



КУШНІРЕНКО І.В.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ У ХВОРИХ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ З КАНДИДОЗОМ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ТРАВНОГО ТРАКТУ

Резюме. Проблема лікування кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту залишається актуальною у зв'язку з необхідністю як проведення етіотропної терапії, так і врахування варіабельності імунної відповіді при взаємодії макроорганізму й *Candida albicans*. Зниження імунореактивності в цьому випадку потребує проведення коригуючого лікування. **Мета дослідження** — вивчити вплив лікувального комплексу з включенням поліпептидного імуномодулятора імунофан на показники вродженого та адаптивного імунітету у хворих означеної групи. Згідно з отриманими результатами, пацієнтів з інвазією грибів у слизову оболонку відрізняє наявність імунодефіциту за співвідношенням лейкоцити/CD3+, що в 1,3 раза вище, ніж у хворих з орофарингеальним та поверхневим кандидозом ($p < 0,01$). Після проведеного лікування у групі хворих з інвазією кандид у слизову оболонку первинно підвищене значення НСТ-тесту і цитохімічного показника активності нейтрофілів знизилось на 40,40 % ($p < 0,05$) і 29,03 % ($p < 0,05$) відповідно. Ці зміни в сукупності з підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів у 1,4 раза порівняно зі значеннями до лікування ($p < 0,05$) та у 1,5 раза — порівняно з контролем ($p < 0,01$) свідчать про більш глибокі дефекти в системі вродженого імунітету, що, очевидно, зумовлюють як більш тяжкий перебіг захворювання, так і труднощі в лікуванні. У цілому застосування лікувального комплексу призводить до відновлення Т-клітинної ланки імунітету хворих обох груп з нормалізацією співвідношення Т-хелпери/Т-супресори, до підвищення рівня лактоферину в ротовій порожнині та підвищення концентрації IgA та IgG у пацієнтів з інвазією. Отже, комплексний підхід до лікування хворих з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту та визначення стратегії й тактики подальшого спостереження є необхідними для ефективного надання медичної допомоги даній групі пацієнтів.

Ключові слова: кандидоз, слизова оболонка, імунітет, лікування, ефективність.

Актуальність проблеми

Завдяки існуванню чималої кількості антифунгальних засобів проблема лікування кандидозного ураження слизової оболонки верхнього відділу травного тракту, на перший погляд, постає вирішеною. Утім, з іншого боку, питання полягає не тільки у виборі препарату, а й у визначенні тактики лікування, що забезпечила б відсутність рецидивів захворювання. Відомо, що *Candida albicans* є складовою оральної та гастроінтестинальної індигенної мікрофлори, і, на думку низки вчених, зокрема Т. Ohshima зі співавт., саме дисбаланс мікробіоти призводить до розвитку кандидозу [1]. Здебільшого такий дис-

баланс відбувається не тільки під впливом певних факторів, а й за умов варіабельності форми імунного захисту людини при взаємодії із *Candida albicans*, яка, за результатами досліджень С.Е. Delsing

Адреса для листування з автором:

Кушніренко І.В.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна
E-mail: gastrodnepr@i.ua

© Кушніренко І.В., 2016

© «Гастроентерологія», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

зі співавт., має генетичну залежність [2]. Такі дані дозволяють розширити уявлення про механізми дії системи антифунгальної резистентності та обумовлюють необхідність формування нових підходів для лікування хворих із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту. Порушення імунної системи, які розвиваються в дорослих людей, відносять до категорії вторинних імунодефіцитів, що призводять до хронічних, часто рецидивуючих, викликаних опортуністичною флорою інфекційно-запальних процесів бронхолегеневого апарату, шлунково-кишкового тракту, шкіри тощо [3]. Саме на розвиток слабкоімунної відповіді макроорганізму при взаємодії з опортуністичною інфекцією вказують у своїх роботах Л.А. Трунова зі співавт., А.В. Сімонова зі співавт. Цей вид імунного реагування характеризується відсутністю захисного ефекту, внаслідок чого розвивається тривала персистенція інфектанту, що, у свою чергу, є патогенетичним підґрунтям для виникнення й розвитку багатьох інфекційно-запальних захворювань. Для перетворення слабкоімунної відповіді на специфічну захисну автори пропонують використовувати стимулятори первинної фази імунної відповіді — нуклеїнат натрію, лікопід, поліоксидоній тощо [4, 5]. Наші дослідження показали зниження Т-клітинної ланки імунітету у хворих з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту, переважно за рахунок зниження CD4+, секреторного імуноглобуліну А та лактоферину в слині та шлунковому соку. З огляду на ці результати нами включено до лікувального комплексу синтетичний аналог тимопоетину — поліпептидний імуномодулятор (аргініл-альфа-аспартил-лізіл-валіл-тирозил-аргінін) імунофан, що здатний активувати проліферацію та диференціювання Т-лімфоцитів, стимулювати утворення IgA та лактоферину, модулювати продукцію медіаторів запалення ФНП- α та IL-6. Баланс цих речовин є важливим для формування адекватної імунної відповіді у хворих з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту. Окрім того, імунофан не має суттєвого впливу на продукцію реактивних антитіл IgE і не посилює реакцію гіперчутливості миттєвої дії. Ця властивість препарату є важливою для здійснення імунокорекції у хворих з інвазивним кандидозом, у яких рівень IgE значно перевищує нормальні значення [6–9]. Що стосується етіотропного лікування орофарингеального та езофагеального кандидозу, то тактика його застосування найбільш повно відображена в XVI та XVII розділах рекомендацій Американської асоціації з вивчення інфекційних захворювань 2009 та 2015 рр. з високим рівнем доказовості [10]. Окрім того, низка досліджень продемонструвала ефективність пробіотичних препаратів для зниження гастроінтестинальної колонізації *Candida albicans* як у дорослих, так і в дітей, серед яких *L.rhamnosus*, *L.acidophilus*, *L.reuteri*, *B.bifidum* тощо, що спонукало нас до включення препарату цієї групи до лікувального комплексу [11–15].

