

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.233-002.2-085.272.7

Р.М.Хаитов, А.М.Борисова, Н.В.Хорошилова, А.В.Кулаков, О.Ф.Еремина,  
Н.М.Голубева, Б.В.Пинегин

## ПРИМЕНЕНИЕ РИБОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА РИБОМУНИЛА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Институт иммунологии Минздрава РФ, Москва

В последние годы отмечается рост хронических заболеваний легких (ХЗЛ) с вялым, затяжным течением обострений и малой эффективностью антибактериальной терапии [1—4].

В связи с этим актуален поиск новых, более эффективных средств лечения ХЗЛ. Одним из перспективных направлений в этой области является использование иммунокорректоров бактериального происхождения [2,11].

Новым в разработке иммунокорректоров бактериального происхождения стало создание рибосомальных препаратов, обеспечивающих высокую специфическую и неспецифическую защиту организма от инфекций, так как рибосомы — эффективные иммуногены содержат все необходимые антигены. Кроме того, рибосомальные препараты отличаются малой токсичностью вследствие отсутствия балластных веществ [8,9].

На сегодняшний день хорошо зарекомендовал себя рибосомальный препарат рибомунил фирмы "Riege Fabre" (Франция). Рибомунил состоит из комплекса рибосомальных фракций 4 бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции верхних дыхательных путей и бронхолегочной системы (*Klebsiella pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*). Для усиления иммуногенного эффекта рибосом к ним добавлены в качестве адъюванта протеогликаны клеточной стенки *K.pneumoniae*. Имеются данные о положительном влиянии рибомунила на течение хронических заболеваний респираторного тракта [5—7]. В эксперименте показано стимулирующее действие рибомунила на клеточное и гуморальное звенья иммунитета [6,8,9,10].

Целью настоящей работы явилось изучение действия рибомунила на клиническую картину и иммунологические показатели у больных хроническим бронхитом с признаками иммунной недостаточности.

Под наблюдением находилось 105 человек, из них рибомунил получали 63 больных, остальные 42 человека получали плацебо. Возраст обследованных варьировал от 18 до 56 лет. У больных, получавших рибо-

мунил, он составил в среднем  $44,0 \pm 10,2$  года, а у получавших плацебо —  $40,2 \pm 15,6$  года. Давность заболевания в среднем составила у получавших рибомунил  $9,5 \pm 5,3$  года, а у получавших плацебо —  $11,0 \pm 2,5$  года. Частота рецидивирования в году больных, получавших рибомунил, составила  $4,2 \pm 2,7$  раза и  $3,6 \pm 1,1$  раза у получавших плацебо. Из сопутствующих заболеваний в обеих группах наиболее часто встречались заболевания ЛОР-органов (гайморит, фарингит, тонзиллит, ринит) и желудочно-кишечного тракта (гастрит, дисбактериоз кишечника).

Рибомунил больные принимали в таблетках по схеме: по 3 таблетки утром натощак каждые 4 дня в течение 3 нед. 1-го месяца, затем по 3 таблетки первые 4 дня каждого месяца в течение 5 мес.

Всем больным проводилось клинико-иммунологическое обследование до лечения, через 3 нед. после начала лечения и в дальнейшем ежемесячно. Клиническое обследование включало оценку жалоб больных, характер кашля, мокроты, болей в грудной клетке, дыхания, хрипов, наличие субфебрилитета, данные функции внешнего дыхания, рентгенологического и бронхоскопического исследований.

Иммунологическое обследование было направлено на оценку системного и местного иммунитета. Из показателей системного иммунитета изучали количество Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов (CD5, CD4, CD8, CD16, CD21), экспрессию HLA-DR-антигенов. Исследование проводили с помощью проточной цитометрии. Уровень сывороточных IgA, IgM, IgG определяли по методу Манчини. Функциональную активность полиморфно-ядерных нейтрофилов периферической крови оценивали по показателям фагоцитарного индекса (ФИ) в латекс-тесте, лизосомального индекса (ЛИ) и по люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) на люминометре 125 ("ЛКВ").

Из показателей местного иммунитета определяли уровни IgA, IgM, IgG, IgE, IgD в бронхиальном секрете и слюне иммуноферментным методом, клеточный состав бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) по ФИ, ЛИ и ХЛ

фагоцитарных клеток БАЛ. Кроме того, изучали ультраструктуру фагоцитирующих клеток БАЛ при помощи электронной микроскопии (электронный микроскоп EM-100 В, Япония). Статистическую обработку проводили на ЭВМ, достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента.

Для лечения рибомунилом были отобраны группы больных с частыми (более 3 раз в году) и затяжными обострениями хронического бронхита, с короткими ремиссиями, не получавших иммуностимулирующей терапии в течение 12 мес. перед началом лечения рибомунилом и ранее не принимавших кортикостероиды.

Рибомунил больные хроническим бронхитом получали как в фазе ремиссии, так и фазе обострения процесса.

При обострении хронического бронхита преобладал кашель с гнойной мокротой, имелись одышка при физической нагрузке, боли в грудной клетке, общая слабость. Аускультативно выявлялись жесткое дыхание, сухие и влажные хрипы. Бронхоскопически диагностирован эндобронхит I и II степени. В фазе ремиссии больные предъявляли жалобы на слабость, сухой кашель, реже на кашель со слизистой мокротой. Объективно выявлялись сухие хрипы, бронхоскопически чаще ставили диагноз эндобронхита I степени.

