

УДК: 616.211/232-036.11-06:616-092.19-008.64]-085.376.036.8

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЧАСТО РЕЦИДИВУЮЧІ ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ІНФЕКЦІЇ НА ТЛІ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ ПОРУШЕНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ ЛІКОПІД*ЧОП'ЯК В.В., ПОТЬОМКІНА Г.О.*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Висока кількість, особливо на теперішній час, хворих на повторні гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) вірусного чи/або бактерійного генезу залишається важливою проблемою, яка знаходиться в центрі уваги клініцистів різних спеціальностей, в першу чергу: лікарів-клінічних імунологів, сімейних лікарів, терапевтів, педіатрів, отоларингологів, пульмонологів та інших. Кількісна популяція часто хворюючих осіб (дорослих та дітей) складає біля 20-45%. Причому, в 20-40% з часом у цих хворих на виявляються імунодефіцитні порушення (D84.8 за МКХ-10), формується хронічна патологія, ризик розвитку якої прямо пропорційний збільшенню кратності епізодів ГРЗ протягом року. ГРЗ при цьому характеризуються затяжним перебігом, розвитком ускладнень у вигляді загострення хронічних вогнищ інфекції ЛОР-органів, респіраторного і урогенітального каналів, причиною яких стає активізація умовно-патогенної мікрофлори, в першу чергу бактерійної, грибкової та вірусної. Такі пацієнти виявляються резистентними до традиційної терапії та потребують спеціалізованої допомоги лікаря-клінічного імунолога через порушення імунної системи та необхідності застосування імунотропної терапії залежно від виявлених видів і типів імунодефіцитних порушень [21, 14, 7, 3].

ГРЗ – поліетіологічна група інфекцій дихальних шляхів, в якій провідну роль відіграють чисельні респіраторні віруси (риносинтиціальні, віруси грипу, парагрипу, аденовіруси тощо) та інші збудники, які володіють тропністю до епітелію респіраторного каналу (хламідії, мікоплазма, уреоплазма тощо). Не останню роль відіграють і бактерійні інфекції (від 10 до 30% ГРЗ, особливо в дітей). Серед бактерійних збудників, які викликають ГРЗ, домінують пневмококи, гемофільна паличка, золотистий стафілокок, клебсієла тощо [21, 7, 18].

Однак, особливу роль щодо запуску формування імунодефіцитних порушень відіграють віруси. Відомо, що віруси (особливо вірус грипу) викликають дегенерацію, некроз і метабліазію епітелію, впливають на проникливість кровоносних і лімфатичних судин, порушують хемотаксис і фагоцитоз, зменшують мукоциліарний кліренс, збільшують бактерійну адгезію і колонізацію патогенними мікроорганізмами.

Відомі наступні основні механізми проти-вірусного захисту: механічні бар'єри у вигляді цілісності шкіри та слизових оболонок; гуморальні фактори - лізоцим, специфічні імуноглобуліни класів IgM та IgG проти основних антигенних структур мікроорганізмів, секреторний IgA, цитокіни (інтерферони, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин тощо); клітинні - моноцити/макрофаги, гранулоцити, кілерні клітини, Т-цитотоксичні лімфоцити. Ефективність проти-вірусного імунітету постійно посилюється наявною кооперацією природжених та набутих факторів захисту.

У формуванні противірусного природженого та набутого імунітету особливо важливу роль відіграють цитокіни. Так, IL1, IL6, IL8 – відповідають за ремодуляцію дихальних шляхів, а IL8 – додатково стимулює адгезивні властивості гранулоцитів, виконуючи роль індуктора гострої запальної реакції тощо. Дослідження останніх років показали, що на ендотеліальних та епітеліальних клітинах нижніх дихальних шляхів людини виявлена підвищена експресія міРНК, яка кодує IL17. Цей цитокін продукується Т-хелперами 17 типу (Th17), забезпечуючи захист організму від патогенів, які не знищуються іншими захисними факторами. Окрім цього, ці лімфоцити часто асоціюють з різними автоімунними та алергічними хворобами/реакціями [11, 9].

При формуванні противірусного захисту активно використовується цитотоксичний потенціал таких клітин-ефекторів, як моноцити/макрофаги, гранулоцити й кілерні клітини. Особливо важливу роль при цьому виконує фагоцитарна система, яка забезпечує першу лінію захисту природженого клітинного імунітету і здатна здійснювати основну захисну функцію організму - фагоцитоз. До системи фагоцитів відносяться моноцити/макрофаги та гранулоцити (мікрофаги) - нейтрофіли, еозинофіли, базофіли. Відомі наступні основні функції моноцитів/макрофагів: кілерна (здатність до фагоцитозу); антигенпрезентуюча; регуляторна (синтез цитокінів); репаративна (посилення синтезу колагену через систему фіброгенезу, прискорення росту кровоносних судин); реологічна (синтез факторів згортання крові, компонентів системи комплементу, фібронектину тощо). Нейтрофіли відіграють

важливу роль у розвитку бактерицидних і цитолітичних реакцій, а також беруть участь у патогенезі запалення і фібриногенезі. Ці клітини першими вступають у контакт з патогеном, є досить мобільними і швидко діють. На відміну від макрофагів, зрілі нейтрофіли не синтезують нових ферментів, не відновлюють запаси енергії. Лізосомальні ферменти моноцитів/макрофагів та гранулоцитів можуть руйнувати патогени двома шляхами: 1) кисеньнезалежним – за допомогою таких ферментів, як протеїнази, катіонні білки, лізоцим, лактоферин тощо; 2) кисеньзалежним – за участю мієлопероксидази з утворенням синглетного кисню, пероксиду водню, гідроксильних радикалів, атомарного хлору. На сьогодні в лейкоцитах ідентифіковані більше 180 біологічно активних сполук, частина яких забезпечує функціонування мікроцидної системи. Значна роль у ефективності клітинних процесів у фагоцитах належить мієлопероксидазі, яка міститься в азурофільних гранулах нейтрофілів та моноцитів, однак її мало в макрофагах. Ефективним індуктором утворення реактивних форм кисню в фагоцитах є IFN- γ , підвищений рівень IL-4. IFN- γ індукує в макрофагах синтез TNF- α , IL-1, LPS та оксид азоту (NO) [13, 25]. Відомо, що реактивні форми кисню можуть частково виділятися із фаголізосоми, стаючи потенційно токсичними як для самої клітини, так і для оточуючих власних клітин. Тому, ці сполуки швидко дезактивуються такими антиоксидантними ферментами, як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіон тощо. Катіонні білки продукуються, в основному, в гранулоцитах і володіють високою неспецифічною бактерицидністю, підвищують проникливість стінок мікросудин (діють як гістамін), стимулюють хемотаксис та адгезію лейкоцитів до мікроорганізмів [5, 4].

