

Filatova G.A., Popkova A.M., Grishina T.I.

**VPLYV IMUNOMODULÁTORA POLYOXIDONIA NA DYNAMIKU UKAZOVATEĽOV IMUNITNÉHO STATUSU U PACIENTOV S CHRONICKOU OBŠTRUKČNOU BRONCHITÍDOU NA POZADÍ DIABETU MELITU 1. a 2. TYPU.**

Moskovská štátna medicínsko-stomatologická univerzita.

**Иммунология №4 2005**

*Филатова Г. А., Попкова А. М., Гришина Т. И.*

**Влияние иммуномодулятора полиоксидония на динамику показателей иммунного статуса у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне сахарного диабета 1-го и 2-го типов**

У 95% больных с обострением хронического обструктивного бронхита (ХОБ) на фоне декомпенсации сахарного диабета (СД) выявляется повышенное содержание органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, включая антитела к антигенам гормонпродуцирующих органов. Традиционное лечение ХОБ и декомпенсации диабета не приводит к значительному изменению титра аутоантител, что совпадает с динамикой клинических проявлений бронхита, сроками его купирования и нормализации клинико-лабораторных показателей декомпенсации диабета. Добавление к терапии препарата полиоксидония позволяет наряду с коррекцией иммунологических нарушений быстрее восстановить показатели углеводного обмена — маркеры декомпенсации СД (базальной, постпрандиальной и среднесуточной гликемии крови и HbA1c (во всех случаях  $p < 0,01$ ) — до нормальных величин и купировать обострение ХОБ. Клинико-иммунологические эффекты сохраняются по меньшей мере до 6 мес.

**The influence of immunomodulator Polyoxidonium on parameter dynamics of immune status in obstructive bronchitis patients with diabetes mellitus I and 2 type**

The increased contents of organic-specific and organic-nonspecific auto-antibodies including antibodies to antigens of hormone-producing organs has been found in 95% patients with chronic obstructive bronchitis (COB) acute condition on the background of diabetes mellitus decompensation. The traditional COB and diabetes mellitus decompensation treatment does not result in considerable autoantibody titre change. It coincides with dynamics of clinical bronchitis development, the period of its cupping and also with normalization of diabetes mellitus decompensation clinic-laboratory indices. It has been shown that Polyoxidonium addition to therapy allows to correct the immunological disorders and to reduce quicker the indices of carbohydrate metabolism such as DM decompensation markers including basal, postprandial, daily average markers of glycemia blood and HbA1c ( $P < 0,01$  in all cases and also to stop the acute condition of COB. The clinic-immunological effects are reserved until 6 months.

Jedným z najskorších a najťažších prejavov cukorného diabetu (CD), nezávisle od jeho typu, je diabetická angiopatia, ktorá v mnohom určuje úroveň a obtiažnosť jej problémovosti, letalnosti a invalidizáciu pacientov [1,2,6,8]. Diabetická mikro-angiopatia predstavuje generalizačný proces, ktorý ničí komplexne mikrocievny systém organizmu [1,5,6]. Mechanizmus poškodenia epitelu ciev chorých na CD je celkovo zložitý a mnohokomponentný, pri ktorom významnú úlohu jeho rozvoja zohravajú imunitné mechanizmy autoagresie [2,3,4,9]. Existujú dôveryhodné údaje o vysokých titroch autoprotílátky ku kolagénu a elastínu pri syndrome diabetickej stopy a taktiež ich korelácia s obtiažnosťou procesu [4]. Avšak v dostupnej literatúre sa nenašli informácie o spektre organošpecifických a organonešpecifických autoprotílátok pri kompenzáciách a dekompenzáciách u chorých s CD. S pohľadu kvalitatívneho sledovania boli vyselektovaní pacienti so zintenzívnenou chronickou obštrukčnou bronchitídou (ChOB) na pozadí dekompenzovania s CD 1. a 2. typu.

**Cieľom tejto práce** bolo skúmanie dynamiky ukazovateľov imunitného statusu a titra autoprotílátok k organošpecifickým a organonešpecifickým antigénom, súčasne aj k antigénom orgánov endokrinného systému u pacientov trpiacich na CD 1. a 2. typu pri komplexnej terapii intenzívnej chronickej bronchitídy s použitím imunomodulátora polyoxidonia.

V predchádzajúcich výskumov bolo preukazané, že preparát polyoxidonium je vysokoefektívna látka v liečbe a profylaktike cievnych komplikácií CD pri syndróme diabetickej stopy [4,7].