На фоне приема рибомунила постепенно исчезали признаки воспаления в бронхолегочной системе, что сопровождалось положительной динамикой клинических симптомов (рис.1).

Раньше других клинических симптомов как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии уменьшались или исчезали слабость, потливость и сухой кашель. К концу 3-й недели лечения в фазе обострения уменьшился кашель со слизистой и гнойной мокротой, а в период ремиссии кашель со слизистой мокротой полностью исчез.

Из объективных признаков следует также отметить положительную динамику показателей функции внешнего дыхания (ФВД) — увеличение скорости экспираторного потока по бронхам среднего и крупного калибра (рис.2).

Из табл.1 видно, что встречаемость кашля с мокротой снизилась с 90 до 6% в фазе обострения и с 16 до 2% — в фазе ремиссии. Гнойная мокрота отмечалась в фазе обострения в 62% случаев, после лечения была

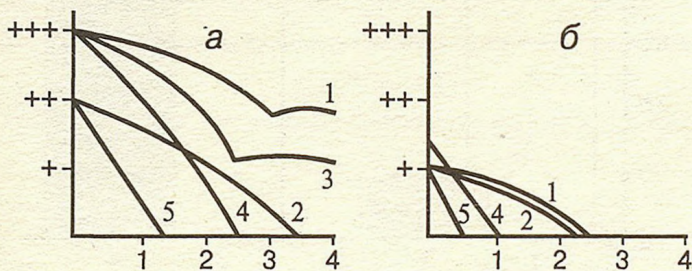


Рис.1. Динамика клинических признаков под влиянием лечения рибомунилом.

а — фаза обострения; б — фаза ремиссии.

1 — кашель со слизистой мокротой, 2 — сухой кашель, 3 — кашель с гнойной мокротой, 4 — слабость, 5 — потливость.

По оси абсцисс: — время лечения, нед; по оси ординат — выраженность признаков.

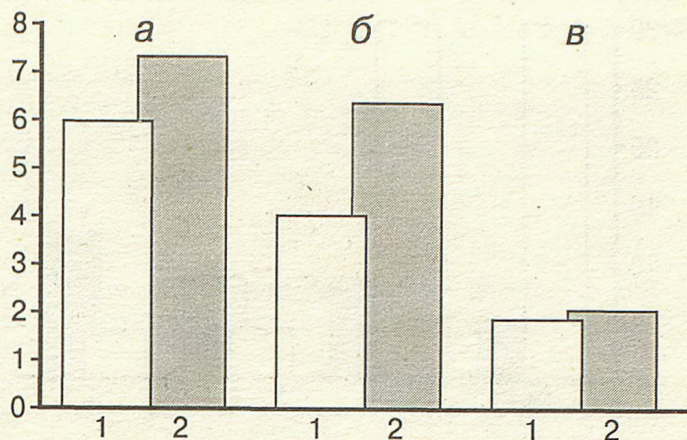


Рис.2. Влияние рибомунила на функцию внешнего дыхания больных.

а — скорость движения воздуха по бронхам крупного калибра; б — скорость движения воздуха по бронхам среднего калибра; в — скорость движения воздуха по бронхам мелкого калибра; 1 — до лечения, 2 — после лечения. По оси ординат — скорость движения воздуха в процентах от должной.

лишь в 8% случаев. Соответственно изменилась встречаемость влажных хрипов. Если до лечения в фазу обострения они прослушивались в 20% случаев, то после лечения — в 12%. Эндобронхит II степени отмечался у 32% больных в фазе обострения до лечения, а после лечения — у 14%, а в фазе ремиссии эндобронхит I степени был соответственно у 80% больных до лечения и у 28% после лечения рибомунилом.

Таблица 1

Встречаемость клинических признаков у больных до и после лечения рибомунилом (в %)

Клинические признаки	Обострение		Ремиссия	
	до	после	до	после
Кашель				
сухой	10	—	22	2
влажный	90	6	16	2
Мокрота				
слизистая	28	6	27	—
гнойная	62	8	—	—
Боли в грудной клетке	11	—	—	—
Общая слабость	78	2	15	4
Одышка	33	3	8	2
Субфебрилитет	28	—	—	—
Дыхание				
ослабленное	12	6	10	2
жесткое	20	2	5	3
Хрипы				
сухие	28	12	12	2
влажные	20	12	—	—
Эндобронхит				
I степени	68	42	80	28
II степени	32	14	—	—

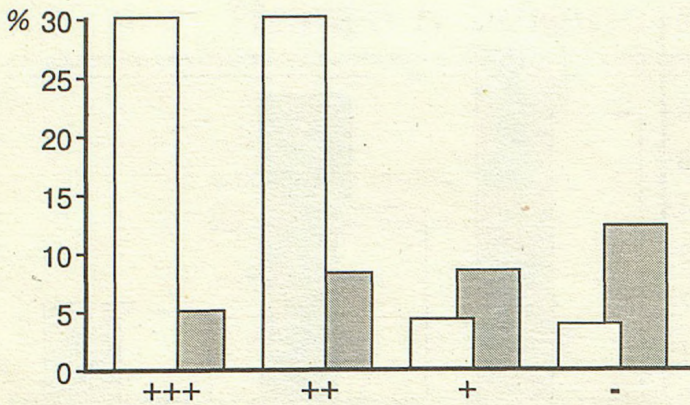


Рис.3. Эффективность терапии рибомунилом. По оси ординат — процент от общего количества больных.