Часті повторні ГРЗ наявні в осіб з імунодефіцитними порушеннями. Вони можуть бути зумовлені конституційними особливостями та генетичною схильністю до бронхолегеневої, урогенітальної та ЛОР-патології. Окрім цього, в таких пацієнтів можуть формуватись епігенетичні зміни під впливом негативних факторів довкілля, в результаті чого змінюється імунна відповідь, особливо за рахунок порушень фагоцитарної ланки імунної системи. Існують багато факторів, які здатні посилити таку несприятливу ситуацію, до яких можна віднести забруднення довкілля, стресові ситуації на роботі та вдома, перенесені хвороби, операції тощо. Під впливом всіх вище вказаних факторів формується спорозне коло: постійна антигенна стимуляція імунної системи призводить до її виснаження, під впливом метильованих груп змінюється генетична регуляція імунної відповіді, поступово розвиваються набуті/вторинні імунодефіцитні порушен-

ня, що сприяє в подальшому частим рецидивам наявної патології. Як було вказано вище, важливу роль у цих процесах відіграють фагоцити, зокрема нейтрофіли. Кількісна оцінка та функціональна активність цих клітин має велике значення в комплексному аналізі й діагностиці імунодефіцитних порушень.

Набуті/вторинні імунодефіцитні порушення проявляються під впливом різних шкідливих факторів, в т. інфекційних агентів. Їхня поширеність у країнах Європейського союзу складає 8-15%, а загалом у світі – 10-45%. У зв'язку з низьким рівнем інформованості практикуючих лікарів різних фахів щодо основних анамнестичних та клініко-лабораторних ознак первинних і вторинних імунодефіцитів, діагностика цієї патології здійснюється із запізненням або взагалі відсутня. Наявність імунних порушень приводить до прогресуючих морфологічних змін у тканинах і органах, зміни їх функціональної активності, що в подальшому стає причиною інвалідизації хворого та навіть смертельних випадків [15, 23].

На сучасному етапі надання спеціальної імунної допомоги таким хворим відбувається на тлі інтенсивного пошуку нових імунотропних препаратів, які здатні посилювати фагоцитоз, сприяючи його високій функціональній продуктивності. Застосування сучасних наукоємких технологій в цій області розширює можливості розробки потужних, в тому числі рекомбінантних екзогенних цитокінів, стимуляторів ендогенних цитокінів або хіміосинтетичних препаратів, які володіють оптимальним імунокорегуючим лікувально-профілактичним потенціалом з мінімальними побічними ефектами [19, 2].

Імуномодулятор Лікопід (N-ацетил-N глюкозамініл-N ацетил-мураміл-дипептид) відноситься до синтетичних аналогів основного фрагменту клітинної стінки бактерій та впливає на моноцитарно-макрофагальний ланцюг імунної системи. Стимулюючи клітини моноцитарно-макрофагального ряду, Лікопід сприяє їх активації, посилює експресію HLA-DR-антигенів, підвищує активність лізосомальних ферментів, продукцію активних форм кисню, посилюючи цитотоксичний ефект макрофагів щодо бактерій, вірус-інфікованих та пухлинних клітин. Під впливом Лікопиду посилюється синтез прозапальних цитокінів (IL-1, TNF- α та CSF-факторів), які, в свою чергу, також підвищують ефективність фагоцитозу, що в подальшому сприяє активізації, проліферації й диференціації T- і B-лімфоцитів, посилюється синтез імуноглобулінів, цитотоксичність лімфоцитів, природних кілерів, макрофагів. Збільшення синтезу колонієстимулюючих факторів сприяє стимуляції лейкопоезу. Всі вище вказані механізми здатні посилити імунологічний кліренс збудника та сприяти виздоровленню хворого [1, 2, 6, 8, 16, 17, 20, 22, 24].

Отже, імунодефіцитні порушення, пов'язані зі змінами діяльності фагоцитарної системи, зокрема її нейтрофільні ланки, призводить до формування частих епізодів клінічно вираженого рецидивування хронічних захворювань. Ця проблема є актуальною і потребує вирішення через практичну допомогу таким хворим шляхом застосування терапевтично-реабілітаційних схем лікування. Клінічні спостереження щодо ефективності застосування імунотропних препаратів сідчать про необхідність більш тривалого і ретельного спостереження за зміною показників імунної системи та проведення міжцентрових, об'ємних досліджень в цьому керунку.

У зв'язку з цим, **метою** даного дослідження була порівняльна оцінка ефективності імунотропного препарату Лікопід у різних дозах при лікуванні хворих на хронічний тонзиліт та фарингіт з частими рецидивами гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) верхніх дихальних шляхів на тлі імунодефіцитних порушень.

Предметом дослідження були поглинальна та перетравлююча активність полінуклеарних фагоцитуючих клітин у хворих на часті ГРЗ в період загострення хронічного тонзиліту та фарингіту на тлі імунодефіцитних порушень.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінку первинної ланки імунної системи хворих (системи фагоцитозу) проводили, вивчаючи захоплюючу (фагоцитарний показник) та метаболічну активність нейтрофілів (катіонно-лізосомальний, мієлопероксидазний, латексний НСТ-тест (спонтанний та стимульований), індекс стимуляції).

