

ТЕРАПІЯ

УДК 612.017.1-02:616.24-002.2-007.272-053-085.246.2

*С.М. Андрейчин, С.В. Лотоцька**ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»***ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ З ХОЗЛ
РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ**

Наведено результати дослідження показників імунологічного статусу у хворих на ХОЗЛ до та після лікування. Захворювання супроводжується зростанням рівня про- і протизапальних цитокінів, кількості ЦІК і IgE та зменшенням активності лізоциму в сироватці крові. Відзначено позитивний вплив ентеросорбції на фоні базисної терапії хворих на ХОЗЛ, про що свідчить зниження про- і протизапальних цитокінів, кількості ЦІК, IgE та підвищення лізоциму. При проведенні порівняльного аналізу двох сорбентів встановлено, що більш ефективним був вуглецевий сорбент.

Ключові слова: ХОЗЛ, імунологічний статус, карболайн, ентеросгель.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є досить поширеним у світі і в Україні. Воно значно знижує якість життя пацієнтів і часто є однією з основних причин непрацездатності й інвалідності [1].

Одним із провідних факторів розвитку хронічного запального процесу як у легенях, так і у бронхах, що притаманний ХОЗЛ, є імунологічний дисбаланс цитокінів і запальних медіаторів на різних етапах патологічного процесу. Вони є маркерами стану імунної відповіді, дають інформацію щодо ризику розвитку, діагностики та моніторингу прогресування, прогнозування та ускладнення захворювання [2].

На даний час вважається загально визнаним, що імунна система відіграє важливу роль у підтриманні структурного та функціонального гомеостазу організму. При патологічних зсувах останнього у хворих з'являється синдром імуноксикозу різного ступеня вираженості [3], про який можна судити за показниками неспецифічної резистентності організму (рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і лізоциму в сироватці крові) та концентрацією імуноглобулінів класу Е (IgE).

Ідентифікація запальних медіаторів і зрозуміння їх взаємодії можуть сприяти

розробці нових стратегій лікування цього тяжкого захворювання [4].

Однією з проблем ХОЗЛ є труднощі лікування. Поступове погіршення функції легень і розвиток супутніх захворювань можна очікувати навіть на тлі оптимальної терапії ХОЗЛ. Досить часто традиційне лікування не виправляє, а посилює імунну недостатність. Це призводить до призначення нових комбінацій антибактеріальних засобів, які часто ще більше пригнічують і без того ослаблену імунну реактивність [5]. На думку деяких лікарів, при клінічних дослідженнях та підборі медичних препаратів необхідно враховувати вік хворого та наявність супутньої патології. Тому особливу увагу в гериатричній практиці слід надавати малотоксичним високоефективним лікарським препаратам, зручним і простим у використанні [6]. До таких препаратів можна віднести ентеросорбенти (ЕС) з різним механізмом впливу на організм. Значного поширення серед ЕС отримав кремнійорганічний препарат «Ентеросгель», що має ряд переваг у порівнянні з іншими сорбентами. Численні дослідження вказують на його високу ефективність, вибірковість адсорбції (зв'язує і виводить лише токсичні метаболіти та патогенну мікрофлору) і безпеку. Препарат має

© С.М. Андрейчин, С.В. Лотоцька, 2015

пористу глобулярну структуру (подібно до губки) з порами, розмір яких (в основному мезопори) дозволяє адсорбувати середньомолекулярні токсичні метаболіти з молекулярною масою 70–1000 Да. Речовини, що мають молекулярну масу менше 60–70 Да (іони металів, мінеральні солі, електроліти), препарат практично не пов'язує [7, 8].

Багаторічне вивчення медико-біологічних механізмів дії ЕС дозволило прийти до висновку, що на особливу увагу заслуговують також вуглецеві ЕС, насамперед, гранульовані, що складаються з вуглецевих волокон АУТ-М з питомою поверхнею пор близько 2000–2500 м²/г, а саме вуглецевий ентеросорбент ІV покоління Карболайн [9].