### **Material a metódy:**

Sledovali sme 40 pacientov s ChOB trpiacich CD 1. a 2. typu vo veku od 30 do 60 rokov, ktorí sa nachádzali na endokrinologickom oddelení nemocnice Sv. Petra, (MŠN № 70) v spojení s dekompenzovaným CD. Všetci sledovaní pacienti trpeli stredne ťažkou a ťažkou formou diabetu, priemerný vek chorých predstavoval  $48,5 \pm 1,5$  roka, stredná doba trvania ChOB  $6,98 \pm 0,9$  roka; stredná doba trvania CD 1. typu  $7,35 \pm 1,4$  a 2. typu  $6,05 \pm 0,8$  roka. U prevažnej väčšiny (87,5%) pacientov bol diagnostikovaný komplikovaný diabetes: retinopatia 1. štadia (52,5%), retinopatia 2. štadia (25%), polyradikulonefropatia (72,5%), encefalopatia (32,5%), angiopatia dolných končatín (98%). V skupine (10%) pacientov s CD 1. typu sa pozoroval labilný priebeh diabetu, keď boli hodnoty glykémie v krvi od 3 do 25 mmol/l.

V závislosti od uskutočnenej liečby pacienti boli rozdelení do dvoch skupín.

V **1. skupine** (20 chorých) boli pacienti, ktorým sa podávala tradičná liečba zahrňujúca cukor-supresujúce látky, xantíny, vykašľavajúce preparáty, antibiotiká; **2. skupinu** tvorilo 20 pacientov, ktorým súčasne s bazovou terapiou sa vykonávala liečba preparátom Polyoxidonium (PO) prostredníctvom rektálnych supozítorov v kurzovej dávke 6 mg ( 10 supozítorov, po jednom supozítore obdeň ).

Analýzu získaných výsledkov sme vykonávali v závislosti od typu diabetu, pričom každú skupinu sme osobitne rozdelili na dve podskupiny po 10 pacientoch.

Stanovenie hladiny autoprotílátok k organošpecifickým (srdce, pľuca, tenké a hrubé črevo, pečeň, obličky, hypofýza cytoplazmatická (CF) a mikrozomálna (MF) frakcia štítnej žľazy a nadobličky) a organonešpecifické (kolagén, elastín) antigény sme uskutočnili metódou imunoforeznej analýzy pri použití diagnostického systému firmy „Navina“ (NII – I.I. Mečnikova) na prístroji „Titertek ® Multiscan“. Okrem toho, u všetkých chorých sme

stanovovali imunitný status: obsah subpopulačných lymfocytov sme ráтали vo svetelnom mikroskope s použitím reagentov firmy „DAKO“ (LSAB, Švédsko) značených streptovidin-biotín, konjugovaných so zasaditou fosfatázou; monoklonálne protilátky k CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ a taktiež sledovanie obsahu sérových imunoglobulínov triedy A,M,G podľa metódy Manchini a fagocytárnu funkciu neutrofilov (fagocytárne číslo, fagocytárnu aktivitu a rezervnú možnosť fagocytárnej reakcie) pri použití test-systémov „Reafarm“ (Rusko).

V prvej etape sme vykonali sledovanie frekvencie výskytu rozličných autoprotílátok u pacientov s CD 1. a 2. typu. Sledovanie sa uskutočnilo pred liečbou, ako býva pravidlom na 2. deň od momentu hospitalizácie. V druhej etape sme hodnotili dynamiku titrov autoprotílátok v kontrolnej skupine na pozadí bábovej terapie a v základnej skupine na pozadí terapie s polyoxidoniom ihneď po skončení liečby a následne za 6 mesiacov z dôvodu dlhodobých výsledkov.

Štatistické spracovanie získaných výsledkov sme uskutočnili metódou variačnej štatistiky s hodnotou spoľahlivosti podľa kritérii Studenta.

### **Výsledky a hodnotenie:**

Analýza imunologických údajov v prvej etape sledovania preukázala vysoký výskyt autoprotílátok pri CD ako 1. typu, tak aj u 2. typu. U 95% chorých boli objavené zvýšene titre autoprotílátok k sledovaným organospecifickým a organonešpecifickým antigénom. Skoro u všetkých chorých nezávisle od typu diabetu sa vyskytovali protilátky ku kolagénu a elastinu (tab.1).

V literatúre posledných rokov sa zvýšene titre autoprotílátok ku kolagenu a elastinu spájali v podstate so skomplikovaním diabetu s makro-mikroangiopatiou a neuropatiou [6,9]. Avšak u tohto výskumu sme pozorovali u väčšiny (87,5%) pacientov prejavy rôznych cievnych komplikácií diabetu a z nich iba u 60% sa pozorovali vysoké titre autoprotílátok ku kolagénu alebo elastinu. Analýza priebehu ochorenia a klinicko-laboratórne údaje preukázali, že u prevažnej väčšine prípadov chorých s vysokým obsahom protilátok ku kolagénu a elastinu, má svoje miesto dlhodobá ( do 3 mesiacov ) dekompenzácia CD.