Светлые столбики — больные, начинавшие лечение в фазе ремиссии; заштрихованные столбики — больные, начинавшие лечение в фазе обострения. +++ отличный эффект, ++ хороший эффект, + удовлетворительный эффект, — отсутствие эффекта.

Отличный общий клинический эффект лечения рибомунилом оценивали как +++, хороший — как ++, удовлетворительный как + и отсутствие эффекта обозначали минусом. Отличный эффект характеризовался отсутствием обострений хронического бронхита в течение всего курса лечения, хороший — положительной динамикой большинства клинических и лабораторных показателей, удовлетворительный — возможным наличием 1 небольшого обострения бронхита в период лечения; отсутствие эффекта означало 3 и более обострения основного процесса и без положительной динамики изучаемых показателей.

Отличный эффект лечения рибомунилом отмечен у 30% больных хроническим бронхитом, получавших препарат в период ремиссии, и у 5% больных, получавших рибомунил в период обострения (рис.3). Эффект расценен как хороший у 30% больных в фазе ремиссии и у 8% в фазе обострения, удовлетворительный эффект наблюдался у 4% больных, получав-

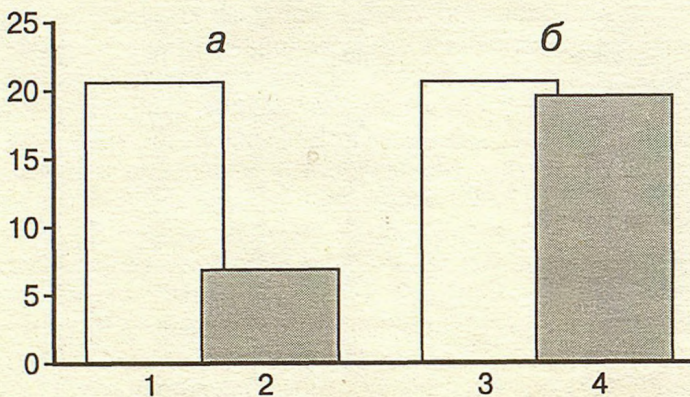


Рис.4. Влияние рибомунила на длительность обострения хронического бронхита.

а — длительность обострений у получавших рибомунил, б — длительность обострений у получавших плацебо. По оси абсцисс: 1 — до лечения рибомунилом; 2 — после лечения рибомунилом; 3 — до лечения плацебо; 4 — после лечения плацебо (здесь и на рис.5.); по оси ординат — длительность обострений в днях.

ших рибомунил в фазе ремиссии, и у 8%, получавших препарат в фазе обострения процесса. Четкий положительный эффект лечения отсутствовал у 2 (3%) больных в фазе ремиссии и у 6 (12%) в фазе обострения. Следует отметить, что наиболее выраженная и быстро наступившая положительная динамика клинических симптомов наблюдалась у тех больных, которым рибомунил назначался в фазе ремиссии процесса.

У 8 больных без положительного эффекта 3-недельного курса терапии рибомунилом отмечены постоянный стресс, в большинстве случаев обусловленный плохими социально-бытовыми условиями, курение более 1 пачки сигарет в день в течение 10—20 лет, длительное пребывание в сыром и запыленном помещении, контакт с вредными химическими веществами.

Сравнивая результаты лечения рибомунилом с эффектом плацебо, удалось отметить влияние рибомунила на длительность обострений и снижение потребности в антибактериальной терапии. Рибомунил уменьшал длительность обострений хронического бронхита. Если до лечения средняя продолжительность обострения составляла 21 день, то на фоне приема рибомунила она снизилась до 7 дней. У получавших плацебо длительность обострений практически не изменилась (рис.4).

Терапия рибомунилом снизила потребность в антибактериальных препаратах для купирования обострений. Так, при обострении хронического бронхита до начала лечения потребность в антибактериальной терапии была практически у всех больных. После начала приема рибомунила она сохранилась лишь у 18% больных. После приема плацебо в антибактериальной терапии нуждались почти 90% больных (рис.5).

На фоне приема рибомунила, наряду с уменьшением числа и продолжительности обострений хронического бронхита, отмечалось уменьшение клинических проявлений сопутствующей хронической инфекции, в частности, хронического гайморита, тонзиллита. У 1 больного на фоне терапии рибомунилом, помимо стойкой ремиссии хронического бронхита, наступила и ремиссия сопут-

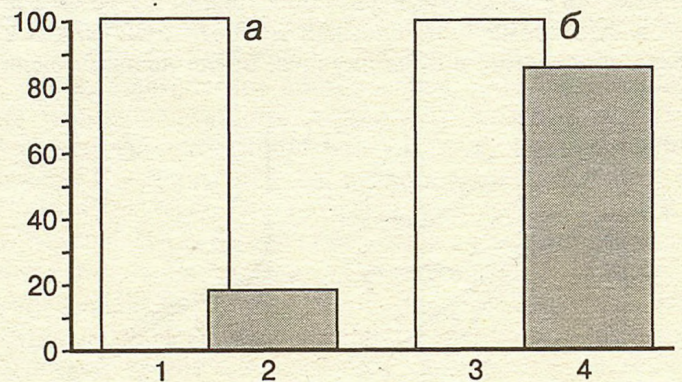


Рис.5. Влияние рибомунила на потребность в антибактериальной терапии при обострениях.

а — потребность в антибактериальной терапии у получавших рибомунил; б — потребность в антибактериальной терапии у получавших плацебо. По оси ординат — потребность в антибактериальной терапии для купирования обострений (в % больных, получавших рибомунил или плацебо).