Мета дослідження — оцінити вплив лікувального комплексу з включенням поліпептидного імуномодулятора на клітинну й гуморальну ланку імунного захисту у хворих гастроентерологічного профілю з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту.

Матеріал та методи

Аналіз ефективності лікування проведено у 48 пацієнтів, що були розподілені на дві групи залежно від глибини ураження слизової оболонки. Першу (1) групу становили 22 пацієнти із орофарингеальним кандидозом (ОФК) та поверхневим ростом грибів на слизовій оболонці, другу групу (2) — 26 пацієнтів з інвазивним ростом *Candida albicans* у слизову оболонку верхнього відділу травного тракту. Середній вік пацієнтів у 1 групі становив ($47,82 \pm 2,46$) року, у 2 групі — ($54,62 \pm 2,28$) року. Чоловіків у 1 групі було 13,64 % ($n = 3$), жінок — 86,36 % ($n = 19$), у 2 групі — 38,46 % ($n = 10$) і 61,54 % ($n = 16$) відповідно. Розроблений лікувальний комплекс включав протигрибковий препарат флуконазол у дозі 3–6 мг/кг маси тіла, тривалість прийому від 7 до 14 днів для пацієнтів 1 групи та 21 день — для хворих 2 групи. Як імуномодулятор застосовували регуляторний тимічний пептид IV покоління (аргініл-альфа-аспартил-лізіл-валіл-тирозил-аргінін; гексапептид з молекулярною масою 836 Да) імунофан 50 мкг у 1,0 мл, розчин якого вводили в/м у дозі 1,0 мл тричі через день, потім через 2 дні в кількості 8–10 ін'єкцій. Окрім того, лікувальний комплекс містив пробіотичні засоби — лактобактерії (лацидофіл) по 1 капсулі двічі на день протягом місяця, полівітамінний комплекс тріовіт, що містить вітаміни А, Е та селен.

Матеріалом для дослідження імунологічних показників служила венозна кров, яку забирали натще з ліктв'яної вени в об'ємі 30 мл. Мононуклеарні клітини виділяли з периферичної венозної крові пацієнтів у градієнті щільності 1,077 г/см³. Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до маркерів CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 за допомогою лімфоцитотоксичного тесту (стандартний метод NIH, США). Функціональну активність гранулоцитів оцінювали в спонтанному НСТ-тесті за реакцією відновлення нітросинього тетразолію [18]. Підрахунок НСТ-позитивних нейтрофілів проводили за методом М.К. Васильцова, Е.М. Шимкевича, 1964 [19]. Підраховували 100 нейтрофілів з різним вмістом гранул. Визначали цитохімічний показник активності (ЦПА) в умовних одиницях. Циркуючі імунні комплекси (ЦІК) визначали за методом V. Haskova (1977) [20]. Вміст імуноглобулінів А, М, G, Е у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна) за рекомендаціями виробника. Концентрацію IgA, IgM та IgG визначали в г/л, IgE — у пг/мл. Вміст IgE у досліджуваних зразках визначали за допомогою каліброваних кривих із значеннями оптичної щільності стан-

дартних зразків. Вміст лактоферину та секреторного імуноглобуліну класу А в шлунковому соку та слині визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія). Контроль ефективності лікування та оцінку імунологічного статусу проводили через 3 місяці. Статистична обробка даних здійснювалася з використанням програм Excel Microsoft Office 2010 та ліцензійної версії Statistica 12 із застосуванням методів варіаційної статистики [21, 22]. Для статистичного аналізу даних використовували описову статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента, F-ехаст критерію) за нормального розподілу даних ознак. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Оцінку вірогідності відмінностей якісних ознак у групах проводили з використанням критерію χ^2 . Статистична значимість різниці оцінювалась на рівні, не нижчому від 95,0 % (ризик помилки $p < 0,05$).

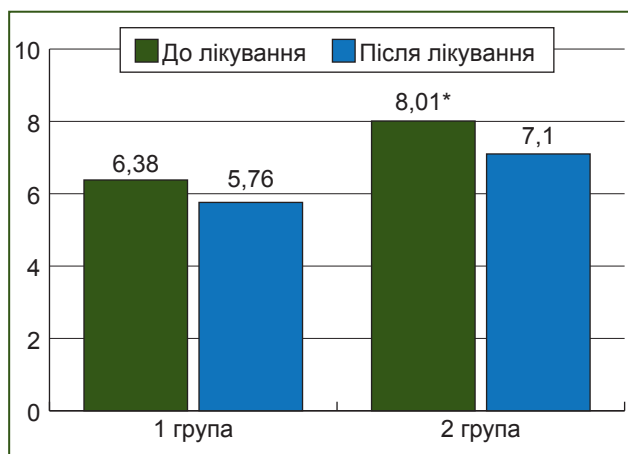
Результати лікування

Порівняльна характеристика показників імунологічного статусу обстежених хворих показала, що в пацієнтів 2 групи співвідношення лейкоцити/CD3+ на початку лікування в 1,3 раза перевищувало значення такого в 1 групі ($p < 0,01$) (рис. 1).

Як видно з наведених даних, у 2 групі імунорегуляторний індекс лейкоцити/CD3+ знаходиться в межах імунодефіциту, а після лікування дещо зменшується, але все одно становить близько 7, що все ж таки свідчить про певний ризик наявності імунодефіцитного стану. У хворих 1 групи співвідношення знаходиться у межах нормальних значень, а після лікування дещо знижується. Більш детальний аналіз показників імунологічного статусу обстежених хворих до та після лі-

кування по групах поданий у табл. 1. Наведені дані свідчать, що в результаті лікування у пацієнтів різних груп спостерігалися різноспрямовані зміни клітинної складової імунного захисту.