Akákoľvek spojitosť medzi frekvenciou prejavu organospecifických autoprotílátok a zvláštnosťami typu CD nebola preukázaná (tab. 2).

Pri sledovaní titra autoprotílátok k antigénom hormon-produkujúcich orgánov, značný záujem vykazovala vysoká frekvencia výskytu autoprotílátok k hypofíze, obzvlášť pri CD 2. typu. Pri sledovaní chorých zvláštnu pozornosť na seba pútala výrazne zvýšená emocionálna labilita týchto pacientov a sklon k agresii. Podobné symptómy sa pozorovali aj u pacientov so zvýšeným titrom autoprotílátok k nadobličkam.

Dosť vysoká frekvencia výskytu autoprotílátok k MF a CF štítnej žľazy môže byť v určitej miere podmienená prekriženými reakciami pri zhodnosti receptorov TTG a inzulínu. Auto-protilátky k antigénom podžaludkovej žľazy sme pozorovali iba pri CD 1. typu a ako býva pravidlom iba u pacientov s ťažkou formou ochorenia (tab. 3). U troch pacientoch s CD 1. typu boli objavené vysoké titre autoprotílátok prakticky ku všetkým organospecifickým a organonešpecifickým antigénom, zahrňujúc antigény hormón-produkujúce orgány.

Práve, a len u týchto chorých, bola diagnostikovaná obzvlášť ťažká forma diabetu s labilným priebehom ochorenia a rýchlym kolísaním ukazovateľov glykémie v krvi, obzvlášť torpidna k všeobecne zavedenej terapii. Treba poznamenať, že takáto rôznorodosť výskytu autoprotílátok pri CD môže svedčiť o vtiahnutí do patologického procesu prakticky všetky pre život dôležité orgány a systémy.

Na druhej etápe prác sme vykonali sledovanie dynamiky titra autoprotílátok v porovnávannej skupine (1. skupina) na pozadí tradičnej terapie a v 2. skupine s použitím imunomodulátora polyoxidonia. Na pozadí všeobecne používanej terapie (1. skupina), ihneď po skončení liečby, tak aj po 6. mesiacoch, štatisticky významných zmien titra a frekvencie výskytu auto-protílátok sa neuskutočnilo. Iba u 4 z 20 pacientov tejto skupiny po tradičnej liečbe sa znížila

Typ CD	Frekvencia výskytu autoprotílátok k antigénom			
	kolagén		elasti	
	abs.	%	abs.	%
1-ho typu ( n = 20 )	8	40	4	20
2-ho typu ( n = 20 )	8	40	4	20

Tab. 1 Rozloženie autoprotílátok k organonešpecifickým antigenom u pacientov v závislosti od typu CD.

do normy hodnota titra, jedného z 5 – 7 variantov antigénov, čo sa neprejavilo na stredne skupinových hodnotách.

V 2. skupine, na nasledujúci deň po skončení liečebného kurzu preparátom polyoxidoniom, u pacientov s CD 1. typu sme zaznamenali signifikantne zníženie stredne skupinových hodnôt titra auto-protílátok až na normálne hodnoty k antigénom podžaludkovej žľazy, MF a CF (všade  $p < 0,05$ ) štítnej žľazy; u pacientov s CD 2. typu – k antigénom kolagénu, srdca ( $p < 0,05$ ) a hypofízy ( $p < 0,01$ ). Stredne skupinové hodnoty východzieh veličín titrov auto-protílátok k ostatným antigénom boli v rámci normy, avšak ich individuálna analýza a dynamika na pozadí uskutočnenej terapie polyoxidoniom vykazovala narmalizáciu vstupných zvýšených titrov auto-protílátok u jednotlivých chorých až do narmálnych hodnôt u všetkých (100%) sledovaných. Je dôležité podčiarknuť, že u pacientov 2. skupiny, dostavajúcich okrem bazovej štandardnej terapie aj preparát polyoxidonium, ukazovatele titra auto-protílátok i počas 6. mesiacov ostali v hraniciach normy v porovnaní ku pacientom 1. skupiny (tab. 4). Okrem toho v základnej skupine v porovnaní ku kontrolnej skupine, ihneď po terapii preparátom polyoxidonium sa pozorovala kladná klinická dynamika priebehu CD, doprevádzaná znížením hodnôt bazalnej, postprandialnej a stredne dňovej glykémie v krvi a HbA1c (vo všetkých prípadoch  $p < 0,01$ ) do normálnych hodnôt. Pritom u pacientov sa pozorovalo adekvatnejšie a rýchlejšie kupírovanie klinických prejavov bronchitídy. Klinická efektívnosť liečby sa spjovala s normalizáciou ukazovateľov imunitného statusu na účet zvýšenia východzieho – znížených CD3+, CD4+ hodnôt, znížením východzieho - zvýšených CD20+ - buniek (všade  $p < 0,01$ ). V porovnávannej skupine normalizácia odpovedajúcich subpopulácií lymfocitov bola u jednotlivých pacientov, čo sa neodrazilo na stredne skupinových hodnotách. Okrem toho, u všetkých chorých základnej skupiny sa zvýšila do normy fagocytárna aktivita neutrofilov ( $p < 0,01$ ) a fagocytárne číslo ( $p < 0,05$ ). V porovnávannej skupine jednotlivé ukazovatele fagocytózy za ten istý čas sa normalizovali iba u 2 chorých. Klinické a imunologické efekty po skončení liečby polyoxidoniom pretrvávali aj v priebehu 6. mesiacov. Takéto použitie preparátu polyoxidonia v komplexnej terapii zostrenej ChOB na pozadí dekompenzácie CD nezávisle od jeho typu preukázalo kladný vplyv na dynamiku imunitného statusu a titra auto-protílátok. Normalizácia obsahu auto-protílátok bola doprevádzaná rýchlejšim a efektívnejším kupírovaním klinického obrazu zostrenej bronchitídy a taktiež kompenzáciou priebehu CD v tom istom čase.