З урахуванням викладеного і була визначена мета дослідження – вивчити функціональний стан імунної системи та рівень цитокінів у хворих на ХОЗЛ з урахуванням їх віку при включенні в комплексну терапію захворювання кремнійорганічного або вуглецевого ентеросорбенту.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилося 154 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, серед них 100 (65 %) чоловіків і 54 (35 %) жінки. Середній вік пацієнтів складав (58,62±0,96) року.

Для встановлення діагнозу використовували рекомендації Адаптованої клінічної настанови «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2013), Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2013) [10, 11].

Обстежувані були розділені на дві групи: 1-шу склали хворі 30–59 років, 2-гу – старше 60 років. В 1-й групі було 90 осіб зрілого і середнього віку (з них по 30 пацієнтів лікувалося лише базисною терапією (БТ), БТ і ентеросгелем та БТ і карболайном); у 2-й групі – 64 хворих похилого та старечого (з них лише БТ лікувався 21 пацієнт, БТ і ентеросгелем – 22 та БТ і карболайном – 21). Контрольну групу склали 20 здорових людей, порівнянних за віком і статтю.

Пацієнтам проводилося диференційоване лікування. Серед 51 хворого, які одержували лише БТ, 6 було зрілого віку, 24 – середнього, 14 – похилого, 7 – старечого. Інші 52 особи окрім БТ додатково отримували перорально по 1 столовій ложці протягом 10 днів 3 рази на день за 2 або через 2 години після прий-

мання їжі та медикаментозних засобів кремнійорганічний ЕС «Ентеросгель» у вигляді гелю (8 осіб зрілого віку, 22 – середнього, 18 – похилого, 4 – старечого). Ще 51 пацієнт окрім БТ додатково отримував перорально по 1 чайній ложці протягом 10 днів 3 рази на день за 2 або через 2 години після приймання їжі та медикаментозних засобів вуглецевий ентеросорбент ІV покоління Карболайн у вигляді дрібних гранул (9 – зрілого, 21 – середнього, 17 – похилого, 4 – старечого).

Імунологічне обстеження включало визначення вмісту в сироватці крові ЦІК, лізоциму та ІgЕ. Кількість ЦІК визначали загальноприйнятим методом преципітації великоглобулярних імунних комплексів, які знаходяться в сироватці крові, високомолекулярним поліетиленгліколем з наступною оцінкою результатів прямою спектрофотометрією при довжині хвилі 450 нм [12]. Визначення активності лізоциму сироватки крові проводили турбідиметричним методом кількісного визначення лізоциму з використанням спектрофотометра СФ-4 [13]. Вміст загального ІgЕ досліджували за допомогою імуноферментного методу [14].

Рівень ІЛ-1β, ФНП-α та ІЛ-10 визначали імуноферментним методом із використанням комерційного набору реактивів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія) відповідно до інструкції фірми-виробника. Кількість цитокінів (в пг/мл) розраховували побудовою калібрувальної кривої за допомогою спеціальної комп'ютерної програми.

Оцінку достовірності відмінностей між групами проводили із застосуванням непараметричного методу за U-критерієм Уїлкоксона (Уїтні–Манна). Отримані дані статистично обробили [15].

Результати та їх обговорення. Аналіз показників імунологічної системи у хворих на ХОЗЛ в період загострення показав включення останньої в системну відповідь, що проявлялася зростанням як про-, так і протизапальних цитокінів, концентрації ЦІК, ІgЕ та спаданням рівня лізоциму в сироватці крові пацієнтів усіх груп. Прояви були більш інтенсивними при зростанні віку пацієнтів.

Результати спостережень свідчать, що призначення ЕС на тлі БТ сприяє зменшенню виявів ендотоксикозу, що підтверджено зниженням про- і протизапальних цитокінів, кількості ЦІК, ІgЕ та підвищенням лізоциму.