Так, при зниженні кількості лейкоцитів у хворих 2 групи після лікування порівняно з контролем, на відміну від хворих 1 групи, відносна кількість лімфоцитів у обох групах як до, так і після лікування була значно меншою порівняно з контролем та в цілому між значеннями до та після лікування у групах не розрізнялася. Але якщо в групах абсолютна кількість лімфоцитів до лікування була значно меншою — на 29,12 та 34,10 % порівняно з контролем ($p < 0,001$ і $p < 0,001$) для 1 та 2 групи відповідно, то після лікування у 1 групі їх рівень піднявся до нормальних значень ($p > 0,05$), а у 2 групі рівень лімфоцитів залишився майже незмінним і був зниженим порівняно з контролем на 36,03 % ($p < 0,001$) та був на 28,02 % нижчим порівняно з 1 групою ($p < 0,05$). Подібна динаміка спостерігалася й при аналізі рівня CD3+ по групах. Відносні значення як до, так і після лікування у групах вірогідно не змінювалися та були значно меншими порівняно з контролем у 1 групі до та після лікування на 13,52 і 11,71 % ($p < 0,001$ і $p < 0,001$) відповідно, а у 2 групі — на 16,22 та 11,99 % ($p < 0,001$ і $p < 0,001$) відповідно. Абсолютні значення CD3+ також були зниженими до та після лікування: у 1 групі — на 54,54 і 41,48 % ($p < 0,001$ і $p < 0,001$) відповідно, у 2 групі — на 58,52 і 56,82 % ($p < 0,001$ і $p < 0,001$) відповідно. Але якщо в 1 групі після лікування вміст CD3+ збільшився на 22,33 % порівняно із вмістом до лікування ($p < 0,05$), то у 2 групі їх вміст залишився майже незмінним та був значно меншим порівняно зі значеннями 1 групи на 35,53 % ($p < 0,05$). Дещо іншим чином характеризувалися зміни рівня В-лімфоцитів CD22+ в обстежених хворих, відносний вміст яких у всіх хворих до та після лікування коливався в межах нормальних значень. Абсолютний їх вміст був підвищеним у пацієнтів 1 групи до лікування на 28,00 % ($p < 0,05$) та залишався підвищеним після лікування на 32,00 % ($p > 0,05$). У 2 групі, навпаки, рівень CD22+ до лікування та після лікування не змінювався та дорівнював нормальним значенням. Відносний вміст Т-хелперів CD4+ у пацієнтів обох обстежених груп був зниженим як до, так і після лікування. Відносний їх вміст мав тенденцію до підвищення в 1 групі та до зниження — у 2 групі, але коливався в широких межах. Після лікування спостерігалася загальна тенденція до підвищення відносного вмісту Т-хелперів у обох групах, різноспрямовані зміни їх абсолютного вмісту: у 1 групі — підвищення у 1,4 раза ($p < 0,05$), а у 2 групі — зниження в 1,5 раза ($p > 0,05$). Зміни Т-супресорів CD8+ в обстежених групах відбувалися іншим чином. До лікування і в першій, і у другій групі їх відносний рівень вірогідно від контролю не відрізнявся, а після проведеного лікування зареєстровано зниження на 22,19 % у 1 групі ($p < 0,01$) і на 16,04 % — у 2 групі ($p < 0,05$) без вірогідної відмінності між цими показниками



Примітка. * — $P < 0,01$ — вірогідність різниці порівняно з 1 групою.

Рисунок 1 — Співвідношення лейкоцити/CD3+ до та після лікування в групах

Таблиця 1 — Динаміка імунологічних показників під впливом лікування ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n = 30)	1 група (n = 22)		2 група (n = 26)		p1	p2	p3	p4	p5	p6
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування						
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,52 \pm 0,21$	$4,92 \pm 0,31$	$5,53 \pm 0,47$	$5,30 \pm 0,31$	$4,70 \pm 0,30$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Лімфоцити, %	$58,71 \pm 0,81$	$37,83 \pm 2,19$	$40,38 \pm 2,16$	$32,58 \pm 1,85$	$35,94 \pm 2,72$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$> 0,05$
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$2,61 \pm 0,07$	$1,85 \pm 0,16$	$2,32 \pm 0,28$	$1,72 \pm 0,14$	$1,67 \pm 0,17^*$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+, %	$50,88 \pm 0,68$	$44,00 \pm 1,43$	$44,92 \pm 1,69$	$42,63 \pm 1,05$	$44,78 \pm 1,01$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+, $10^9/\text{л}$	$1,76 \pm 0,04$	$0,80 \pm 0,06$	$1,03 \pm 0,09$	$0,73 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,09^*$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$	$> 0,05$
CD22+, %	$14,78 \pm 0,48$	$18,17 \pm 1,96$	$14,62 \pm 1,24$	$15,67 \pm 1,24$	$15,06 \pm 0,85$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD22+, $10^9/\text{л}$	$0,25 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,02^*$	$0,24 \pm 0,02^*$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD4+, %	$38,71 \pm 0,52$	$26,28 \pm 1,04$	$27,54 \pm 1,21$	$25,71 \pm 0,84$	$27,89 \pm 1,06$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD4+, $10^9/\text{л}$	$0,53 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,10$	$0,63 \pm 0,19$	$0,47 \pm 0,06$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD8+, %	$18,39 \pm 0,57$	$17,33 \pm 1,39$	$14,31 \pm 1,07$	$17,08 \pm 1,24$	$15,44 \pm 1,04$	$> 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD8+, $10^9/\text{л}$	$0,30 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD16+, %	$19,07 \pm 0,90$	$17,22 \pm 1,54$	$15,38 \pm 0,81$	$15,88 \pm 1,73$	$15,89 \pm 1,23$	$> 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD16+, $10^9/\text{л}$	$0,31 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,04$	$0,26 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,03$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD3+/CD22+	$2,96 \pm 0,11$	$2,74 \pm 0,24$	$3,28 \pm 0,24$	$3,03 \pm 0,19$	$3,13 \pm 0,18$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
CD4+/CD8+	$2,07 \pm 0,07$	$1,65 \pm 0,12$	$2,03 \pm 0,14$	$2,50 \pm 0,85$	$1,92 \pm 0,11$	$< 0,01$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність різниці відповідних показників між 1 та 2 групами; p1 — вірогідність відмінностей між 1 групою до лікування і контролем; p2 — вірогідність відмінностей між 1 групою після лікування і контролем; p3 — вірогідність відмінностей між 2 групою до і після лікування; p4 — вірогідність відмінностей у 1 групі до і після лікування; p5 — вірогідність відмінностей у 2 групі до і після лікування; p6 — вірогідність відмінностей у 2 групі до і після лікування.

