримували базову бронхолітичну та протизапальну терапію відповідно до тяжкості хвороби. До і після лікування пацієнтам проведено комплексне клініко-функціональне та імунологічне обстеження.

Неспецифічну резистентність організму досліджували на основі визначення фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН — відсоток нейтрофілів (Нф), які взяли участь у фагоцитозі) та фагоцитарного числа (ФЧ — середня кількість частинок латексу, поглинутих одним Нф) [16]. Окрім того, проводили тест з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест), який відображає продукцію супероксидного аніонрадикалу, спонтанний та індукований циклофероном, що дає змогу оцінити резервні бактерицидні властивості нейтрофілів — функціональний резерв (ФР) [16] як різницю між НСТ-тестом індукованим та спонтанним.

Клітинний імунітет вивчали методом непрямой імунофлюоресценції з використанням набору «Статус» ТОВ «Сорбент» (Росія). Набір містив чотири види моноклональних антитіл, а саме: CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>. Це дало можливість розраховувати ще два показники: відсоток 0-лімфоцитів та співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>.

Водночас оцінювали ступінь імунних порушень (СІП) за В.Г. Передерієм та А.М. Земсковим (1995) [12] за формулою:

$$\text{СІП} = (\text{пок.}/N - 1) \cdot 100 \%,$$

де пок. — показник конкретного хворого, N — показник, прийнятий за норму. Якщо розрахована величина має знак «мінус» — це свідчить про імунну недостатність, якщо ж вона має знак «плюс» — це вказує на гіперфункцію імунної системи. Крім того, якщо одержана величина лежить в інтервалі від 3 до 33 % — це відповідає I ступеню імунних порушень (I СІП), від 34 до 66 % — II СІП, більше 66 % — III СІП. Коливання величини в межах  $-2 \dots +2 \%$  прийнято за норму.

У відновлювальному лікуванні пацієнтів були використані два лікувальні комплекси (ЛК). При ЛК-1 на тлі базової бронхолітичної та протизапальної терапії хворі проходили курс галоаерозольтерапії (ГАТ) як основного лікувального фізичного чинника. Курс ГАТ охоплює: період адаптації — 1–2 дні, протягом яких пацієнти проходять детальне клініко-функціональне й лабораторне обстеження; період адаптації до лікувального аерозолі кам'яної солі (галоаерозолію) — 3–4 дні, упродовж яких щоденно поступово наростає тривалість галоаерозольних процедур від 15 до 60 хв (15, 30, 45 та 60 хв); основний лікувальний період, що включає щоденні, крім неділі, сеанси ГАТ сумарною тривалістю 60 хв на день. У цілому курс лікування складається із 20–22 сеансів ГАТ. Процедури ГАТ проводяться в спеціально обладнаних приміщеннях, де розпилюється сухий аерозоль кам'яної солі. Концентрація галоаерозолію та його дисперсність контролюються за допомогою спеціально розробленої лазерно-оптичної системи. Згідно з цим ЛК проліковано 87 хворих.

При ЛК-2, відповідно до якого проліковано 33 пацієнти, вплив ГАТ доповнювався додатковим призначенням пробіотика субаліну, одна доза якого містить не менше  $1 \times 10^9$  живих мікробних клітин *Bacillus subtilis* УКМ В-5020. Він здатен регулювати порушення кількісного та якісного складу мікробіоценозу кишечника, при цьому відновлюється одна із систем гомеостазу організму — нормофлора, яка разом із печінкою забезпечує процеси детоксикації. При використанні препарату спостерігається зниження рівня середньомолекулярних пептидів у сироватці крові, які слугують показником ендогенної інтоксикації організму [14]. Субалін виявляє також імуномодулювальну активність широкого спектра, впливаючи на неспецифічні та специфічні регуляторні й ефекторні клітини імунної системи [8, 11] та індукуючи синтез ендогенного  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонів [20]. Раніше досліджень з використанням субаліну у хворих на ХОЗЛ не проводилось. При ЛК-2 цей пробіотик призначали *per os* по одній дозі три рази на день протягом 14 днів.