Фагоцитарну активність нейтрофілів оцінювали за здатністю цих клітин поглинати полістиролові частинки латексу розміром 1,6 мкм. Фагоцитарний показник – відносна кількість нейтрофілів, які поглинули латекс (підрахунок проводили на 400 клітин).

Для визначення загальної окисно-відновної активності нейтрофілів використовували тест відновлення нітросинього тетразолу (НСТ-тест). За допомогою цього тесту можна виявити у фагоцитуючих клітинах «метаболічний вибух», який супроводжується збільшеним споживанням кисню через домінування гексозомонофосфатного шляху розщеплення вуглеводів (пентозний шунт), підвищенням концентрації водню та супероксидного аніону. Цитохімічний НСТ-тест оцінювали на основі підрахунку числа нейтрофілів, в яких поглинений нітросиній тетразолій (жовтуватого кольору) відновлювався в червоний формазан. Для дослідження резервної бактерицидної здатності нейтрофільних гранулоцитів використовували їх стимуляцію зимозаном, вираховуючи при цьому індекс стимуляції.

Неферментні катіонні білки визначали в цитоплазмі нейтрофільних гранулоцитів у вигляді синіх гранул після фарбування розчином бромфенолового синього в боратному буфері.

Активність мієлопероксидази визначали за кількістю гранул синьо-коричневого кольору в цитоплазмі нейтрофілів, ядра яких дофарбовували в червоний колір. Принцип методу полягає в тому, що в присутності мієлопероксидази бензидин окислюється перекисьмом водню в коричневий оксibenзидин.

Імунологічні дослідження проводили до призначення та через 15-16 днів після закінчення курсу Лікопиду протягом 14 днів за наступними схемами: 1-а схема - застосування Лікопиду по 1 мг один раз на день; 2-а схема - застосування Лікопиду по та 1 мг три рази на день.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою статичної програми «Statistika for Windows 6.0» використовуючи критерій Ст'юдента.

У клінічних випробуваннях препарату Лікопід брали участь 60 хворих обох статей у віці від 16 до 56 років з частими (5 разів і більше протягом року) рецидивами гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів у період загострення хронічного тонзиліту та фарингіту на тлі вторинних імунодефіцитних порушень. Усі хворі знаходилися на амбулаторному лікуванні в Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології, який є клінічною базою кафедри клінічної імунології та алергології ЛНМУ ім. Данила Галицького. Контролем слугували 20 практично здорових осіб, тотожно го віку та статі.

У всіх (100%) хворих діагностований хронічний тонзиліт та фарингіт в стадії загострення. Залежно від частоти рецидивів ГРЗ протягом року анамнестично в усіх хворих встановлені імунодефіцитні порушення на основі наступних даних: у 40 (66,7%) хворих діагностована помірно рецидивуючий перебіг ГРЗ (частота рецидивів більше 6 разів протягом року), у 22 (36,7% хворих) часто рецидивуючий (6 разів і більше рецидивів протягом року). Окрім цього, в 12 (20%) хворих спостерігалися протягом року 2 епізоди тяжкого бронхіту або пневмонії, у 12 (20%) хворих бактерійні синусити. У 44 (73,3%) хворих діагностований синдром хронічної втоми, в 32 (53,3%) хворих - тривалий субфебрилітет, в 24 (40%) - лімфаденопатія, у 17 (28,3%) хворих діагностована алергопатологія (хронічна кропив'янка, медикаментозна алергія, алергічний риніт).

Хворі дослідної групи залежно від дозування препарату Лікопід були поділені на дві підгрупи: 1) хворі, які отримували Лікопід по 1 мг (1 таблетка) на день сублінгвально; 2) хворі, які отримували Лікопід по 1 мг три рази на день (3 таблетки) на день сублінгвально. Курс лікуван-

ня складав в обидвох підгрупах 14 днів. Під час проведення дослідження інші імунomodulatory не призначалися.

Розподіл досліджуваних осіб за статтю та віком вказані в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих дослідної групи за статтю та віком

Вік хворих	Хворі, які отримували Лікопід по 1 мг/день (n=30)				Хворі, які отримували Лікопід по 3 мг/день (n=30)			
	чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 18 років	1	3,3	6	20,0	2	6,7	4	13,3
19-35	6	20,0	4	13,3	4	13,3	3	10,0
36-50	2	6,7	10	33,4	4	13,3	11	36,7
51-65	-	-	1	3,3	-	-	2	6,7
Всього	9	30,0	21	70,0	10	33,3	20	66,7

Аналіз даних таблиці 1 показав, що частіше серед хворих на часті ГРЗ на тлі хронічного тонзиліту з сформованими імунodefіцитними порушеннями зустрічаються жінки віком 36-50 років.

Моніторинг хворих включав: оцінка анамнестичних даних, суб'єктивних скарг (кашель, біль та першіння в горлі, гарячка, збільшення та болючість лімфатичних вузлів, загальна слабкість), оцінка стану шкіри та слизових оболонок (гіперемія, набряк слизової горла, в т.ч. особливості стану та вигляду мигдаликів), оцінка інших органів та систем з використанням пальпації, аускультатії, інструментальних методів тощо. Окрім клінічних обстежень, всім хворим проводилися загальні лабораторні аналізи.

До основних скарг хворих двох піддослідних груп відносилися: субфебрильна температура – у 31 (51,7%), головний біль - у 44 (73,3%) хворих, кашель/покашлювання – у 29 (48,3%), біль та першіння в горлі – у 52 (86,7%), загальна слабкість та підвищена втома – у всіх хворих, причому в 36 (60%) – значно виражена. При проведенні клінічного огляду були виявлені: гіперемія слизової зіву та задньої стінки глотки – в 60 (100%) хворих, гіперемія та набряклість мигдаликів у 59 (98,3%), гіпертрофія мигдаликів – у 32 (53,3%), збільшення та незначна болючість лімфатичних вузлів: під щелепових – у 32 (53,3%), передньошийних – у 16 (26,7%) хворих. Всі хворі консультовані отоларингологами, які підтвердили діагноз хронічного тонзиліту та фарингіту в стадії загострення. На основі анамнестичних, клінічних даних та проведених комплексних імунологічних досліджень у всіх хворих був встановлений діагноз імунodefіцитні порушення інфекційного генезу за фагоцитарним типом (за МКХ-10 - D84.8).