Субпопуляции лимфоцитов до и после лечения (абсолютное содержание  $1 \text{ мм}^3$  крови;  $M \pm m$ )

Фаза (активность процесса)	CD5 <sup>+</sup>		CD4 <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup>		CD21 <sup>+</sup>		CD16 <sup>+</sup>		HLA-DR <sup>+</sup>	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
<b>Р и б о м у н и л</b>												
Обострение	1,0±0,06	1,2±0,1	0,6±0,05	0,7±0,06	0,4±0,03	0,4±0,05	0,08±0,01	0,09±0,02	0,08±0,01	0,1±0,02	0,1±0,01	0,1±0,02
Ремиссия	1,2±0,1	1,1±0,1	0,9±0,06	0,7±0,06	0,5±0,06	0,3±0,04	0,1±0,02	0,06±0,01	0,2±0,03	0,1±0,04	0,1±0,03	0,07±0,02
<b>П л а ц е б о</b>												
Обострение	1,1±0,4	1,7±0,6	0,6±0,3	0,9±0,4	0,5±0,3	0,6±0,2	0,06±0,04	0,07±0,04	0,2±0,1	0,3±0,17	0,2±0,1	0,3±0,18
Ремиссия	1,1±0,4	1,2±0,3	0,6±0,25	0,7±0,2	0,5±0,2	0,09±0,03	0,1±0,02	0,2±0,02	0,1±0,02	0,1±0,02	0,2±0,02	0,1±0,04

ствующего фурункулеза (практически полное исчезновение гнойничковых высыпаний на коже).

Клинический эффект рибомунила заключается в улучшении клинической картины основного бронхолегочного процесса, уменьшении числа и длительности обострений хронического бронхита, в снижении потребности в антибактериальной терапии, ослаблении клинических проявлений сопутствующей хронической инфекции.

Больные переносили рибомунил хорошо. Лишь в единичных случаях (8 человек) в первые 2 нед. приема рибомунила возникло небольшое обострение хронического бронхита длительностью не более 12—15 дней, а затем отмечался хороший и быстрый результат антибактериальной терапии.

Из других побочных эффектов терапии рибомунилом наблюдалось обострение хронической инфекции: в 1 случае хронического тонзиллита и в 2 случаях хронического пиелонефрита (боли в пояснице, дизурические явления, общая слабость, изменения в анализах мочи и крови). Обострение пиелонефрита успешно купировалось уроантисептиками в течение 1,5 нед. Обострение хронического тонзиллита дополнительных назначений не потребовало, так как быстро купировалось самостоятельно. Головные боли наблюдались у 1 больной, имевшей в анамнезе гнойный менингит. У 4 больных наблюдалась тошнота в первые дни приема рибомунила. К концу 1-й недели лечения эти явления прошли самостоятельно.

Таким образом, во время лечения рибомунилом возможны кратковременные обострения хронической инфекции, которые успешно купируются симптоматическими и антибактериальными препаратами.

Проведенные нами в процессе лечения рибомунилом клинико-иммунологические сопоставления позволили выявить ряд особенностей влияния рибомунила на показатели иммунитета. Отмечено определенное влияние рибомунила на показатели клеточного иммунитета. С учетом ремиссии и обострения был проведен анализ иммунологических показателей в зависимости от их исходного уровня.

Независимо от фазы процесса, в обеих группах больных при исходно низких показателях иммунитета отмечается их повышение, а при исходно повышенных значениях — снижение.

У больных с исходно повышенным содержанием CD5<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> клеток преобладала гнойно-обструктивная форма хронического бронхита с яркими обострениями процесса, сопутствующим хроническим тонзиллитом, но при этом отмечался хороший эффект антибактериальной терапии.

У больных с исходно низким содержанием CD5<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> лимфоцитов отмечено вялое течение обострений и незначительный эффект антибактериальной терапии.

Средние значения исходных показателей субпопуляционного состава лимфоцитов у обследованных больных незначительно отличались от нормы и мало менялись в процессе 3-недельного лечения (табл.2). Однако у

Таблица 3

Функциональная активность полиморфно-ядерных нейтрофилов до и после 3-недельного курса лечения рибомунилом,  $M \pm m$ 

Фаза (активность процесса)	ХЛ		ЛИ		ФИ	
	до	после	до	после	до	после
<b>Р и б о м у н и л</b>						
Обострение	44,26±39,7	20,2±26,3	1,38±0,66	1,36±0,23	62,8±18,9	72,3±12,42
Ремиссия	56,46±48,5	18,3±10,1	1,23±0,54	1,31±0,29	74,3±16,2	75,7±12,59
<b>П л а ц е б о</b>						
Обострение	47,09±9,29	48,4±9,86	1,29±0,5	1,17±0,47	66,5±11,5	7,25±11,73
Ремиссия	4,0±38,2	2,95±15,4	1,1±0,29	0,9±0,44	76,2±12,2	82,3±15,58

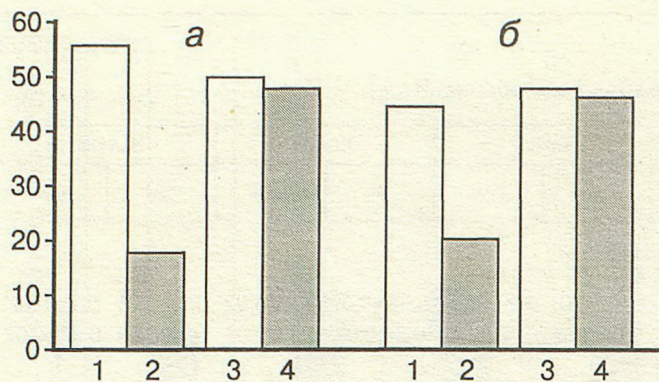


Рис.6. Влияние рибомунила на индекс стимуляции люминол-зависимой ХЛ нейтрофилов периферической крови у больных.