**Таблиця 1.** Зміни показників неспецифічної резистентності хворих на ХОЗЛ під впливом комплексного лікування з використанням ГАТ і пробіотики (ЛК-2)

Показник	Контрольна група (n = 25)	ХОЗЛ I ст. (n = 10)	ХОЗЛ II ст. (n = 12)	ХОЗЛ III ст. (n = 11)
ФАН, %	55,5 ± 1,15	50,0 ± 1,36** 54,3 ± 1,08	49,1 ± 0,98** 53,2 ± 1,21	45,6 ± 1,40** 50,2 ± 1,40**
p	—	< 0,05	< 0,02	< 0,05
ФЧ	3,73 ± 0,08	3,26 ± 0,08** 3,66 ± 0,12	3,14 ± 0,07** 3,53 ± 0,09*	3,07 ± 0,09** 3,35 ± 0,09**
p	—	< 0,02	< 0,01	< 0,1
НСТ-тест спонтанний, %	25,0 ± 0,75	21,8 ± 1,05** 25,7 ± 0,82	21,7 ± 1,16** 25,2 ± 1,20	19,8 ± 1,09** 23,9 ± 1,03
p	—	< 0,01	< 0,05	< 0,02
НСТ-тест стимульований, %	32,8 ± 0,84	27,7 ± 0,86** 33,1 ± 0,67	27,7 ± 1,19** 32,0 ± 1,36	25,3 ± 1,27** 29,7 ± 1,11**
p	—	< 0,001	< 0,05	< 0,05
ФР	7,84 ± 0,34	5,90 ± 0,43** 7,40 ± 0,27	6,00 ± 0,48** 6,75 ± 0,49*	5,91 ± 0,39** 5,82 ± 0,50**
p	—	< 0,01	< 0,3	—

Примітка. Тут і далі: у чисельнику значення до лікування, у знаменнику — після лікування; p — достовірність різниці показників до і після лікування; \* — тенденція до змін показників порівняно з контролем; \*\* — достовірні зміни показників порівняно з контролем.

### Результати та обговорення

У попередніх наших дослідженнях виявлено позитивний вплив комплексного відновлювального лікування на клінічний перебіг хвороби та активність запального процесу у хворих на ХОЗЛ. Це дослідження присвячене висвітленню змін імунного статусу, зокрема клітинного імунітету в зазначеного контингенту пацієнтів. У процесі лікування хворих на ХОЗЛ з використанням ГАТ (ЛК-1) спостерігається певне відновлення протиінфекційного захисту організму, що виявляється зростанням відсотка ФАН і величини ФЧ, а також відбувається функціональне відновлення Нф, що знаходить своє відображення у зростанні показників НСТ-тесту. Результати дослідження показників, які характеризують неспецифічну резистентність організму хворих, котрі отримували комплексне лікування з додатковим призначенням пробіотики (ЛК-2), представлені в табл. 1. Під впливом лікування згідно з ЛК-2 відбувається достовірне зростання ФАН та ФЧ, які у хворих на ХОЗЛ I та II стадії сягають значень контролю, тоді як у пацієнтів з ХОЗЛ III стадії залишаються нижче нормальних значень. Це свідчить про суттєве зниження протиінфекційного захисту у хворих на ХОЗЛ важкого перебігу. Слід підкреслити, що збільшення ФЧ також є більш вираженим порівняно з ЛК-1. Так, у хворих на ХОЗЛ I стадії кінцеві значення ФЧ у випадку призначення ЛК-2 становлять  $3,66 \pm 0,12$  проти  $3,43 \pm 0,04$  після ЛК-1 ( $p_{1-2} < 0,1$ ), а при помірному перебігу ФЧ сягає  $3,53 \pm 0,09$  проти  $3,36 \pm 0,07$  після ЛК-1 ( $p_{1-2} < 0,2$ ). Тобто додаткове призначення досліджуваного пробіотики, впливаючи на вияви

дисбіозу, сприяє певному відновленню протиінфекційного захисту, що знаходить своє відображення в покращенні показників фагоцитозу у хворих на ХОЗЛ I та II стадії.

При ХОЗЛ III стадії таких відмінностей не спостерігається, що підтверджує більш глибокі порушення протиінфекційного захисту в цього контингенту хворих, які не вдається компенсувати додатковим призначенням пробіотики з імуномодулювальною активністю.