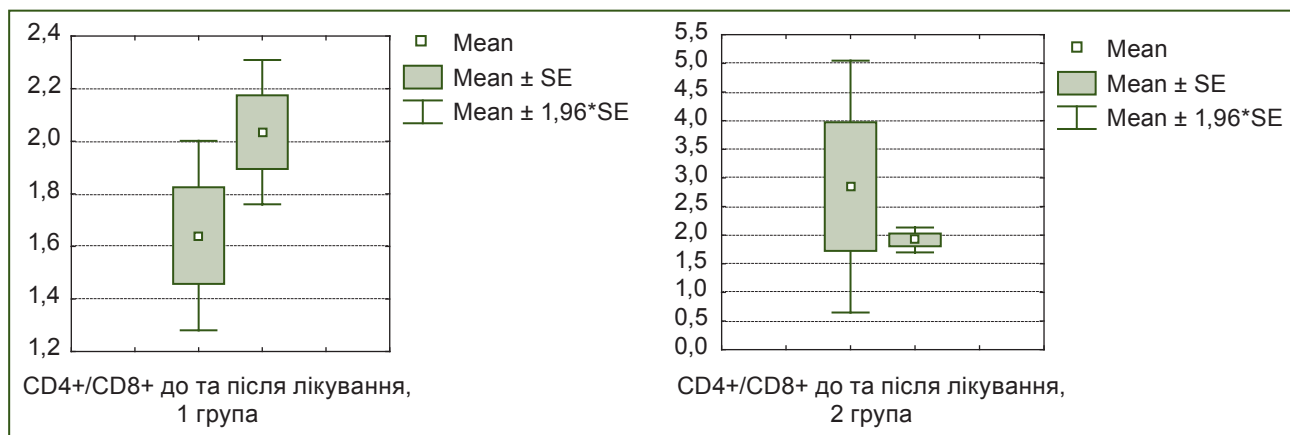


Рисунок 2 – Динаміка імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ у 1 та 2 групі до та після лікування

в групах. Абсолютна концентрація CD8+ у пацієнтів 1 групи до та після лікування не відрізнялася й знаходилась у межах норми, тоді як у 2 групі відбулося їх зниження на 21,43 % порівняно з первинним значенням, але без вірогідних відмінностей ($p > 0,05$). Утім, важливим для повноцінного аналізу імунологічного статусу є визначення імунорегуляторних індексів та їх змін у динаміці лікування. І якщо імунорегуляторний індекс, що відображає баланс Т-лімфоцитів до В-лімфоцитів — CD3+/CD22+, у групах до та після лікування істотно не змінювався та не відрізнявся від нормальних значень навіть при збільшенні рівня В-лімфоцитів у хворих 1 групи, то імунорегуляторний індекс співвідношення Т-хелпери/Т-супресори коливався в групах у широких межах та характеризувався нормалізацією в обох групах після лікування. У 1 групі його значення до лікування було знижене на 20,29 % ($p < 0,01$), а після лікування воно збільшилося на 23,03 % ($p < 0,05$). А у 2 групі його значення на початку лікування було збільшене на 22,55 % ($p > 0,05$), а після лікування знизилось на 23,20 % ($p > 0,05$), тобто відбулася його нормалізація й наближення до контрольних значень (рис. 2).

Отже, у пацієнтів 1 та 2 групи в динаміці лікування спостерігалися різноспрямовані зміни клітинної лан-

ки адаптивного імунітету з позитивним результатом та відновленням імунорегуляторного індексу співвідношення Т-хелпери/Т-супресори.

Аналіз фагоцитарної ланки системи вродженого імунітету в пацієнтів обох груп виявив різноспрямовані зміни при лікуванні. Результати НСТ-тесту до лікування у хворих 1 та 2 групи були підвищеними на 41,67 і на 67,25 % у обох групах ($p < 0,05$ і $p < 0,01$) відповідно. Після проведеного лікування в пацієнтів 1 групи значення НСТ-тесту залишалися підвищеними на 89,22 % ($p < 0,05$), а у 2 групі підвищення скоротилося й становило 40,40 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Результати аналізу лікування із застосуванням t-критерію для залежних вибірок дозволили отримати діаграми розмаху значень НСТ-тесту в групах до та після лікування (рис. 3).

Подібним чином було проаналізовано й динаміку ЦПА у групах, і, як виявилось, розмах значень його в 1 групі коливався в широких межах з тенденцією до підвищення значень після лікування, а у 2 групі показник, як і результати НСТ-тесту, знизився як порівняно з початком лікування — на 24,14 % ($p > 0,05$), так і порівняно з контролем — на 29,03 % ($p < 0,05$) (рис. 4).