Згідно з даними табл. 1, в 1-й групі після проведення БТ вміст ІЛ-1β зменшився в

Таблиця 1. Показники імунологічного статусу в сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після лікування, ($M \pm m$) пг/кг

Показник		1-ша група	2-га група	Контроль (n = 20)
ІЛ-1 β	До лікування	14,37 \pm 0,96*	27,02 \pm 1,21*	1,39 \pm 0,14
	Після лікування БТ	11,00 \pm 1,36*	15,65 \pm 1,31*	
	p ₁	>0,05	>0,001	
	Після лікування БТ + ентеросгель	7,29 \pm 0,89*	10,25 \pm 0,86*	
	p ₁	<0,001	<0,001	
	Після лікування БТ + карболайн	5,87 \pm 0,83*	9,62 \pm 0,99*	
p ₁	<0,001	<0,001		
ІЛ-10	До лікування	21,83 \pm 2,42*	12,65 \pm 0,78*	4,69 \pm 0,62
	Після лікування БТ	14,76 \pm 1,54*	11,42 \pm 0,84*	
	p ₁	<0,05	>0,05	
	Після лікування БТ + ентеросгель	12,20 \pm 1,50*	10,57 \pm 1,07*	
	p ₁	<0,05	<0,05	
	Після лікування БТ + карболайн	8,97 \pm 1,09*	10,45 \pm 1,06*	
p ₁	<0,001	<0,05		
ФНП- α	До лікування	11,07 \pm 0,57*	19,51 \pm 1,08*	4,27 \pm 0,81
	Після лікування БТ	10,23 \pm 0,96*	13,00 \pm 1,28*	
	p ₁	>0,05	<0,001	
	Після лікування БТ + ентеросгель	7,83 \pm 0,53*	10,07 \pm 1,04*	
	p ₁	<0,01	<0,001	
	Після лікування БТ + карболайн	6,45 \pm 0,64*	9,39 \pm 1,15*	
p ₁	<0,001	<0,001		

Примітки: 1. БТ – базисна терапія.

2. * $p < 0,05-0,001$.

3. p_1 – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування.

Тут і в табл. 2.

1,3 раза, то після приєднання ентеросгелю – в 2, карболайну – в 2,4. Аналогічні зміни спостерігалися при дослідженні рівня ФНП- α . При застосуванні БТ його кількість знизилася в 1,1 раза. Використання на фоні БТ ентеросгелю призвело до зменшення вмісту ФНП- α в 1,4 раза, при застосуванні карболайну – в 1,7 раза. Вміст ІЛ-10 після прийому БТ знизився в 1,5 раза, після поєднання проведеного лікування з ентеросгелем – в 1,8, а з карболайном – в 2,4 раза.

В 2-й групі мала місце подібна динаміка, тільки більш виражена. ІЛ-1 β зменшився після проведеної БТ в 1,7 раза, після приєднання ентеросгелю – в 2,6, а карболайну – в 2,4 раза. Вміст ФНП- α після курсового застосування БТ знизився в 1,5 раза, при застосуванні ентеросгелю – в 1,9, карболайну – в 2,5 раза. Вміст ІЛ-10 після застосування БТ зменшився в 1,1 раза, а після поєднання БТ як з ентеросгелем, так і з карболайном – в 1,2 раза відповідно.

Іншими показниками, які характеризують імунологічний статус пацієнта, були ЦІК, ІgЕ та лізоцим. Згідно з даними табл. 2, в 1-й групі обстежуваних після проведення БТ вміст ЦІК в сироватці крові зменшився в 1,1 раза в порівнянні з вихідним рівнем, а після поєднання БТ як з ентеросгелем, так і з карболайном – в 1,3 раза. В 2-й групі рівень ЦІК після проведеної БТ зменшився в 1,2 раза, після приєднання ентеросгелю – в 1,3, карболайну – в 1,5 раза.