Показники НСТ-тесту, спонтанного і стимульованого циклофероном, також більш достовірно зростають у хворих на ХОЗЛ I та II стадії і під впливом ЛК-2 нормалізуються (табл. 1). Слід відмітити, що в пацієнтів з ХОЗЛ I стадії достовірно збільшується й нормалізується й ФР, а при ХОЗЛ II стадії він має лише тенденцію до збільшення й залишається дещо нижчим за контроль. При ХОЗЛ I стадії збільшення ФР також суттєвіше порівняно з таким після ЛК-1 ( $7,40 \pm 0,27$  проти  $6,70 \pm 0,47$ ;  $p_{1-2} < 0,3$ ). У хворих на ХОЗЛ III стадії збільшення відсотка формазанпозитивних клітин, особливо у стимульованому НСТ-тесті, менш виражене, а ФР не змінюється й залишається нижче контролю.

Отже, під впливом відновлювального лікування спостерігається значуще зростання показників неспецифічної резистентності, що свідчить про покращення протиінфекційного захисту, особливо при ХОЗЛ I стадії, при якому досліджувані показники нормалізуються, до того ж динаміка деяких (ФЧ, ФР) у разі додаткового використання пробіотики більш виражена, ніж після ЛК-1. У хворих на ХОЗЛ II стадії у про-

**Таблиця 2.** Зміни показників клітинного імунітету у хворих на ХОЗЛ під впливом відновлювального лікування з використанням ГАТ (ЛК-1) та ГАТ і пробіотика (ЛК-2)

Показник	Контрольна група (n = 25)	ЛК-1		ЛК-2	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<b>ХОЗЛ I стадії</b>		<b>(n = 31)</b>		<b>(n = 10)</b>	
CD3 <sup>+</sup> , %	66,4 ± 0,59	58,8 ± 0,84**	63,1 ± 0,55**	57,8 ± 1,72**	66,0 ± 0,67
p	—	—	< 0,001	—	< 0,001
p'	—	—	—	—	p <sub>1-2</sub> < 0,01
CD22 <sup>+</sup> , %	13,6 ± 0,30	18,8 ± 0,91**	15,3 ± 0,60**	20,7 ± 0,77**	15,6 ± 0,56**
p	—	—	< 0,01	—	< 0,001
0-Лімфоцити, %	20,2 ± 0,67	22,3 ± 1,03*	21,6 ± 0,84*	21,5 ± 2,20	18,4 ± 1,14*
p	—	—	—	—	< 0,3
p'	—	—	—	—	p <sub>1-2</sub> < 0,05
CD4 <sup>+</sup> , %	37,3 ± 0,37	28,8 ± 0,49**	34,1 ± 0,40**	29,0 ± 0,91**	36,7 ± 0,30*
p	—	—	< 0,001	—	< 0,001
p'	—	—	—	—	p <sub>1-2</sub> < 0,001
CD8 <sup>+</sup> , %	28,6 ± 0,38	29,6 ± 0,55*	28,4 ± 0,30	28,8 ± 0,87	29,2 ± 0,49
p	—	—	< 0,1	—	—
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , %	1,31 ± 0,02	0,98 ± 0,02**	1,20 ± 0,02**	1,01 ± 0,02**	1,26 ± 0,02*
p	—	—	< 0,001	—	< 0,001
p'	—	—	—	—	p <sub>1-2</sub> < 0,05
<b>ХОЗЛ II стадії</b>		<b>(n = 32)</b>		<b>(n = 9)</b>	
CD3 <sup>+</sup> , %	66,4 ± 0,59	58,2 ± 0,89**	63,5 ± 0,72**	55,0 ± 0,88**	65,3 ± 0,71*
p	—	—	< 0,001	—	< 0,001
p'	—	—	—	—	p <sub>1-2</sub> < 0,1
CD22 <sup>+</sup> , %	13,6 ± 0,30	17,9 ± 0,82**	15,5 ± 0,45**	20,7 ± 0,90**	15,6 ± 0,53**
p	—	—	< 0,02	—	< 0,001
0-Лімфоцити, %	20,2 ± 0,67	23,8 ± 1,21**	21,1 ± 0,83	24,3 ± 1,31**	19,1 ± 0,61*
p	—	—	< 0,1	—	< 0,02
p'	—	—	—	—	p <sub>1-2</sub> < 0,1
CD4 <sup>+</sup> , %	37,3 ± 0,37	29,1 ± 0,60**	34,4 ± 0,52**	27,4 ± 0,78**	36,2 ± 0,57*
p	—	—	< 0,001	—	< 0,001
p'	—	—	—	—	p <sub>1-2</sub> < 0,05
CD8 <sup>+</sup> , %	28,6 ± 0,38	29,0 ± 0,60	28,9 ± 0,45	27,3 ± 0,60	28,7 ± 0,33
p	—	—	—	—	< 0,1
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , %	1,31 ± 0,02	1,01 ± 0,03**	1,20 ± 0,02**	1,01 ± 0,04**	1,26 ± 0,02*
p	—	—	< 0,001	—	< 0,001
p'	—	—	—	—	p <sub>1-2</sub> < 0,05
<b>ХОЗЛ III стадії</b>		<b>(n = 24)</b>		<b>(n = 9)</b>	
CD3 <sup>+</sup> , %	66,4 ± 0,59	58,4 ± 0,86**	63,5 ± 0,77**	57,6 ± 0,96**	64,1 ± 0,51**
p	—	—	< 0,001	—	< 0,001
CD22 <sup>+</sup> , %	13,6 ± 0,30	18,8 ± 0,67**	15,8 ± 0,47**	19,8 ± 0,83**	16,3 ± 0,99**
p	—	—	< 0,001	—	< 0,02
0-Лімфоцити, %	20,2 ± 0,67	22,9 ± 1,09**	20,8 ± 0,94	22,7 ± 1,67*	19,6 ± 1,02
p	—	—	< 0,2	—	< 0,2
CD4 <sup>+</sup> , %	37,3 ± 0,37	28,6 ± 0,71**	34,2 ± 0,52**	27,8 ± 0,36**	35,3 ± 0,60**
p	—	—	< 0,001	—	< 0,001
p'	—	—	—	—	< 0,2
CD8 <sup>+</sup> , %	28,6 ± 0,38	29,7 ± 0,74*	29,3 ± 0,34*	29,8 ± 0,85*	28,4 ± 0,41
p	—	—	—	—	< 0,2
p'	—	—	—	—	< 0,2
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , %	1,31 ± 0,02	0,98 ± 0,04**	1,17 ± 0,02**	0,94 ± 0,03**	1,24 ± 0,03*
p	—	—	< 0,001	—	< 0,001
p'	—	—	—	—	< 0,1