Клініко-імунологічний контроль ефективності лікування був проведений через 15-16 днів від початку лікування. На другому візиті хворі не скаржилися на кашель/покашлювання, біль/печію в горлі. Лише в двох хворих, які отримували препарат Лікопід у дозі 3 мг/день та 4-х хворих, які отримували препарат Лікопід у дозі 1 мг/день спостерігалася субфебрильна температура та незначний головний біль. У 9 (30,0%) 1-ї підгрупи та в 4 (13,3) 2-ї підгрупи хворих – залишалися скарги на першіння в горлі та в половини (50%) 1-ї підгрупи і в 10 (33,3%) 2-ї підгрупи хворих - незначно виражена загальна слабкість та втома. Результати клінічного огляду та аналіз status localis виявився наступним: у половини хворих 1-ї підгрупи та в 11 (36,7) 2-ї підгрупи хворих – зникла гіперемія слизової задньої стінки глотки, піднебінних дужок та мигдаликів. Однак, у всіх тих хворих, які отримували Лікопід у дозі 1 мг/доба, і на попередньому візиті були виявлені збільшені мигдалики, вони залишалися дещо гіпертрофованими. Натомість, у хворих, які отримували Лікопід у дозі 3 мг/доба, мигдалики зменшилися в 50% хворих. Підщелепові лімфатичні вузли зменшилися в 10 (33,3%) хворих 1-ї підгрупи та в 12 (40,0%) 2-ї підгрупи хворих, а передньошийні – в 40% хворих, які отримували препарат Лікопід у дозі 1 мг/день та 14 (46,6%) хворих, які отримували препарат Лікопід у дозі 3 мг/день.

Нами проведений аналіз відносних та абсолютних показників загального аналізу крові хворих до та після лікування з порівнянням отриманих даних з контрольними результатами дослідження практично здорових осіб (таблиця 2, 3). Як видно з поданих даних вказаних таблиць, показники загального аналізу крові у хворих, які склали дві дослідні підгрупи вірогідно не різнилися до початку лікування.

Таблиця 2

Основні показники загального аналізу крові у контрольній та дослідній підгрупі хворих, які отримували препарат Лікопід у дозі 1 мг на добу до та після лікування (M±m)

Показники		Аналізовані підгрупи до лікування Лікопідом		
		Контрольна група (n=20)	1 мг/день (n=30)	3 мг/день (n=30)
лейкоцити	Г/л	5,50±0,80	5,73±0,33	5,54±0,30
нейтрофіли (паличкоядерні + сегментоядерні)	%	59,90±4,20	58,47±2,35	58,20±2,38
	Г/л	3,29±0,13	3,36±0,32	3,28±0,27
еозинофіли	%	2,10±0,10	2,67±0,52	1,93±0,30
	Г/л	0,12±0,01	0,14±0,02	0,10±0,01
базофіли	%	0,20±0,01	0,13±0,09	0,20±0,11
	Г/л	0,01±0,0003	0,01±0,01	0,01±0,01
моноцити	%	6,10±0,24	6,00±0,55	6,67±0,74
	Г/л	0,34±0,01	0,40±0,06	0,35±0,03
лімфоцити	%	28,70±2,60	32,93±2,19	33,00±1,81
	Г/л	1,58±0,07	1,80±0,12	1,84±0,30

Примітка: * p<0,05 - вірогідність різниці показників хворих порівняно з контрольною групою
° p<0,05 - вірогідність різниці показників хворих двох підгруп до лікування

Як видно з поданих даних таблиці 2, показники загального аналізу крові у хворих, які отримували Лікопід до лікування вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників після лі-

кування (p>0,05). Однак, необхідно зауважити, що реєструється тенденція до незначного зниження абсолютного числа нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів та моноцитів.

Таблиця 5

Основні показники загального аналізу крові у контрольній та дослідній групі хворих після лікування препаратом Лікопід у дозі 1 мг та 3 мг на день (M±m)

Показники		Аналізовані групи після лікування Лікопідом		
		Контрольна група (n=20)	Лікопід	
			1 мг/день (n=30)	3 мг/день (n=30)
лейкоцити	Г/л	5,50±0,80	5,81±0,38	6,18±0,53
Нейтрофіли (паличкоядерні + сегментоядерні)	%	59,90±4,20	55,00±2,08	57,80±2,44
	Г/л	3,29±0,13	3,25±0,30	3,78±0,43
еозинофіли	%	2,10±0,10	2,67±0,32	2,93±0,48
	Г/л	0,12±0,01	0,15±0,02	0,25±0,11
базофіли	%	0,20±0,01	0,17±0,07	0,30±0,13
	Г/л	0,01±0,0003	0,05±0,005	0,04±0,01
моноцити	%	6,10±0,24	7,00±0,56	6,47±0,60
	Г/л	0,34±0,01	0,41±0,05	0,44±0,06
лімфоцити	%	28,70±2,60	35,27±2,10	34,40±2,20
	Г/л	1,58±0,07	2,05±0,38	2,13±1,17

Примітка: * p<0,05 - вірогідність різниці показників хворих порівняно з контрольною групою
° p<0,05 - вірогідність різниці показників хворих двох підгруп до лікування

Як видно з поданих даних таблиці 3, у хворих, які отримували Лікопід у дозі 3 мг на добу ми також не виявили вірогідних змін показників загального аналізу крові до та після лікування. Однак, у цих хворих ми спостерігали тенден-