Аналіз також показав, що в пацієнтів 1 та 2 групи до лікування рівень ЦІК не відрізнявся від конт-

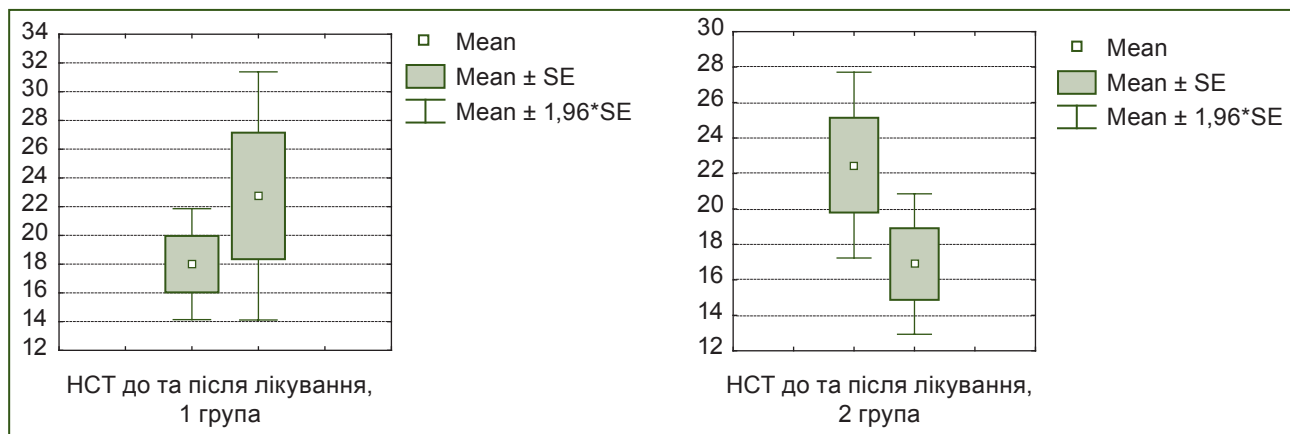


Рисунок 3 – Динаміка НСТ-тесту у 1 та 2 групі до та після лікування

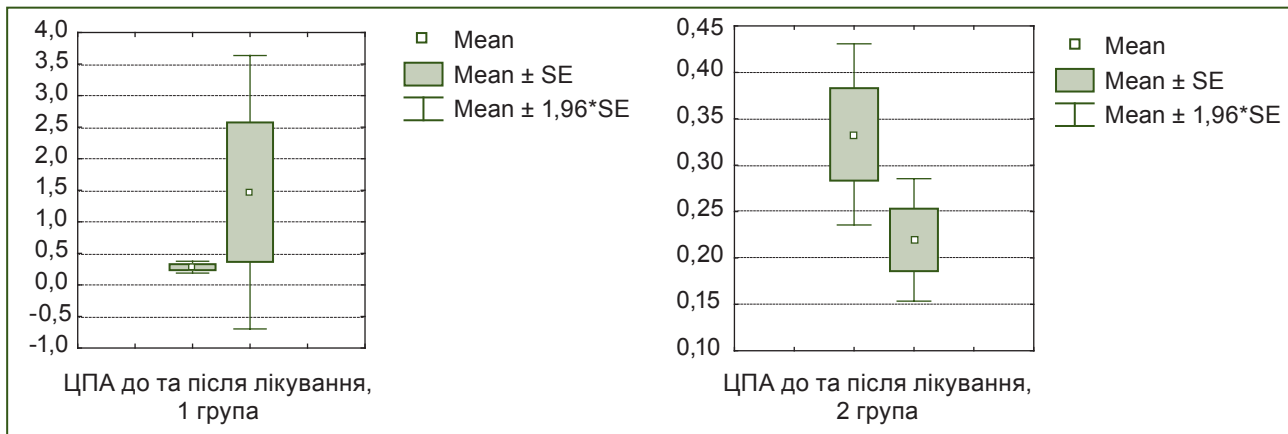


Рисунок 4 – Динаміка ЦПА у групах до та після лікування

рольних значень, хоча і був у 1 групі вищим на 27,48 % ($p > 0,05$), але після лікування у хворих 1 групи він залишився незмінним, а у 2 групі значно підвищився й становив $(5,01 \pm 0,45)$ од. опт. щільності, що в 1,4 раза вище порівняно зі значеннями до лікування ($p < 0,05$) та в 1,5 раза — порівняно з контролем ($p < 0,01$) (рис. 5).

Такі дані свідчать про недостатню елімінацію імунних комплексів у хворих з інвазією *Candida albicans* у слизову оболонку верхнього відділу травного тракту.

Рівень лактоферину в слині обстежених хворих до лікування майже не відрізнявся між групами та був зниженим: у 1 групі — на 20,76 % ($p > 0,05$) і у 2 групі — на 27,96 % ($p < 0,05$). Проведене лікування сприяло підвищенню рівня цього фактора вродженого імунітету в ротовій порожнині у 1,5 раза в 1 групі — з $(9929,67 \pm 1643,35)$ до $(14467,00 \pm 156,00)$ ($p < 0,01$) і в 1,6 раза у 2 групі — з $(9026,67 \pm 1702,30)$ до $(14557,67 \pm 585,72)$ ($p < 0,01$). По-іншому змінювалися показники лактоферину в шлунковому соку, діаграми розмаху значень яких за результатами вивчення t-критерію для залежних вибірок подані на рис. 6.

Як видно з наведених даних, якщо в 1 групі рівень лактоферину у шлунковому соку до лікування був зниженим до $(1750,71 \pm 752,50)$ нг/мл, що у 2,9 раза

нижче за показники контролю ($p < 0,001$), то після лікування від мав тенденцію до підвищення і становив $(4195,90 \pm 2228,16)$ нг/мл. У 2 групі цей показник також був нижчим порівняно з контролем у 3,4 раза й дорівнював $(1501,77 \pm 607,20)$ нг/мл ($p < 0,001$), але після лікування ще більше знизився і становив $(129,73 \pm 54,37)$ нг/мл ($p < 0,05$) порівняно зі значеннями до початку лікування.