Примітка. p' — достовірність різниці показників після лікування між відповідними групами хворих.



цесі лікування більшість показників нормалізується (крім ФЧ та ФР), але з використанням пробіотика ФЧ зростає більш значущо. При ХОЗЛ III стадії, не дивлячись на позитивну динаміку досліджуваних показників, значень контролю вони не досягають, незалежно від застосованого ЛК, що свідчить про суттєвіше пригнічення протиінфекційного захисту, яке потребує більш дієвих імуномодулювальних впливів.

Особливо виражені зміни під впливом комплексного лікування з додатковим призначенням рекомбінантного пробіотика на основі живих мікробних клітин *Bacillus subtilis* (ЛК-2) виявлено щодо показників клітинного імунітету (табл. 2). Загальні закономірності змін клітинного імунітету в процесі відновлювального лікування характеризуються достовірним зростанням кількості Т-лімфоцитів, яке, однак, при використанні ЛК-1 не досягає рівня контролю, що слугує підтвердженням патогенетичної ролі порушень Т-імунітету й визначає необхідність проведення комплексного лікування з додатковим введенням імуномодулювальних засобів. Збільшення кількості Т-лімфоцитів відбувається в основному за рахунок CD4<sup>+</sup>-клітин, проте під впливом ЛК-1 рівня норми вони не досягають. Водночас встановлено достовірне зростання співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, яке також не досягає контролю. Вміст 0-лімфоцитів у більшості випадків коливається в межах нормальних величин. Кількість В-лімфоцитів достовірно знижується після обох ЛК, що вказує на зменшення антигенного навантаження на організм.