## Záver:

- 1., U 95% chorých na zosťrenú ChOB na pozadí dekompenzácie CD sa prejavuje zvýšeným obsahom organošpecifických a organonešpecifických auto-protilátok, zahrňujúc protilátky k antigénom hormón-produkujúcich orgánov.
- 2., Tradičná liečba ChOB a dekompenzácia diabetu nevedli k podstatnej zmene titra auto-protilátok, čo sa zhoduje s dynamikou klinických prejavov bronchitídy, dobou jej kupírovania a klinicko-laboratórných ukazovateľov dekompenzácie.
- 3., Prídáním k terapii preparátu polyoxidonia dovoľuje spolu s korekciou imunologických narušení rýchlejšie obnoviť hodnoty uhl'ovodíkovej výmeny – markéry dekompenzácie CD (bazalnej, postprandialnej a strednodennej glykémie v krvi a HbA1c; vo všetkých prípadoch  $p < 0,01$ ) do normálnych hodnôt a kupírovať zosťrenú ChOB. Klinicko-imunologický efekt sa v menšej miere zachoval až do 6. mesiacov.

## Literatúra:

- 1., Bondar I.A. a kol.  
Oxidačná modifikácia bielkovín pri diabetických mikroangiopatiách. Cukr. diabet. 2000. No.3, str.9-11
- 2., Vasilyeva E.V.  
Cukrový diabet – imunologické aspekty. Ter.Arkh. 1986, T.58, No.11, str.145-150
- 3., Velikanov V.K.  
Humorálne faktory všeobecnej a lokálnej imunity pri cukrovom diabete. Sov.medicína. 1986, No.4, str.106-108
- 4., Grishina T.I., Stanulis A.I., Zhdanov A.V., Chaev A.V.  
Liečba hnisavo-septických komplikácií u chorých s diabetom. Alergia, astma a klinická imunológia. 2000, No.1, str. 47-48
- 5., Dubrovskaya G.V.  
Úloha asociovaných aterogénnych lipoproteínov i imunitných komplexov v genéze diabetických mikroangiopatií. Kandidatska práca. Kiev, 1986
- 6., Kamaeva O.I.  
Imunologické aspekty rozvoja cukrového diabetu a jeho komplikácie. Ter.Arkh. 1994., T.66, No.10, str. 14-17
- 7., Pinegin B.V., Nekrasov A.V., Chaitov R.M.  
Polyoxidonium: mechanizmus účinku a klinické použitie. Farmacia. 2004., No.7, str. 16-21
- 8., Sakalo E.A.  
Stav systémov zúčastňujúcich sa v poškodzovaní kĺbov imunitnými komplexami, imunokorigujúca terapia u pacientov s diabetickou angiopatiou. Dipl.práca. Kiev., 1988
- 9., Chaitov R.M., Alekseev L.M.  
Predurčenie imunitného systému: uskutočnenie fyziologických funkcií, zabezpečenie genetickej rovnováhy vnútorného prostredia organizmu. Fyziológia a patológia imunitného systému. 2004., No.8., str. 3-14
- 10., Chaitov R.M., Pinegin B.V.  
Imunomodulatory: klasifikácia, farmakologický účinnok, klinické použitie. Farmácia. 2004., No.7, str. 10-15

Typ CD	Frekvencia výskytu autoпротиlátok k antigénom													
	tenké črevo		hrubé črevo		pľúca		srdce		pečeň		obličky			
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%		
1-ho typu (n=20)	4	20	-	-	5	25	5	25	7	35	3	15		
2-ho typu (n=20)	2	10	4	20	4	20	6	30	4	20	1	5		

**Tab.2 Rozloženie autoпротиlátok k organošpecifickým antigénom u pacientov v závislosti od typu CD**