Здесь и далее на рис.7—11: а — в фазе ремиссии хронического бронхита, б — в фазе обострения хронического бронхита. По оси абсцисс: 1 — до лечения рибомунилом, 2 — после лечения рибомунилом, 3 — до лечения плацебо, 4 — после лечения плацебо. По оси ординат — индекс стимуляции люминол-зависимой ХЛ.

больных с исходно сниженным или исходно повышенным содержанием  $CD4^+$ ,  $CD5^+$  лимфоцитов этот показатель нормализовался в течение уже первых 3 нед. приема рибомунила, что коррелировало с положительным клиническим эффектом терапии.

В целом под влиянием рибомунила отмечается тенденция к нормализации показателей клеточного иммунитета, к увеличению сниженного содержания  $CD5^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  клеток. Медленную динамику иммунологических показателей следует объяснить, по-видимому, тем, что срок, прошедший от начала лечения рибомунилом, недостаточен для полной реализации его иммуномодулирующего действия. По данным литературы, для этого необходимо не менее 2—6 мес.

Рибомунил существенно влияет на показатели фагоцитарного звена иммунитета (табл.3). Так, при изучении функциональной активности полиморфноядерных нейтрофилов периферической крови больных хроническим бронхитом как в фазе ремиссии, так и фазе обострения отмечается достоверное снижение показателей ХЛ нейтрофилов крови (рис.6). Однако снижение этого показателя было различным в зависимости от клинических особенностей заболевания. Выделены группы больных со снижением исходно повышенных

значений ХЛ до нормальных цифр, со снижением исходно повышенных значений ХЛ ниже нормы и со снижением исходно нормальных значений ХЛ ниже нормы.

Снижение показателей ХЛ с исходно высоких значений до нормы наблюдалось у больных, получавших рибомунил в фазе ремиссии. В дальнейшем у этих больных отмечен хороший и отличный эффект лечения. Значительное снижение показателей ХЛ — с повышенных цифр ниже нормы наблюдалось у больных, находившихся к моменту начала лечения рибомунилом в фазе обострения с выраженными признаками воспаления в бронхиальном дереве. В дальнейшем у этой группы отмечался удовлетворительный эффект терапии рибомунилом. Исходно нормальные значения ХЛ нейтрофилов снижались в основном у лиц, находившихся к моменту начала терапии рибомунилом в фазе нестойкой ремиссии. У больных с таким типом снижения ХЛ наблюдался удовлетворительный, но нестойкий клинический эффект лечения.

Интересно отметить, что влияние рибомунила на фагоцитарное звено системы иммунитета выражалось также в коррекции сопутствующих гнойных заболеваний (гайморит, фурункулез) у больных хроническим бронхитом.

Таким образом, по показателям ХЛ нейтрофилов крови выявляются определенные корреляции с клиническими данными больных, получавших рибомунил.

Изучение гуморального звена иммунитета показало, что содержание иммуноглобулинов сыворотки крови практически не изменилось в процессе лечения рибомунилом. Иную картину представляют показатели местного иммунитета.

Отмечена существенная динамика уровней иммуноглобулинов бронхиального секрета и слюны. У обследованных больных хроническим бронхитом в фазу обострения и в фазу ремиссии наблюдались как повышенные, так и пониженные концентрации секреторного IgA бронхиального секрета и слюны. У больных с повышенным уровнем секреторного IgA были значительно выражены признаки воспаления в бронхиальном дереве. У больных с пониженным уровнем секреторного IgA в бронхиальном секрете и слюне отмечены гипотрофия слизистых оболочек респираторного тракта.

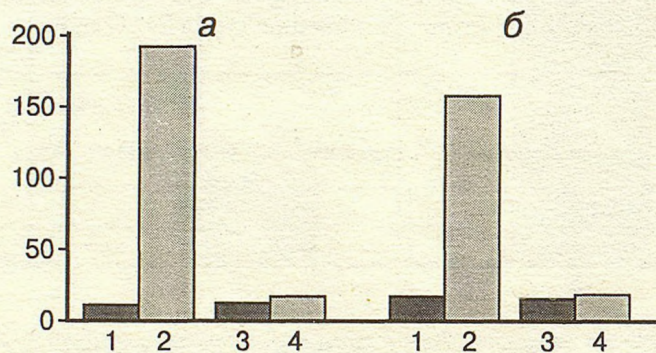


Рис.7. Влияние рибомунила на уровень секреторного IgA в бронхиальном секрете.

По оси ординат (здесь и на рис.8): уровень секреторного IgA, в мкг/мл.