При використанні комплексного лікування з додатковим призначенням пробіотика (ЛК-2) у хворих на ХОЗЛ I стадії кількість Т-лімфоцитів у кінці лікування, на відміну від ЛК-1, нормалізується (табл. 2). Кількість CD4<sup>+</sup>-клітин також зростає більш виражено, залишаючись дещо нижче контролю. Вміст 0-лімфоцитів знижується дещо нижче нормальних величин, що опосередковано може вказувати на зменшення виходу диференційованих клітин у вогнище запалення. Відсоток CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів коливається в межах норми. Однак співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> при використанні ЛК-2 зростає більш значущо, сягаючи майже рівня контролю, тимчасом як після ЛК-1 воно залишається нижче норми.

Слід ще раз наголосити, що позитивні зміни з боку показників, що характеризують Т-лімфоцити, більш виражені, ніж при ЛК-1, а різниця між ними в кінці лікування при використанні ЛК-1 та ЛК-2 в більшості випадків є достовірною (табл. 2). Водночас кількість В-лімфоцитів хоч і зменшується, але залишається достовірно вище контролю й не відрізняється від її значень після ЛК-1.

У хворих на ХОЗЛ II стадії загальні закономірності змін зберігаються, але їх вираженість менша (табл. 2). Зокрема, у пацієнтів, що лікувалися згідно з ЛК-2, кількість Т-лімфоцитів не досягає норми, але є вищою за таку після ЛК-1, хоча різниця між ними має лише характер тенденції ( $p_{1-2} < 0,1$ ). Відсоток CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів зростає суттєвіше, ніж після ЛК-1 ( $p_{1-2} < 0,05$ ), але залишається дещо нижче контролю. Співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> порівняно з ЛК-1 також зростає більш значущо ( $p_{1-2} < 0,05$ ) і досягає величини такого при ХОЗЛ I стадії, що, ймовірно, вказує на певне відновлення закономірних взаємозв'язків між основними субпопуляціями клітин, більш виражене при додатковому призначенні рекомбінантного пробіотика. Зміни 0-лімфоцитів та В-лімфоцитів відповідають таким при ХОЗЛ I стадії.

У хворих на ХОЗЛ III стадії (табл. 2) вираженість змін досліджуваних показників ще менша, ніж у попередніх групах хворих. Більшість досліджених параметрів, хоч і змінюються достовірно, але не досягають рівня контролю, до того ж незалежно від застосованого ЛК. Указаний факт узгоджується з результатами досліджень неспецифічного захисту і свідчить про більш глибокі порушення імунітету при важкому перебігу хвороби, які не вдається компенсувати в процесі відновлювального лікування. Це вимагає розробки нових лікувальних комплексів із застосуванням імуномодулювальних препаратів. Певний позитивний вплив ЛК-2 порівняно з ЛК-1 відмічається тільки за кількістю CD4<sup>+</sup>- і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів та за їх співвідношенням, але ця різниця має лише характер тенденції.

Аналіз величини СІП за CD3<sup>+</sup> та за CD22<sup>+</sup> підтверджує вищу ефективність лікування з додатковим призначенням пробіотика на основі живих мікробних клітин *Bacillus subtilis* (ЛК-2). Зокрема, нормалізацію кількості Т-лімфоцитів у кінці лікування відмічено в більшості хворих на ХОЗЛ I і II стадії (70 та 66,7 % випадків відповідно проти 20 % та 18,8 % випадків після ЛК-1).

Зміни СІП за CD22<sup>+</sup> у цих групах хворих також свідчать про зменшення виявів імунної дисфункції. У пацієнтів з легким перебігом хвороби кількість В-лімфоцитів після ЛК-2 нормалізується у 20 % випадків (проти 3,3 % обстежених після ЛК-1), а при ХОЗЛ II стадії — навіть у 44,4 % хворих, тоді як після ЛК-1 нормальних значень В-лімфоцитів не відмічається. Слід також зазначити, що у хворих на ХОЗЛ I та II стадії величини СІП за CD22<sup>+</sup> в межах +34 ... +66 % після ЛК-2 не реєструються проти 26,7 та 18,8 % випадків відповідно при застосуванні ЛК-1.