цію до збільшення після проведеного лікування числа лейкоцитів за рахунок збільшення абсолютної кількості нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів. Відомо, що нейтрофіли першими з'являються у вогнищі запалення, взаємодіють

з системою комплементу, синтезують альфа-інтерферон, беруть участь в позаклітинному фагоцитозі збудників (в т.ч. вірусів) та імунних комплексів, володіють антитілозалежною цитотоксичністю, секретують лактоферин. У хворих до лікування кількість фагоцитуючих нейтрофілів виявилася дещо меншою порівняно з контрольною групою, однак мала тенденцію до збільшення як у абсолютних, так і у відносних величинах, що може свідчити про посилення їх кінінгової активності та активізації міграційних процесів. Після лікування число моноцитів мало тенденцію до збільшення як в абсолютних, так й у відносних цифрах ($P>0,05$), що може вказувати на активізацію антигенпрезентуючої функції

цих клітин. Кількість лімфоцитів вірогідно не відрізнялася від аналогічних показників осіб контрольної групи та залишалася стабільною після закінчення лікування.

Отже, проведений аналіз абсолютних та відносних показників загального аналізу крові хворих до та після лікування вказував на незначне зниження фагоцитуючих клітин у хворих, які отримували Лікопід у дозі 1 мг на добу та тенденцію до їх збільшення у хворих, які отримували цей препарат у дозі 3 мг/добу.

Проведений поглиблений аналіз активності фагоцитозу в хворих, які одержували Лікопід до та після лікування, результати якого вказані в таблиці 4.

Таблиця 4

Основні показники фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів крові хворих до та після лікування препаратом Лікопід у дозі 1 мг/добу порівняно з особами контрольної групи ($M\pm m$)

Показники		Аналізовані групи		
		Контрольна група	1 візит (n=30)	2 візит (n=30)
Фагоцитарний показник	%	58,00±1,13	47,07±3,29*	69,73±1,77°
	Г/л	1,91±0,42	1,84±0,25	2,30±0,26
НСТ-тест спонтанний	%	10,00±0,35	9,27±1,35	9,60±0,77
	Г/л	0,33±0,07	0,30±0,04	0,37±0,06
НСТ-тест стимульований	%	32,00±0,71	17,40±1,30*	22,47±1,35**
	Г/л	1,05±0,11	0,68±0,10*	0,73±0,08*
ІС		3,50±0,30	1,88±0,84*	2,34±0,97*
Мієлопероксидазний тест	%	50,00±0,50	26,80±2,68*	36,80±2,94**
	Г/л	1,61±0,20	0,87±0,10*	1,29±0,17°
Катіонно-білковий тест	%	85,00±0,80	65,67±3,47*	70,73±2,77
	Г/л	2,79±0,24	2,44±0,23	2,68±0,31

Примітка: * $p<0,05$ - вірогідність різниці показників хворих порівняно з контрольною групою
° $p<0,05$ - вірогідність різниці показників хворих до та після лікування

Як видно з поданих даних таблиці 4, поглиблена здатність нейтрофільних гранулоцитів у хворих, які отримували Лікопід у дозі 1 мг/добу, після лікування збільшилася на 48%, що виявилось вірогідним порівняно з аналогічними показниками хворих після лікування ($p<0,001$) та з особами контрольної групи ($p<0,001$). Здатність до спонтанного кисеньзалежного процесінгу в цих хворих мала лише тенденцію до збільшення ($P>0,05$), а метаболічний потенціал (за показниками стимульованого НСТ-тесту) вірогідно збільшувався (до лікування - 17,40±1,30%/0,68±0,10 Г/л, після лікування - 22,47±1,35%/0,73±0,08Г/л, $p<0,001$). Необхідно зауважити, що показники метаболічного окисно-відновного потенціалу фагоцитів як до, так і після лікування Лікопідом у дозі 1 мг/доба були вірогідно нижчими порів-

няно з аналогічними показниками здорових осіб ($p<0,05$). Згідно отриманих показників НСТ-тесту, індекс стимуляції виявився вірогідно меншим у хворих до (1,88±0,84) та після (2,34±0,97) лікування порівняно з контрольною групою (3,50±0,30, $p<0,001$). Абсолютна активність мієлопероксидази в цих хворих вірогідно збільшувалася після лікування на 37% (до лікування - 26,80±2,68%, після лікування 36,80±2,94%, $p<0,001$). Проте, в абсолютних та відносних числах цей показник після лікування залишався вірогідно меншим порівняно зі здоровими особами ($p<0,001$). Активність катіонних білків у хворих, які одержували 1 мг/добу препарату Лікопід мала лише тенденцію до збільшення після лікування (70,73±2,77%) і не досягала величин здорових осіб (85,00±0,80%, $P>0,05$).

Таблиця 5

Основні показники фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтрофілів крові хворих до та після лікування препаратом Лікопід у дозі 3 мг/доба порівняно з особами контрольної групи (M±m)

Показники		Аналізовані групи		
		Контрольна група	1 візит (n=30)	2 візит (n=30)
Фагоцитарний показник	%	58,00±1,13	35,73±5,56*	54,80±4,91°
	Г/л	1,91±0,42	1,21±0,25	1,73±0,18
НСТ-тест спонтанний	%	10,00±0,35	8,20±2,62	12,13±1,30
	Г/л	0,33±0,07	0,26±0,08*	0,40±0,06°
НСТ-тест стимульований	%	32,00±0,71	21,27±2,18*	29,67±1,20°
	Г/л	1,05±0,11	0,65±0,07*	1,06±0,09°
ІС		3,50±0,30	2,49±0,35*	2,51±0,29*
Мієлопероксидазний тест	%	50,00±0,50	32,67±3,42*	50,13±2,74°
	Г/л	1,61±0,20	1,23±0,18	1,67±0,19
Катіонно-білковий тест	%	85,00±0,80	62,67±4,12*	73,80±4,00*
	Г/л	2,79±0,24	2,06±0,22*	2,38±0,22