В 1-й групі при застосуванні лише БТ після початку лікування рівень ІgЕ зменшився в 1,1 раза, в комбінації як з ентеросгелем, так і з карболайном – в 1,4 раза. Схожа картина спостерігалася і в 2-й групі. Рівень ІgЕ зменшився 1,2 раза на фоні БТ. Поєднання БТ з кремнійорганічним ЕС «Ентеросгель» дозволило зменшити вміст ІgЕ в 1,4 раза, при застосуванні карболайну – в 1,6 раза.

В результаті проведеного лабораторного дослідження сироватки крові хворих на ХОЗЛ

Таблиця 2. Показники імунологічного статусу в сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після лікування ($M \pm m$)

Показник		1-ша група	2-га група	Контроль (n = 20)
ЦК, ум. од.	До лікування	236,52±9,84*	264,94±12,02*	143,05±16,23
	Після лікування БТ	207,73±13,92*	219,14±12,48*	
	p ₁	>0,05	>0,05	
	Після лікування БТ + ентеросгель	184,50±9,80*	204,75±15,48*	
	p ₁	<0,01	<0,05	
	Після лікування БТ + карболайн	181,62±10,57*	182,30±14,76	
	p ₁	<0,01	<0,001	
Лізоцим, мкмоль/л	До лікування	2,27±0,11*	1,90±0,11*	3,55±0,34
	Після лікування БТ	2,83±0,17	2,13±0,19*	
	p ₁	<0,01	>0,05	
	Після лікування БТ + ентеросгель	3,26±0,18	2,31±0,16*	
	p ₁	<0,001	<0,05	
	Після лікування БТ + карболайн	3,41±0,16	2,45±0,16*	
	p ₁	<0,001	<0,01	
IgE, МО	До лікування	187,47±9,38*	233,75±10,77*	92,35±11,67
	Після лікування БТ	171,70±12,19*	189,86±16,33*	
	p ₁	>0,05	<0,05	
	Після лікування БТ + ентеросгель	138,70±12,60*	170,10±13,79*	
	p ₁	<0,01	<0,01	
	Після лікування БТ + карболайн	136,45±12,48*	148,28±15,51*	
	p ₁	<0,001	<0,001	

встановили, що в 1-й групі після застосування БТ спостерігалось підвищення вмісту лізоциму в 1,2 раза. Застосування на фоні БТ ентеросгелю призвело до підвищення активності лізоциму в 1,4 раза, застосування карболайну – в 1,5 раза. Аналогічні зміни спостерігалися і в 2-й групі. Кількість лізоциму зросла після проведеної БТ в 1,1 раза, після приєднання ентеросгелю – в 1,2, карболайну – в 1,3 раза.

Таким чином, ентеросорбція є потужним засобом впливу на організм в старості, коли в організмі накопичуються метаболіти, від яких треба позбавлятися. Включення до БТ кремнійорганічного ЕС «Ентеросгель» дозволило підвищити ефективність проведеного лікування у хворих на ХОЗЛ. При включенні вуглецевого сорбенту IV покоління «Карболайн» до БТ мала місце ще більш суттєва позитивна динаміка.

Література

1. Брыляева Е.В. Иммунологические аспекты при патологии легких / Е.В. Брыляева, Н.Н. Крюков, А.В. Жестков // Молодой ученый. – 2011. – № 1. – С. 243–244.
2. Масік Н.П. Етіопатогенетичні механізми полісистемних порушень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Н.П. Масік // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 4. – С. 118–123.

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ мали місце суттєві зміни в імунному статусі, що проявлялося зростанням рівня ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-10, ЦК та ІgЕ і зменшенням кількості лізоциму в сироватці крові.

2. Призначення ентеросорбенту на тлі базової терапії сприяє зменшенню виявів ендотоксикозу, що підтверджено зниженням про- і протизапальних цитокінів, кількості ЦК, ІgЕ та підвищенням лізоциму.

3. Аналіз двох сорбентів показав, що більш ефективним був вуглецевий сорбент порівняно з кремнійорганічним.