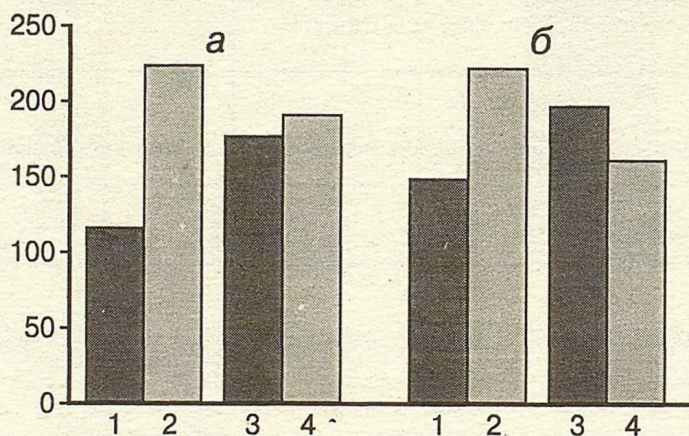


Рис.8. Влияние рибомунила на уровень секреторного IgA в слюне.

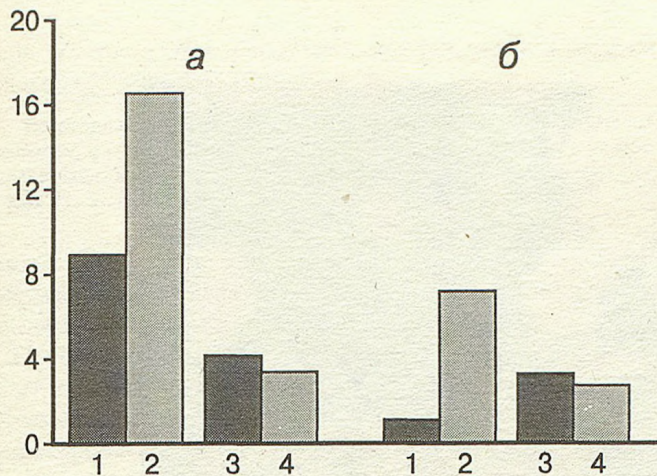


Рис.9. Влияние рибомунила на уровень IgD в бронхиальном секрете.

торного тракта, вялое течение воспалительного процесса. У лиц с исходно низким уровнем секреторного IgA в бронхиальном секрете под влиянием лечения рибомунилом, по сравнению с группой получавших плацебо, отмечается повышение уровня секреторного IgA в бронхиальном секрете и слюне как в фазе ремиссии, так и в фазе обострения (рис.7,8).

У больных хроническим бронхитом в фазе ремиссии, но особенно в фазе обострения отмечаются исходно низкие уровни IgD в бронхиальном секрете. Под влиянием лечения рибомунилом происходит достоверное повышение уровней IgD в бронхиальном секрете как в фазе ремиссии, так и в фазе обострения процесса (рис.9).

Изучение взаимосвязей местного иммунитета с клиническим эффектом терапии рибомунилом позволило отметить, что в случае положительного эффекта лечения повышаются уровни секреторных IgA и IgD бронхиального секрета и слюны, а при отсутствии четкого клинического улучшения они снижаются.

Таким образом, уровни секреторных IgA и IgD бронхиального секрета и слюны коррелируют с клиническим эффектом лечения рибомунилом.

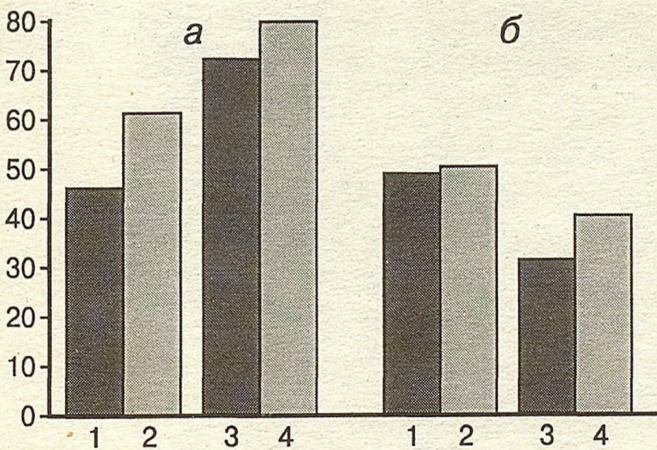


Рис.10. Влияние рибомунила на уровень макрофагов в лаважной жидкости.

По оси ординат: уровень макрофагов в %.

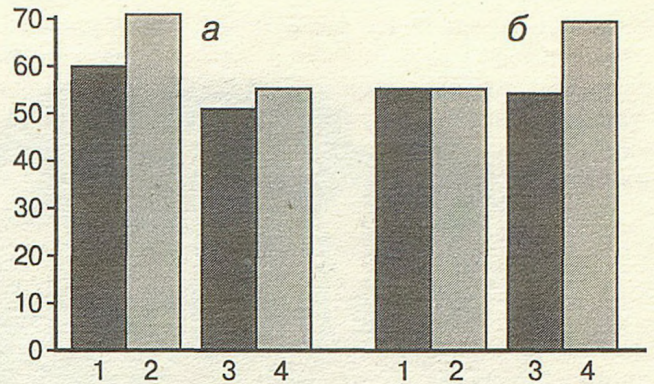


Рис.11. Влияние рибомунила на ФИ фагоцитов лаважной жидкости.

По оси ординат: ФИ в %.

В процессе лечения рибомунилом изменялся и клеточный состав БАЛ. Отмечалось увеличение содержания макрофагов в БАЛ, преимущественно у больных, начинавших лечение в фазе ремиссии (рис.10). Содержание макрофагов в лаважной жидкости особенно увеличивалось у больных, получавших рибомунил в фазе нестойкой ремиссии. В фазе обострения за три недели приема рибомунила особой динамики данного показателя не отмечалось.