На тлі проведеного лікування більш виражені зміни в гуморальній ланці імунного захисту реєстрували у хворих з інвазивним кандидозом, у яких спостерігалось підвищення концентрації IgA у сироватці крові на 27,47 % від початкового рівня ($p < 0,05$) та збільшення IgG на 37,84 % від початкового рівня ($p < 0,01$). Збільшеним в результаті лікування залишався і вміст IgE, який і до лікування у пацієнтів з інвазивним кандидозом перевищував його концентрацію у хворих з ОФК та поверхневим кандидозом у 2,4 раза ($p < 0,05$), а контрольні значення — майже вдвічі ($p < 0,05$). У хворих з ОФК та поверхневим кандидозом концентрація IgA, IgG та IgE до та після лікування не відрізнялася й відповідала межах нормальних значень. Уміст IgM в обох групах був зниженим на 36,60 і 38,56 % до та після лікування у 1 групі ($p < 0,001$ і $p < 0,001$) відповідно та на 30,06 і 23,53 %

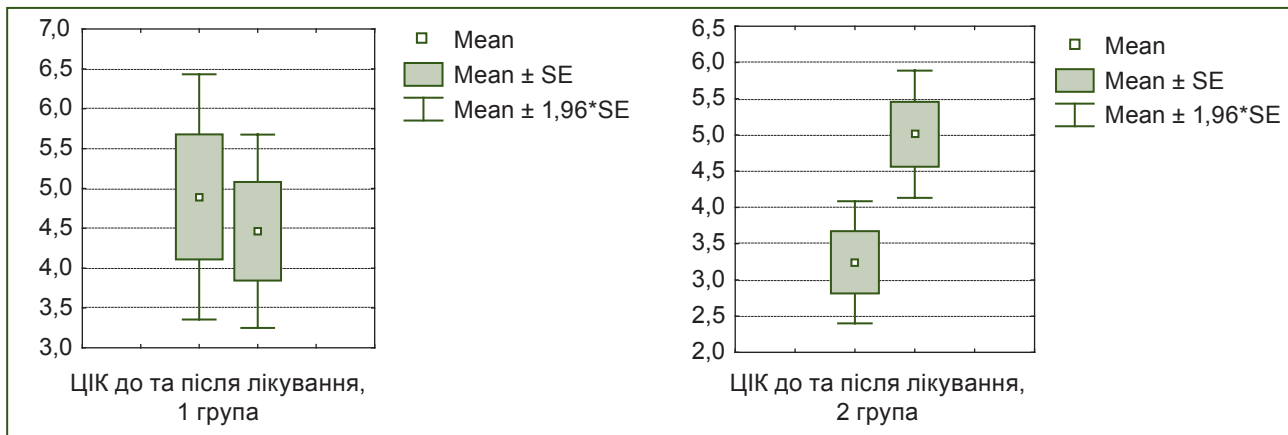


Рисунок 5 – Динаміка рівня ЦІК до та після лікування у групах

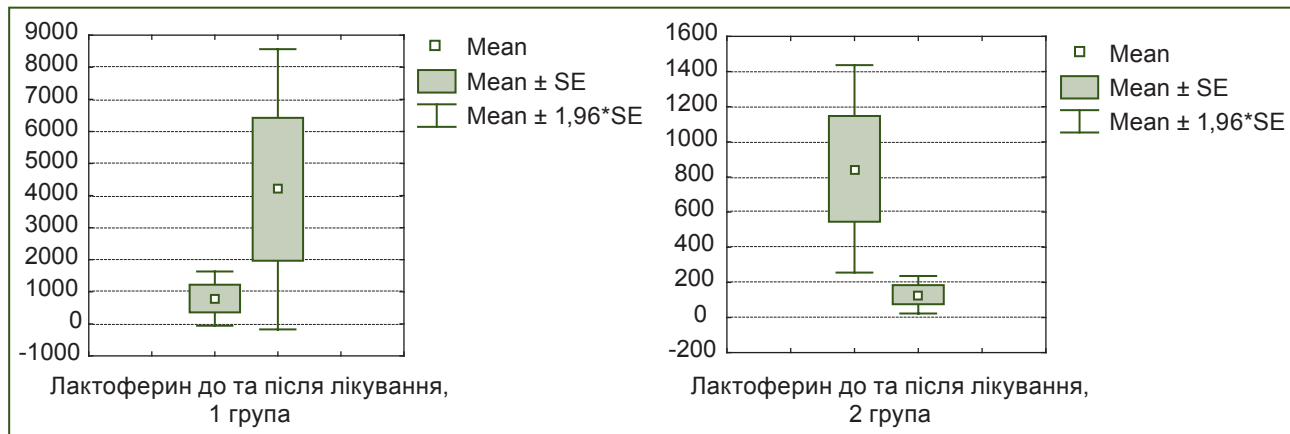


Рисунок 6 – Рівень лактоферину до та після лікування в 1 та 2 групі

у 2 групі до та після лікування ($p < 0,001$ і $p < 0,001$) відповідно.

Отже, у результаті проведеного лікування у хворих з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту обох груп спостерігається нормалізація імунорегуляторного індексу Т-хелпери/Т-супресори, підвищення рівня лактоферину в ротовій порожнині та активація гуморальної ланки адаптивного імунітету з підвищенням рівня IgA та IgG, яке більш виражене у хворих з інвазією *Candida albicans*. Важливою є відмінність імунологічної відповіді в обстежених хворих по групах, особливо щодо складових системи вродженого імунітету. Так, у пацієнтів з інвазивним кандидозом слизової оболонки зареєстровано зниження активності фагоцитарної ланки імунної відповіді на відміну від хворих з ОФК та поверхневим ростом грибів, що проявилось зниженням рівня НСТ-тесту та ЦПА нейтрофілів, підвищених на початку лікування. Не відбувалося й підвищення рівня лактоферину в шлунковому соку в цієї групи хворих на відміну від пацієнтів з поверхневою формою. Крім того, при проведенні контрольних досліджень виявлено підвищення рівня ЦІК у сироватці крові. Такі дані свідчать про те, що в осіб з більш тяжкими формами кандидозу слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту комплексне лікування обов'язково повинне включати в себе етіотропну терапію із застосуванням антимікотичних засобів, оскільки лише імюнокорекція не призводить до повного відновлення балансу в цій системі. Результати даного дослідження свідчать про необхідність своєчасного лікування кандидозу слизової оболонки з метою запобігання розвитку більш тяжких його форм.