Закономірності змін величини СІП за CD3<sup>+</sup> та за CD22<sup>+</sup> під впливом ЛК-2 у хворих на ХОЗЛ III стадії близькі до таких у випадку призначення ЛК-1. Зокрема, кількість Т-лімфоцитів нормалізується у 33,3 % пацієнтів проти 20,8 % випадків після ЛК-1. Проте нормалізація кількості В-лімфоцитів частіше відбувається у разі застосування ЛК-2 (33,3 % проти 4,2 % випадків при ЛК-1), а III ступінь імунних порушень за CD22<sup>+</sup> частіше спостерігається у хворих, що лікувалися згідно з ЛК-1 (29,2 % проти 11,1 % при ЛК-2).

### Висновки

Таким чином, відновлювальне лікування на основі ГАТ має імунореабілітаційний вплив на пацієнтів з ХОЗЛ, який є більш вираженим у хворих із легким і помірним перебігом хвороби та посилюється при додатковому призначенні рекомбінантного пробіотика субаліну. Цей препарат за рахунок корекції виявів дисбіозу та

покращення або ж відновлення мікрофлори кишечника сприяє відновленню детоксикаційних властивостей нормофлори та покращує функціонування мукозальної імунної системи. Імуномодулювальні властивості препарату зумовлені також здатністю штаму *Bacillus subtilis* УКМ В-5020 (основа субаліну) синтезувати людський  $\alpha$ 2-інтерферон у кишечнику при пероральному введенні та індукувати синтез ендогенного  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонів [20], що й становить підґрунтя підвищення імунореабілітаційного впливу комплексного лікування із застосуванням препарату, особливо на Т-ланку імунітету. У хворих на ХОЗЛ III стадії порушення імунної системи більш виражені, менше корегуються в процесі відновлювального лікування, а динаміка досліджуваних показників мало залежить від застосованого ЛК, що зумовлює необхідність проведення подальших досліджень з метою удосконалення схем та методів комплексного лікування у цього контингенту хворих.