Выявлены изменения фагоцитарного индекса (ФИ) нейтрофилов и макрофагов БАЛ. ФИ нейтрофилов и макрофагов БАЛ достоверно увеличивался в фазе ремиссии, тогда как в фазе обострения особенных его изменений не наблюдалось (рис.11).

Говоря об изменениях клеточного состава лаважной жидкости, необходимо отметить изменения ультраструктуры фагоцитирующих клеток БАЛ. До лечения в клеточном составе БАЛ преобладали нейтрофилы (рис.12, а). Вся цитоплазма нейтрофилов лаважной жидкости заполнена фаголизосомами, оттеснившими ядро клетки к периферии. Первичные лизосомы в таких клетках единичны. Отростки утрачены, поверхность клетки гладкая.

Таким образом, ультраструктурная характеристика нейтрофилов свидетельствует об активном срабатывании фагоцитарной системы, что блокирует дальнейшее проявление фагоцитарной функции. Это делает клетку функционально малоактивной.

Ультраструктура макрофагов до лечения также отличалась обилием фаголизосом в цитоплазме; некоторые из них сливались. Первичные лизосомы в таких клетках не дифференцировались. Мелкие единичные митохондрии расположены между фаголизосомами (см. рис.12, б).

Через 3 нед. после лечения рибомунилом изменялся клеточный состав лаважной жидкости: появлялось значительное число макрофагов. Изменяется и ультраструктура клеточных звеньев. В цитоплазме нейтрофилов начинают преобладать первичные лизосомы, уменьшается количество фаголизосом (см. рис.12, в).

В ультраструктуре макрофагов также исчезают фаголизосомы (см. рис.12, г, д). В цитоплазме преобладают новообразованные митохондрии, которые отличаются малыми размерами и утолщенными мембранами крист.

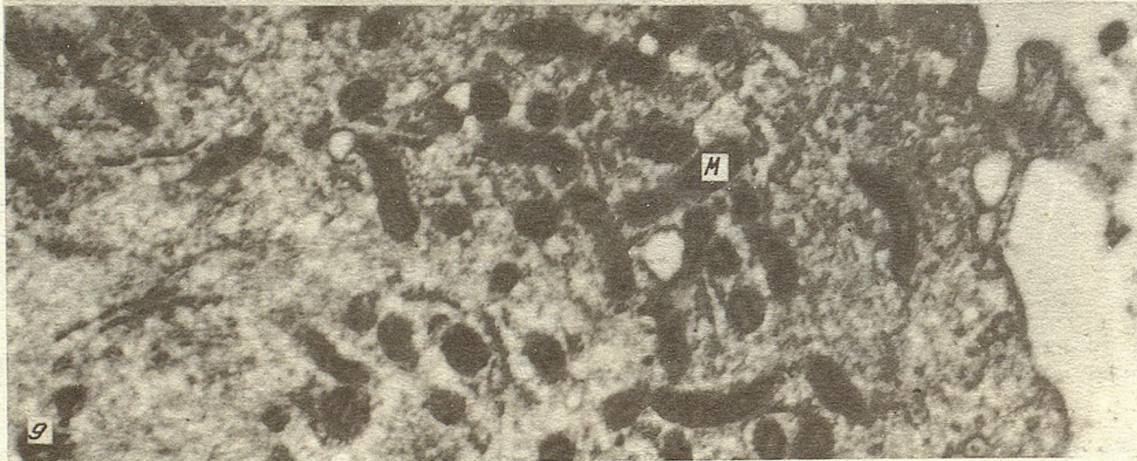
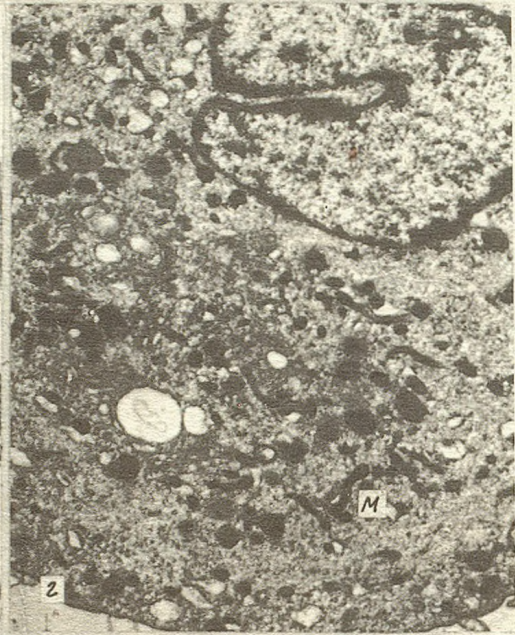
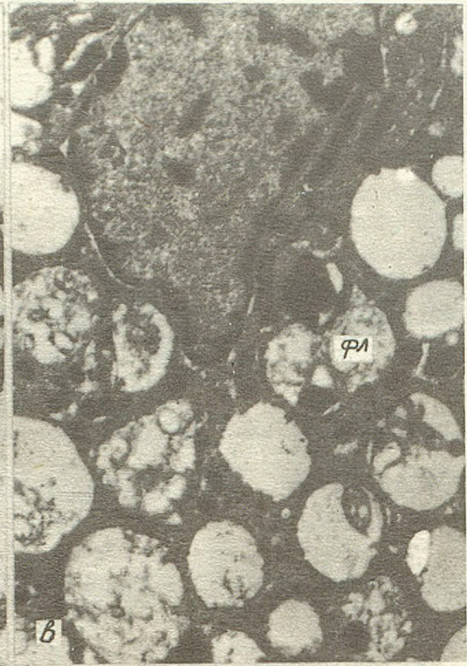
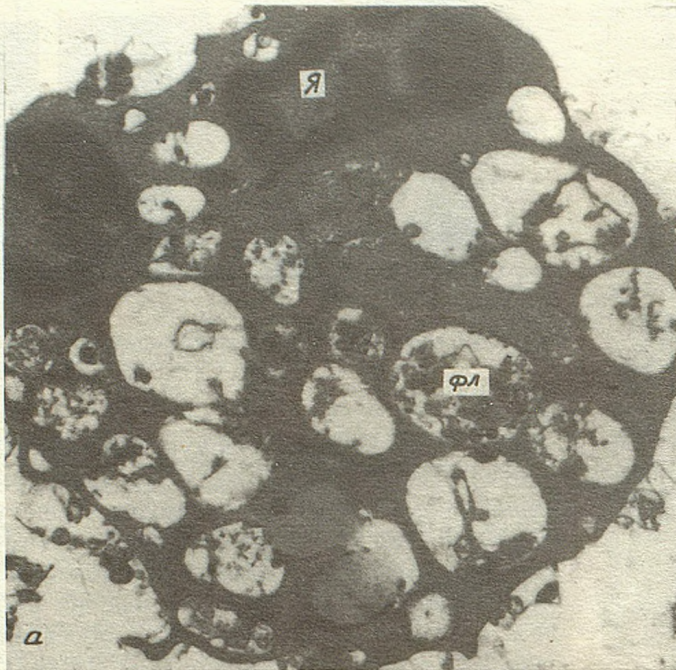