Наукова новизна полягає у виявленні різноспрямованих змін складових системи вродженого імунітету в результаті проведеного лікування залежно від глибини кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту. Це вказує на виражені дефекти у функціонуванні цієї системи у хворих з більш тяжким її ураженням, причина яких потребує подальшого вивчення.

Практична значимість. Застосування лікувального комплексу дозволить відновити клітинну та гуморальну ланку адаптивного імунітету у хворих з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту. Корекція полягає у відновленні імунорегуляторного індексу Т-хелпери/Т-супресори та підвищенні рівнів IgA та IgG.

Висновки

1. Застосування лікувального комплексу призводить до відновлення Т-клітинної ланки імунітету хворих з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту з нормалізацією співвідношення Т-хелпери/Т-супресори, а також до підвищення рівня лактоферину в ротовій порожнині в 1,5 раза в 1 групі ($p < 0,01$) та в 1,6 раза у 2 групі ($p < 0,01$) та підвищення концентрації IgA на 27,47 % ($p < 0,05$) і IgG на 37,84 % ($p < 0,01$) у пацієнтів 2 групи.

2. Після проведеного лікування у групі хворих з інвазією кандид у слизову оболонку відбулось зниження попередньо підвищеного значення НСТ-тесту і ЦПА нейтрофілів на 40,40 та 29,03 % порівняно з контролем ($p < 0,05$ і $p < 0,05$) відповідно. У сукупності з підвищенням рівня ЦІК у 1,4 раза порівняно зі значеннями до лікування ($p < 0,05$) це свідчить про більш глибокі дефекти у функціонуванні системи вродженого імунітету, що, очевидно, зумовлює як більш тяжкий перебіг захворювання, так і труднощі лікування.

3. Комплексний підхід до лікування хворих з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту та визначення стратегії й тактики подальшого їх спостереження є необхідним для ефективного надання медичної допомоги цій групі хворих.

Автор щиро вдячна за підтримку та допомогу у виконанні імунологічних аспектів дослідження керівникові лабораторії імунології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» к.біол.н. В.Є. Кудрявцевій та старшому науковому співробітникові, к.біол.н. О.М. Татарчук.

Список літератури

1. Therapeutic Application of Synbiotics, a Fusion of Probiotics and Prebiotics, and Biogenics as a New Concept for Oral Candida Infections: A Mini Review / Ohshima T., Kojima Y., Seneviratne C.J. [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. — 2016. — Vol. 7. — Article 10.
2. Treatment of candidiasis: insights from host genetics / Delsing C.E., Bleeker-Rovers C.P., Kullberg B.J. [et al.] // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* — 2012. — Aug; 10 (8). — P. 947-956.
3. Пинегин Б.В. Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов / Пинегин Б.В., Лапышева Т.В. // *Лечащий врач*. — 2001. — № 3. — <http://www.lvrach.ru/2001/03/4528628>.
4. Симонова А.В. Инновационные методы диагностики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний / Симонова А.В., Лебедева И.С. // *Лечащий врач*. — 2012. — № 4. — Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2012/04/15435391>.
5. Перспективы реабилитации хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемых оппортунистической микрофлорой / Трунова Л.А., Янова И.В., Ефремов А.В. [с соавт.] // *Системные продукты здоровья — основа профилактики, реабилитации и повышения качества жизни: Материалы междунар. науч.-практ. конф.* — М., 2003. — С. 220-235.
6. Кушніренко І.В. Особливості імунної реактивності у пацієнтів з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту при різній глибині її ураження / І.В. Кушніренко // *Буковинський медичний вісник*. — 2011. — № 2(58). — С. 222-225.
7. Особливості клітинного та гуморального імунітету у пацієнтів з кандидозом слизових оболонок верхнього відділу шлунково-кишкового тракту / Л.М. Мосійчук, І.В. Кушніренко, О.М. Татарчук [та ін.] // *Гастроентерологія*. — 2011. — Вип. 45. — С. 110-119.
8. Місцевий імунітет та адгезивні властивості *Candida albicans* у хворих з запальними та ерозивно-виразковими захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту / Кушніренко І.В., Татарчук О.М., Єгорова С.Ю. [та ін.] // *Український медичний альманах*. — 2013. — Т. 16, № 2. — С. 126-128.
9. Патент 2062096 (RU), МПК А61К38/08. Средство для лечения иммунодефицитных состояний / Лебедев В.В., Покровский В.И., Шелепова Т.М., Степанов О.Г.; патентообладатель Лебедев Василий Вячеславович. — № 93041779/14; заявл. 1993.08.19; опубл. 1996.06.20.
10. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America / P.G. Pappas, C.A. Kauffman, D.R. Andes [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2015. — Published online: December 16, 2015.
11. Are probiotics effective in the treatment of fungal colonization of the gastrointestinal tract? Experimental and clinical studies / Zwolinska-Wcislo M., Brzozowski T., Mach T. [et al.] // *Journal of physiology and pharmacology*. — 2006. — 57, Suppl. 9. — P. 35-49.
12. Manzoni P. Use of *Lactobacillus casei* subspecies *Rharmosus* GG and gastrointestinal colonization by *Candida* species in preterm neonates / Manzoni P. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2007 Dec. — 45, Suppl. 3. — P. 190-194.
13. Capric acid secreted by *S. boulardii* inhibits *C. albicans* filamentous growth, adhesion and biofilm formation / Murzyn A., Krasowska A., Stefanowicz P. [et al.] // *PLoS One*. — 2010. — 5 (8). — e12050.
14. Kumar S. Evaluation of efficacy of probiotics in prevention of candida colonization in a PICU—a randomized controlled trial / Kumar S., Bansal A., Chakrabarti A. [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2013. — 41 (2). — 565-572.
15. Probiotics as antifungals in mucosal candidiasis / Matsubara V.H., Bandara H.M.H.N., Mayer M.P.A. [et al.] // *Clinical Infectious Diseases Dis.* — 2016 May 1. — 62 (9). — P. 1143-1153.
16. Park B.H. Infection and nitroblue tetrazolium reduction by neutrophils / B.H. Park, S.M. Fikrig, E.M. Smithwich // *Lancet*. — 1968. — Vol. 2. — P. 532-534.
17. Васильцов М.К. Труды научной конф. аспирантов и ординаторов / М.К. Васильцов, Е.М. Шимкевич. — М.: Мир, 1964. — С. 18-20.
18. Simple method of circulating immune complex cloteetion in human polyethilen glicol precipitation / V. Haskova, K.L. Haslik, F. Rina [et al.] // *G. Immunitete farsch*. — 1978. — Vol. 154, № 4. — P. 399-406.
19. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин — М.: ГЭОТАР-Мед, 2003. — 143 с.
20. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; [пер. с англ. под общ. ред. С.Е. Бащинского, С.Ю. Варшавского]. — М.: Медиа Сфера, 2004. — 347 с.