Примітка: * p<0,05 - вірогідність різниці показників хворих порівняно з контрольною групою
° p<0,05 - вірогідність різниці показників хворих до та після лікування

Як видно з поданих даних таблиці 5, у хворих, які отримували препарат Лікопід у дозі 3 мг/добу, поглинальна активність фагоцитів до лікування була вірогідно нижчою (35,73±5,56%), ніж в осіб контрольної групи (58,00±1,13%, p<0,05). Цей показник після лікування вірогідно підвищувався на 56% (54,80±4,91%, p<0,05) у відносних цифрах та в 1,4 рази ставав вищим в абсолютних цифрах, досягаючи показника здорових осіб (p>0,05). Спонтанна метаболічна активність нейтрофільних гранулоцитів до лікування була вірогідно нижчою (0,26±0,08 Г/л) порівняно з контрольною групою (0,33±0,07 Г/л), а після лікування цей показник вірогідно збільшувався на 47% (0,40±0,06 Г/л, p<0,05). Аналогічні результати ми отримали, визначаючи показник стимульованого НСТ-тесту. Якщо у хворих до лікування показник стимульованого НСТ-тесту виявлявся вірогідно меншим (21,27±2,18%/0,65±0,07Г/л), ніж у здорових осіб (32,00±0,71%/1,05±0,11Г/л, p<0,001), то після проведеного лікування він вірогідно збільшувався (29,67±1,20%/1,06±0,09Г/л, p<0,05), досягаючи величини аналогічного показника осіб, які складали контрольну групу. Індекс стимуляції в групі хворих, які отримували Лікопід у дозі 3 мг/добу вірогідно не змінювався після лікування, хоча був значно меншим порівняно з особами контрольної групи (p<0,05). Активність мієлопероксидази до лікування була вірогідно меншою у цих хворих (32,67±3,42%) порівняно з контрольною групою (50,00±0,50%) та вірогідно підвищувалась після

лікування (50,13±2,74%, p<0,05). У хворих, до лікування, які отримували Лікопід у дозі 3 мг/добу, активність катіонних білків вірогідно була меншою (62,67±4,12%/2,06±0,22Г/л) порівняно з контрольною групою (85,00±0,80%/2,79±0,24 Г/л, p<0,001) і лише мала тенденцію до збільшення після проведеного лікування (73,80±4,00%/2,38±0,22 Г/л, p>0,05).

Порівнюючи результати дослідження щодо поглинальної здатності фагоцитів, можна стверджувати, що препарат Лікопід у дозі 3 мг/добу більшою мірою посилює цю здатність нейтрофільних гранулоцитів порівняно з дозою препарату 1 мг/добу. Генерація нейтрофілами активних форм кисню під час респіраторного вибуху відноситься до одного з важливих ланцюгів фагоцитозу, необхідного для забезпечення імунної відповіді. НСТ-тест спонтанний відображає метаболічну окисно-відновну активність фагоцитуючих клітин крові, які знаходяться в спокою, а НСТ-тест стимульований – вказує на потенціал цих процесів в гранулоцитарних клітинах із застосуванням *in vitro* аналогу антигенного подразнення в організмі. Різниця між цими показниками (яка в нормі складає 1,5 і більше) вказує на метаболічний окисно-відновний потенціал фагоцитів і фактично характеризує їх здатність до перетравлення антигену. Нашими дослідженнями було показано, що в хворих після лікування Лікопідом у дозі 1 мг/добу показник спонтанного НСТ-тесту виявляв лише тенденцію до збільшення (P>0,05), а метаболічний потенціал

за результатами стимульованого НСТ-тесту вірогідно збільшувався ($p < 0,001$). Натомість, у хворих, які отримували цей препарат у дозі 3 мг/добу показник як спонтанного, так і стимульованого НСТ-тесту вірогідно збільшувався ($p < 0,05$), досягаючи значення здорових осіб. Отже, препарат Лікопід у дозі 3 мг/добу виявляв більш виражений стабілізуючий антизапальний вплив на спонтанні метаболічні процеси в нейтрофілах з вірогідним посиленням окисно-відновного резерву цих клітин.

На стимулюючу здатність Лікопиду щодо киснево-залежної метаболічної активності нейтрофільних фагоцитів вказували результати дослідження мієлопероксидазаного тесту. Відомо, що мієлопероксидаза фагоцитів володіє потужним протимікробним захистом. Дефіцит мієлопероксидази сприяє збільшенню фагоцитарного показника, а посилення активності цього ферменту приводить до його нормалізації. Надмірна активність мієлопероксидази може стати причиною запального процесу з наступним ушкодженням власних тканин. У хворих після лікування, які отримували препарат Лікопід у дозі 1 мг/добу активність мієлопероксидази вірогідно збільшувалася лише у відносних цифрах, залишаючись вірогідно меншою порівняно зі здоровими особами ($p < 0,001$). Натомість, активність цього ферменту в хворих після лікування препаратом Лікопід у дозі 3 мг/добу вірогідно підвищувалась ($p < 0,05$) та досягала рівня здорових осіб.

Антимікробні пептиди - дефенсини, низькомолекулярні катіонні білки, які містять 6 цистеїнових і дисульфідних зв'язків. Їхня діяльність скерована проти грамнегативних та грампозитивних бактерій і здійснюється шляхом порушення цілісності мікробної мембрани. Окрім бактерицидності, дефенсини проявляють властивості регуляторів запального процесу, зв'язуючись з інгібіторами протеаз. Окрім цього, катіонні білки змінюють поверхневі властивості мембран як антигенних, так і власних клітин [25]. Активність катіонних білків після лікування в хворих двох дослідних груп вірогідно не змінювалася. Однак, Лікопід у дозі 3 мг/добу більш інтенсивно впливав на активність цих ферментів, збільшуючи показник катіонно-білкового тесту на 17%, порівняно даними результатів впливу цього препарату в дозі 1 мг/добу, який сприяв збільшенню цього тесту тільки на 7%.