Рис.12. Ультраструктура нейтрофилов и макрофагов лаважной жидкости до и после лечения рибомунилом.

*a* — ультраструктура нейтрофилов до лечения рибомунилом; *b* — после лечения рибомунилом; *в* — ультраструктура макрофагов до лечения рибомунилом; *г* — после лечения рибомунилом. я — ядро; фл — фаголизосома; л — лизосома; м — митохондрия. Ув. 6000; *д* — митохондрии в цитоплазме макрофагов. Ув. 14 000.

Такая ультраструктура макрофагов после лечения рибомунилом связана с изменением метаболизма и усилением их функциональной активности.

Таким образом, при лечении рибомунилом происходит изменение ультраструктурной организации фагоцитирующих клеток, направленное на обновление лизосомальных структур в фагоцитах, усиление их функциональной активности. При сопоставлении полученных результатов с клиническими признаками отмечено, что эффективность рибомунила зависит от исходного функционального состояния и резервных возможностей фагоцитирующих клеток.

В заключение следует отметить, что рибосомальный иммунокорректор рибомунил является эффективным средством лечения хронического бронхита. Под влиянием рибомунила уменьшаются число и длительность обострений хронического бронхита, уменьшается потребность в антибактериальной терапии при обострениях. В процессе лечения рибомунилом исчезают или уменьшаются клинические признаки хронического бронхита и нормализуются измененные показатели местного и системного иммунитета.

Наиболее благоприятным периодом для назначения рибомунила является фаза ремиссии хронического бронхита, что, по-видимому, связано с его вакциноподобным действием.

Как показали исследования, рибомунил оказывает иммунокорректирующее влияние преимущественно на фагоцитарное звено системы иммунитета и на местный иммунитет слизистых оболочек респираторного тракта. В связи с этим применение рибомунила оправдано у больных с признаками вторичного иммунодефицитного состояния, страдающих частыми респираторными инфекциями, хроническими заболеваниями бронхолегочной системы.

Перспективны дальнейшее изучение механизмов действия рибомунила и оценка его эффективности после более длительного его применения.

Таким образом, появление нового активно действующего препарата бактериального происхождения рибомунила открывает новые возможности в лечении хронического бронхита.

#### В ы в о д ы

1. Рибомунил является эффективным патогенетически направленным средством иммунокоррекции при хроническом бронхите.

2. В результате приема рибомунила уменьшается число обострений хронического бронхита и они протекают легче.

3. Наиболее благоприятным периодом для назначения рибомунила является фаза ремиссии хронического бронхита.

4. Рибомунил преимущественно влияет на функциональную активность фагоцитарной системы, а также на показатели гуморального иммунитета слизистых оболочек респираторного тракта.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Борисова А.М. // Тер. арх.— 1991.— № 10.— С.4—14.
2. Палеев Р.Н., Царькова Л.Н., Борохов А.И. Хронические неспецифические заболевания легких.— М., 1985.
3. Чучалин А.Г. Иммунокоррекция в пульмонологии.— М., 1989.
4. Bergmann K. // *Mal. Medicament. / Drugs Dis.*— 1987.— Vol.3, № 2.— P.47—54.
5. Ebner R. // *Ibid.*— P.99—104.
6. Girard J.P., Gumowski P.I. // *Ibid.*— P.77—90.
7. Michel F.B. // *Ibid.*— P.55—76.
8. Nicolayeva L.V., Saveliev E.P. // *Biomed. Sci.*— 1991.— Vol.2, № 1.— P.1—10.
9. Normier G., Pinel A.M., Dussourd d Hinterland L. et al. // *Mal. Medicament. / Drugs Dis.*— 1987.— Vol.3, № 2.— P.11—19.
10. Revillard J.P., Millet I., Lafont S. et al. // *Ibid.*— P.37—47.
11. Wigzell H. // *Ibid.*— P.105.

Поступила 13.02.95.