### Список літератури

1. Авдеев С.Н. Могут ли современные лекарственные средства модифицировать течение хронической обструктивной болезни легких? // Тер. архив.— 2008.— № 8.— С. 80—86.
2. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология.— 2007.— № 2.— С. 104—116.
3. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.disbak.ru/php/content.php?id=4080>
4. Белобородова Э.И., Акимова Л.А., Асанова А.В. и др. Циркулирующий лептин и трофологический статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Тер. архив.— 2010.— № 3.— С. 8—13.
5. Белобородова Э.И., Акимова Л.А., Бурковская В.А. и др. Активность системной воспалительной реакции у больных хронической обструктивной болезнью легких во взаимосвязи с абсорбционной функцией тонкой кишки // Тер. архив.— 2009.— № 3.— С. 19—23.
6. Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Парфенов А.И. Иммунная система и болезни органов пищеварения // Тер. архив.— 2004.— № 12.— С. 5—8.
7. Линниченко Е.Р. Клинические проявления и течение дисбактериоза толстой кишки у больных хроническим обструктивным бронхитом в условиях дифференцированной терапии // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 6.— С. 66—70.
8. Литвяков Н.В., Чердынцева Н.В., Белявская В.А. и др. Роль макрофагов в реализации антибластного действия рекомбинантного пробиотика субаліна // Вопр. онкологии.— 2001.— № 1.— С. 86—89.
9. Масік Н.П. Етіопатогенетичні механізми полісистемних порушень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень // Укр. тер. журн.— 2007.— № 4.— С. 118—123.
10. Невзорова В.А., Д.А. Бархатова. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных хронической обструктивной болезнью легких // Тер. архив.— 2008.— № 3.— С. 85—90.
11. Осипова И.Г., Михайлова Н.А., Сорокулова И.Б. и др. Споры пробиотики // Журн. микробиол.— 2003.— № 3.— С. 113—119.
12. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Имунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений.— К., 1995.— 210 с.
13. Потебня Г.М., Сафронова Л.А., Черемшенко Н.Л. та ін. Вплив пробіотика субаліну на протипухлинну ефективність вакцини // Мікробіол. журн.— 2006.— № 6.— С. 51—58.
14. Пьянкова О.В., Зайцева Н.Е., Сафронова Л.А. та ін. Застосування пробіотика субаліну для корекції синдрому ендогенної інтоксикації у дітей з хронічним гепатитом // Лікарська справа.— 2007.— № 3.— С. 84—91.
15. Рихліцька К.В., Білецька О.В., Куса Н.А. Особливості мікроекології порожнини товстої кишки у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень у літньому віці // Буков. мед. вісник.— 2008.— № 1.— С. 144—147.
16. Романишин Я.М., Темник І.В., Липовець Л.Е. та ін. Методичні рекомендації для оцінки імунного статусу людини: визначення факторів неспецифічної резистентності, гуморального імунітету та мікрометодів дослідження імунної системи. — Львів, 1999.— 29 с.
17. Тодоріко Л.Д. Функціональні зміни щитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофізу та дія кортизолу при хронічному обструктивному захворюванні легень у хворих старшого віку // Укр. пульмон. журн.— 2008.— № 2.— С. 50—54.
18. Феценко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких — актуальная медико-социальная проблема // Укр. пульмон. журн.— 2011.— № 2.— С. 6.
19. Цой А.Н. Надежды и ожидания от современной фармакотерапии больных хронической обструктивной болезнью легких: исследование UPLIFT // Пульмонология.— 2009.— № 1.— С. 102—110.
20. Чердынцева Н.В., Белявская В.А., Литвяков Н.В. и др. Влияние микробиотика субаліна на функциональную активность и экспрессию цитокинов иммунокомпетентными клетками крови здоровых лиц // Иммунология.— 2001.— № 6.— С. 55—57.
21. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Состояние проблемы. Респираторная медицина: Руководство: В 3 т.— М.: Гэотар-Медиа, 2007.— Т. 1, Ч. 1.— 800 с.
22. Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc.— 2005.— Vol. 2.— P. 367—370.
23. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J.— 2006.— Vol. 27.— P. 188—207.
24. Ducle H., Hong H.A., Barbosa T.M. et al. Characterization of *Bacillus* probiotics available for human use // Appl. and Environ. Microbiol.— 2004.— Vol. 70, N 4.— P. 2161—2171.
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) / Global strategy for diagnosis, management and prevention of obstructive pulmonary disease [Електронний ресурс].— Режим доступа: <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?1=2&12=1&intId=989>
26. Halpin D.M.G. Health Economics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Proc. of the Am. Thor. Soc.— 2006.— N 3.— P. 227—233.

27. Leidy N.K. Evolving Concepts in the Measurement of Treatment Effects // Proc. of the Am. Thor. Soc.— 2006.— N 3.— P. 212—217.

28. Sullovan D. Screening of intestinal microflora for effective probiotic bacteria // J. Agr. And Food Chem.— 2001.— Vol. 49, N 4.— P.1751—1760.

**О.И. Лемко, Н.В. Вантюх, Л.А. Сафронова, И.С. Лемко**

**Особенности иммунореабилитационного влияния рекомбинантного пробиотика в комплексном восстановительном лечении больных с хроническим обструктивным заболеванием легких**

Обоснована целесообразность проведения комплексного восстановительного лечения больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) на основании использования искусственных аэрозольных сред каменной соли (галоаэрозольтерапии) и пробиотика субалина. Выявлено, что дополнительное назначение субалина обуславливает более выраженное улучшение процессов фагоцитоза и, особенно, показателей Т-иммунитета у больных с ХОЗЛ I и II стадии. У больных с ХОЗЛ III стадии нарушения иммунной системы более выражены и меньше поддаются коррекции в процессе восстановительного лечения независимо от назначенного лечебного комплекса.

**O.I. Lemko, N.V. Vantuykh, L.A. Safronova, I.S. Lemko**

**The peculiarities of immune rehabilitative effects of recombinant probiotic in complex recovery treatment at chronic obstructive pulmonary disease patients**

The expediency of complex recovery treatment of COPD patients on the base of artificial rock salt aerosol medium (halo-aerosol therapy) and probiotic subalin intake has been grounded. It has been established that additional administration of subalin resulted in more expressed improvement of phagocytosis and especially of T-immunity indices at patients with COPD of I and II stages. The immune disturbances at COPD III stage patients are more expressed and less amenable to correction during recovery treatment independently of prescribed treatment complex.