Отримані дані вказують, що хворі на хронічний тонзиліт та фарингіт з частими рецидивуючими ГРЗ верхніх дихальних шляхів на тлі імунодефіцитних порушень, потребують призначення більших доз Лікопиду з метою посилення захоплюючої здатності нейтрофілів, посилення їх окисно-відновного потенціалу, активізації протеазних процесів та моноцитарно-залежного

фагоцитозу. Окрім цього, імуноскомпроментованим особам, до яких відносяться наші хворі, можна рекомендувати повторні курси лікування препаратом Лікопід кожні 3 місяці протягом року з метою корекції імунодефіцитних порушень. З цією метою необхідно проводити більш розширені пілотні дослідження з більш тривалим терміном дослідження (6 міс.- 12 міс.- 18 міс.- 24 міс.)

Таким чином, на основі отриманих даних щодо застосування препарату Лікопід протягом 14 днів у хворих на хронічний тонзиліт та фарингіт з частими рецидивуючими ГРЗ верхніх дихальних шляхів на тлі імунодефіцитних порушень можна зробити наступні висновки:

1. Застосування препарату Лікопід у дозі 3 мг/добу сприяло більш вираженій регресії симптомів та клінічних змін у хворих на хронічний тонзиліт та фарингіт з частими рецидивуючими ГРЗ верхніх дихальних шляхів на тлі імунодефіцитних порушень.
2. Застосування препарату Лікопід у дозі 3 мг/добу порівняно з дозою цього препарату 1 мг/доба сприяло більш вираженому посиленню окисно-відновного метаболічного потенціалу нейтрофілів, підвищенню кисневозалежної метаболічної активності цих клітин та певною мірою катіонних білків, що значно посилює протиінфекційний нагляд імунної системи.
3. З метою посилення фагоцитарної активності у хворих з частими гострими респіраторними захворюваннями на тлі імунодефіцитних порушень, рекомендуємо збільшити дозу препарату до 3 мг протягом дня та частоту повторних курсів протягом року для хворих, які складають групу імуноскомпроментованих осіб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Лугинова Е.Ф. Иммунобиологические нарушения у детей при инфицировании лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза и метод их коррекции// Проблемы туберкулеза и болезней легких.-2007.- №6.-С.49-53.
2. Андропова Т., Пинегин Б. Мурамилдипептиды – иммуностропные лекарственные средства нового поколения //Венеролог.-2006.- №6.-С.11-15.
3. Балыкова Л.А., Герасимова Н.Г., Дзюбич Л.И., Кудашова Л.А. Иммунореабилитация детей, часто болеющих респираторными инфекциями//Здоров'я України.- (тематичний номер) лютий 2007.-С.56-57.
4. Бережная Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса// иммунология.-2006.-Т.27, №1.-С.18-23.

5. Волкова С.Д. Информативность НСТ-теста в практике иммунного донорства, в диагностике бактериальных и вирусных инфекций и контроле эффективности терапии //Вестник службы крови России.-2008.-№3.-С.10-14.
6. Дехтярева М.В. Итоги 10-летнего опыта применения иммуномодулятора ликопада в неонатологии// Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2007.-№6.-С. 83-88.
7. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В., Полонский В.О. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? //Инфекции и антимикробная терапия.-2003.-Т.5, №6.
8. Иванова В.В., Вершинина Е.Н., Говорова Л.В. Влияние иммуномодулирующей терапии на метаболический ответ лимфоцитов у больных ОРВИ на фоне герпетического инфицирования// Детские инфекции.-2006.-№2.-С.6-11.
9. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатолог. колопроктол. - 2008.-Т.18., №4.-С.4-13.
10. Чернышова О.Е., Кривущев Б.И. Препараты комбинированного действия в лечении ОРВИ//Педиатрия.-2009.-31(16).-С.133-136.
11. Кетлинский С.А. Th17 – новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных // Цитокины и воспаление.-2009.-Т.8, №2.
12. Кішук В.В. Хронічний тонзиліт: діагностика і методи лікування //Здоров'я України.- (тематичний номер) лютий 2007.-С.50-51.
13. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Г.М. Драннік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.; За ред. проф. Г.М. Дранніка.-К.: Здоров'я, 2006.-888 с.
14. Крамарев С.О. Проблемні питання інфекційних хвороб в Україні //Здоров'я України.- (тематичний номер) лютий 2007.-.-С.7-8.
15. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит//Цитокины и воспаление.-2005.- №3
16. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Различные схемы назначения Ликопада у детей с повторными инфекциями носоглотки и респираторного тракта //Поликлиника.-2006.-№3.-С.35-38.
17. Медведев А.И. Иммуномодулятор Ликопад в клинической практике// Поликлиника.-2005.-№2.-С.33-34.
18. Мизерницкий Ю.Л., Марушков В.И., Мельникова И.М. Иммунокоррекция в комплексной терапии респираторных заболеваний // Consilium medicum. Пульмонология.-2005.-№5.-С.86-90.
19. Микробиология, вирусология и иммунология: Учебник для медвузов//Под ред. В.Н. Царева.-М.: Практическая медицина.-2009.-561с.
20. Минав С.В., Моторина Р.А., Тимофеев С.В. Применение иммуномодулирующей терапии у детей с гнойно-воспалительными заболеваниями// Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2009.-№5.-С. 93-97.
21. Нестерова И.В. особенности функционирования противовирусного иммунитета// Цитокины и воспаление.-2005.-№3.
22. Семенова И.Б. выявленные в эксперименте нежелательные иммунологические эффекты иммуномодуляторов и способы их преодоления//Журнал микробиологии. Эпидемиологии и иммунобиологии.-2008.-356.-С.70-75.
23. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. основные принципы иммуномодулирующей терапии// Алергия, астма и клиническая иммунология.-2000.-№1. –С.9-16
24. Черная Н.Л., Маскова Г.С., Кузнецова О.Г. и др. Эффективность индивидуальной реабилитации часто болеющих детей в условиях детской поликлиники// Поликлиника.-2007.-№1.-С.32-34.
25. Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О., Гаврилюк А.М. Клінічна імунологія для практичних лікарів (цикл лекцій – частина перша).- Львів.-2010.-226 с.