Отримано 22.06.16 ■

Кушніренко І.В.

ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», г. Дніпр, Україна

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНОГО КОМПЛЕКСА У ПАЦИЕНТОВ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С КАНДИДОЗОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Резюме. Проблема лечения кандидоза слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта остается актуальной в связи с необходимостью как проведения этиотропной терапии, так и учета вариабельности иммунного ответа при взаимодействии макроорганизма с *Candida albicans*. Снижение иммунореактивности в этом случае требует проведения иммунокорректирующего лечения. **Цель исследования** — изучить влияние лечебного комплекса с включением полипептидного иммуномодулятора иммунофан на показатели врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов данной группы.

Согласно полученным результатам, пациентов с инвазией грибов в слизистую оболочку отличает наличие иммунодефицита, определяемого соотношением лейкоциты/CD3+, которое в 1,3 раза выше, чем у пациентов с орофарингеальным и поверхностным кандидозом ($p < 0,01$). После проведенного лечения у группе пациентов с инвазией кандид в слизистую оболочку первично повышенные значения НСТ-теста и цитохимического показателя активности нейтрофилов снизились на 40,40 % ($p < 0,05$) и на 29,03 % ($p < 0,05$) соответственно. Эти изменения в сочетании с повышением уровня циркулирующих

иммунных комплексов в 1,4 раза по сравнению со значениями до лечения ($p < 0,05$) и в 1,5 раза по сравнению с контролем ($p < 0,01$) свидетельствует о более глубоких дефектах в системе врожденного иммунитета, что, очевидно, и обуславливает как более тяжелое течение заболевания, так и трудности лечения. В целом применение лечебного комплекса приводит к восстановлению Т-клеточного звена иммунитета больных обеих групп с нормализацией соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, к повышению уровня лактоферрина в ротовой

полости и повышению концентрации IgA и IgG у пациентов с инвазией. Таким образом, комплексный подход к лечению пациентов с кандидозом слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и определение стратегии и тактики дальнейшего их наблюдения являются необходимыми для оказания эффективной медицинской помощи данной группе пациентов.

Ключевые слова: кандидоз, слизистая оболочка, иммунитет, лечение, эффективность.

Kushnirenko I.V.

State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dnipro, Ukraine

ANALYSIS OF THE EFFICACY OF THERAPEUTIC COMPLEX IN PATIENTS OF GASTROENTEROLOGICAL PROFILE WITH CANDIDIASIS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE UPPER DIGESTIVE TRACT

Summary. The problem of the treatment for candidiasis of mucosa of the upper digestive tract remains relevant because of the need of both a causal treatment, and taking into account the variability of the immune response in the interaction of the microorganism and *Candida albicans*. Reduced immunoreactivity in this case requires the corrective treatment. The objective — to study the effect of therapeutic complex with an inclusion of polypeptide immunomodulator imunofan on the performance of innate and adaptive immunity in patients of this group. According to the findings, patients with invasion of fungi in the mucosa are characterized by the presence of immune deficiency in terms of the ratio of white blood cells/CD3+, which is 1.3 times higher than in patients with oropharyngeal and superficial candidiasis ($p < 0.01$). After the treatment in the group of patients with *Candida* invasion of mucosa, the initially increased value of HCT test and cytochemical index of neutrophil activity were

decreased by 40.40 % ($p < 0.05$) and 29.03 % ($p < 0.05$), respectively. These changes, along with increased levels of circulating immune complexes by 1.4 times compared with the values before treatment ($p < 0.05$) and 1.5 times — compared to controls ($p < 0.01$), indicate a deeper defects of the innate immunity, which obviously lead to a more severe course of disease and the difficulty in treatment. In general, the use of medical complex leads to the recovery of T-cell immunity in both groups of patients, with normalization of the T-helper/T-suppressors ratio, to an increase in the level of lactoferrin in the oral cavity and the increased concentration of IgA and IgG in patients with invasion. Therefore, a comprehensive approach to the treatment of patients with mucosal candidiasis of the upper gastrointestinal tract and determining the strategy and tactics of further observations are necessary for the effective provision of care.

Key words: candidiasis, mucosa, immunity, treatment, efficacy.