Перспективність дослідження. В подальшому отримані результати планується використовувати для оцінки ефективності ентеросорбційної терапії у хворих на ХОЗЛ різного віку з синдромом ендогенної інтоксикації.

3. Соцька Я.А. Вплив комбінації антралю та екстракту артишока на стан системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з хронічним вірусним гепатитом С з мінімальним ступенем активності / Я.А. Соцька // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 150–154.
4. Карнаух М.Г. Розміри циркулюючих імунних комплексів у білих щурів при хронічній інгаляційній дії оксидів азоту, сірки та кремнію / М.Г. Карнаух, В.Д. Крушевський // Сучасні проблеми токсикології. – 2004. – № 2. – С. 12–16.
5. Кишакевич І.Т. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями / І.Т. Кишакевич // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 4. – С. 58–60.
6. Воронина Л.П. Хроническая обструктивная болезнь легких в практике гериатра / Л.П. Воронина // Медицинские новости. – 2014. – № 3. – С. 17–22.
7. Нагорная Н.В. Детоксикационные свойства и клиническая эффективность энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении различных заболеваний у детей / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 28–33.
8. Геращенко І.І. Энтеросорбенти в курсі фармацевтичної хімії на додипломному етапі підготовки провізорів / І.І. Геращенко // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 3. – С. 91–97.
9. Аналіз адсорбції білокзв'язаних метаболітів і токсинів, характерних для печінкової недостатності ентеросорбентами різного походження / Л.О. Юшко, В.В. Сарнацька, Л.О. Сахно та ін. // Доповіді Національної академії наук України. – 2009. – № 9. – С. 177–181.
10. Хронічне обструктивне захворювання легені. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легені». Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555.
12. Гриневич Ю.А. Основы клинической иммунологии опухолей / Ю.А. Гриневич, Л.Я. Каменец. – К.: Здоров'я, 1986. – 160 с.
13. Гранд Х.Я. Сравнительная оценка некоторых методов количественного определения лизоцима в сыворотке крови / Х.Я. Гранд, Л.И. Яворский, И.Е. Блумерг // Лабораторное дело. – 1973. – № 5. – С. 300–304.
14. Іванська Н.В. Практичний посібник з імуноферментного аналізу / Н.В. Іванська, О.М. Кислих, О.В. Максименко / під ред. А.Л. Гураля, М.Я. Співака. – К., 2003. – 51 с.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

С.М. Андрейчин, С.В. Лотоцкая

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА НА ХОБЛ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЭНТЕРОСОРБЦИИ

Приведены результаты исследования показателей иммунологического статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) до и после лечения. Заболевание сопровождается ростом уровня про- и противовоспалительных цитокинов, количества ЦИК и IgE и уменьшением активности лизоцима в сыворотке крови. Отмечено положительное влияние энтеросорбции на фоне базисной терапии больных ХОБЛ, о чем свидетельствует снижение про- и противовоспалительных цитокинов, количества ЦИК, IgE и повышение лизоцима. При проведении сравнительного анализа двух сорбентов установили, что более эффективным был углеродный сорбент карболайн.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, иммунологический статус, карболайн, энтеросгель.

S.M. Andreychyn, S.V. Lototska

CHANGES IN INDICATORS OF IMMUNOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF DIFFERENT AGES AFTER USING ENTEROSORPTION

The results of the study of indicators of immunological status in patients with chronic obstructive pulmonary disease circulating immune complex (COPD) before and after treatment. The disease is accompanied by increased levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, the number of CIC and IgE and a decrease of lysozyme activity in serum. Enterosorption marked positive effect on the background of the basic treatment of COPD patients, as evidenced by reduction pro- and anti-inflammatory cytokines, the number of CIC, IgE and increase lysozyme. When conducting a comparative analysis of two sorbents we found that was more efficient carbon sorbent carbolayn.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immune status, carbolayn, enterosgel.

Поступила 16.09.15