РЕЗЮМЕ

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЧАСТО РЕЦИДИВУЮЧІ ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ІНФЕКЦІЇ НА ТЛІ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ ПОРУШЕНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ ЛІКОПІД

Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Проведений аналіз захоплюючої та метаболічної фагоцитарної активності нейтрофільних полінуклеарних лейкоцитів (катіонно-білковий, мієлопероксидазний, латексний тести, НСТ-тест: спонтанний та стимульований, індекс стимуляції) у хворих на часто рецидивуючі гострі респіраторні інфекції на тлі імунодефіцитних порушень, які отримували сублінгвально препарат Лікопід у добовій дозі 1 мг (30 хворих) та 3 мг (30 хворих) протягом 14 днів. Встановлено, що застосування препарату Лікопід у дозі 3 мг сприяє більш швидкій регресії клінічних проявів гострих респіраторних хвороб, більш інтенсивному посиленню поглинальної здатності, метаболічної та протеазної активності нейтрофільних фагоцитів за рахунок активації мієлопероксидази та катіонних білків. На основі отриманих результатів, з метою посилення фагоци-

тарної активності у хворих з частими гострими респіраторними захворюваннями на тлі імунодефіцитних порушень, рекомендуємо збільшити добову дозу препарату до 3 мг та кількість повторних курсів протягом року, особливо для хворих, які складають групу імуноскомпроментованих осіб.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НА ФОНЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ НАРУШЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА ЛИКОПИД

Чопяк В.В., Потемкина Г.А.

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого

Проанализирована захватывающая и метаболическая фагоцитарная активность нейтрофильных полинуклеарных лейкоцитов (катионно-белковый, миелопероксидазный, латексный тесты, НСТ-тест:

спонтанный и стимулированный, индекс стимуляции) у больных с часто рецидивирующими острыми респираторными инфекциями на фоне иммунодефицитных нарушений, получавших сублингвально препарат Ликопид в дозе 1 мг (30 больных) и 3 мг (30 больных) в течение 14 дней. Установлено, что применение препарата Ликопид в дозе 3 мг способствует более быстрой регрессии клинических проявлений острых респираторных заболеваний, усилению поглотительной способности, метаболической и протеазной активности нейтрофильных фагоцитов за счет активации миелопероксидазы и катионных белков. В связи с этим, с целью усиления фагоцитарной активности у больных с частыми острыми респираторными заболеваниями на фоне иммунодефицитных нарушений, рекомендуем увеличить суточную дозу Ликопида до 3 мг и количество повторных курсов в течение года, особенно для больных, которые составляют группу иммуноскомпроментированных лиц.

Ключові слова: фагоцитоз, гострі респіраторні інфекції, вторинні імунодефіцитні порушення, Лікопід.

УДК: 611.018.53 : 001.891.5

СПІВВІДНОШЕННЯ ЦИТОМОРФОМЕТРИЧНИХ ТА АВІДНИХ РОЗЕТОЧНИХ ДО ЕРИТРОЦИТІВ БАРАНА ПОКАЗНИКІВ ЛІМФОЦИТІВ У РЕАКЦІЇ СПОНТАННОГО ТА МОНОКЛОНАЛ-АНТИТІЛО-НАВАНТАЖЕНОГО ДО CD4-СТРУКТУРИ РОЗЕТКОУТВОРЕННЯ

ФРОЛОВ О. К., Д.М.Н., ПРОФЕСОР, ЛИТВИНЕНКО Р. О., АСПІРАНТ

Запорізький національний університет, м. Запоріжжя

Визначення гомеостатичної ролі імунної системи поряд із нервовою та ендокринною системами сприяло поширенню імунологічних досліджень на різних етапах онтогенезу та при різних патологічних станах із метою корекції її порушень [8]. Тому розробка і впровадження методів визначення співвідношення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів за CD-фенотипуванням набуває особливої актуальності. Одним із таких є метод із застосуванням еритроцитарного діагностикуму, в якому еритроцити барана (ЕБ) кон'юговані з моноклональними антитілами (МКАТ) до відповідних CD-структур [5, 7]. За своєю інформативністю та об'єктивністю він співпадає з імунофлуоресцентними методами на проточних аналізаторах та при непрямому імунофлуоресцентному аналізі [6]. Через свою простоту виконання, економічну доступність та об'єктивну надійність даний метод широко застосовується в клінічних та експериментальних імунологічних лабораторіях [11]. Разом із цим він, як і інші методи CD-фенотипування, застосовується лише для кількісного визначення лімфоцитів крові.

Нами розроблений підхід визначення функціонального стану відповідних CD-популяцій та субпопуляцій лімфоцитів по їх авідності до ЕБ, тобто по кількості ЕБ приєднаних до лімфоцита [3, 10]. Дана ознака залежить від щільності CD-структур на мембрані клітини, яка змінюється залежно від стадії імуногенезу та тривалості рециркуляції лімфоцитів в організмі після останньої стимуляції. Тому метою даного дослідження було з'ясування залежності щільності деяких CD-структур на лімфоцитах крові донорів від їх морфофункціонального стану.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 18 жінок зрілого віку (середній вік 46,5±2,5 років). У венозній крові, стабілізованій гепарином (0,2 мг/мл, Спофа), визначали загальну кількість лейкоцитів, лейкоформулу крові, потім виділяли лімфоцити на фікол-верографіновому градієнті (щільність 1,078 г/мл). Із сепарованих лімфоцитів готували суспензію з концентрацією клітин 2 млн/мл на поживному середовищі (середовище 199, 20% ембріональної телячої сироватки, 2 мкг/мл глю-