

**ВПЛИВ СУЧАСНОГО ІМУНАКТИВНОГО  
ПРЕПАРАТУ ІМУНОМАКСУ НА СТАН СИСТЕМИ  
ФАГОЦИТУЮЧИХ МАКРОФАГІВ У ХВОРИХ НА  
КРАСНУХУ**

**І.В. Лоскутова, В.М. Фролов**

*Луганський державний медичний університет  
Відділ екологічної генетики і імунології Українського  
наукового центру медичної генетики АМН України*

**Вступ**

Краснушна інфекція характеризується високим рівнем захворюваності серед осіб молодого віку [9,12,18]. В сучасних умовах спостерігається підвищення частоти краснухи у дорослих працездатного віку, в яких ця інфекційна хвороба перебігає більш важко ніж у дітей, та супроводжується вираженою інтоксикацією, лихоманкою та ускладненнями [2, 17,19].

При детальному вивченні патогенезу краснушної інфекції виявлено, що стан імунної системи при краснусі відіграє ключову роль в розвитку і перебігу патологічного процесу в організмі [10,18]. Водночас вірусіндукована дисфункція системи фагоцитуючих макрофагів (СФМ) може мати самостійне патогенетичне значення, особливо у розвитку ускладнень [15]. При проникненні чужорідного антигена в макроорганізм першою клітиною, що вступає з ним у контакт, є тканевий макрофаг. Він поглинає і перетравлює мікроби, представляючи їх антигенні пептиди Т- і В-клітинам та ініціюючи тим самим розвиток клітини та гуморальної імунної відповіді [11]. При цьому макрофаг виділяє цитокини, що активізують фактори неспецифічної антиінфекційної резистентності, які стимулюють функціональну активність нейтрофілів, інших моноцитів/макрофагів, НК-клітин та через дію Т- і В-лімфоцити, сприяють розвитку специфічного імунітету [8]. Таким чином, макрофаги, а також інші антигенпрезентуючі клітини першими ініціюють розвиток неспецифічної антиінфекційної резистентності та специфічного

*Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*

імунітету. Відмітимо, що вірусне ураження моноцитів є однією з причин порушення їх функціональної активності, що, у свою чергу, може призвести до неповноцінності зрілих макрофагів та тим самим знижує цитотоксичну активність фагоцитів на інфіковані клітини-мішені [8]. Тому вважаємо доцільним застосування в комплексі традиційної терапії краснухи засобів, дія яких спрямована на ліквідацію дисбалансу СФМ. При цьому в наших попередніх роботах доведено позитивний вплив сучасного імуноактивного препарату імуномаксу на деякі ланки імунної системи у хворих на краснуху, зокрема на стан клітинного імунітету та цитокіновий профіль крові [6,7].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР "Імунологічні механізми, патогенез хронічних і рецидивуючих інфекцій, імунокорекція та імунореабілітація" (№ держреєстрації 0105U002307).

**Метою** роботи було вивчення показників СФМ у хворих на краснуху при застосуванні сучасного імуноактивного препарату імуномаксу.

**Матеріали і методи дослідження**

Під нашим наглядом знаходилось 66 хворих на краснуху віком від 18 до 38 років, серед них було 34 жінок і 32 чоловіка. Діагностика краснухи базувалася на типовій клінічній картині і епідеміологічному анамнезі захворювання. Підтвердження клінічного діагнозу проводили за допомогою методу імуноферментного аналізу.

Для аналізу впливу імуномаксу на цитокіновий профіль крові хворих на краснуху всі пацієнти були розподілені на дві групи - основну (33 особи) і зіставлення (33 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю і тяжкістю перебігу захворювання. Лікування в обох групах включало детоксикуючі, антигістамінні препарати і полівітаміни. Крім того, пацієнтам основної групи додатково призначали імуномакс. Препарат починали вводити відразу після надходження хворого в стаціонар внутрішньом'язово по 200 ОД 1 раз на день 6 діб поспіль

*Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії*

(усього на курс 1200 ОД препарату). При цьому до початку лікування тяжкий перебіг захворювання діагностовано у 22 (по 11 хворих в кожній групі) та середньотяжкий перебіг - у 44 (по 22 пацієнта в групі зіставлення та основній) осіб.

Імуномакс - це кислий пептидоглікан рослинного походження, який відноситься до фармакотерапевтичної групи імуномодуючих засобів [4]. Фармакологічні властивості імуномаксу пов'язані з його імуномодуючим ефектом, внаслідок чого цей препарат підсилює імунний захист від вірусних та бактеріальних інфекцій [3]. В експерименті та обмежених клінічних дослідженнях встановлено, що імуномакс активує як тканинні макрофаги, так і циркулюючі в периферійній крові моноцити, а також нейтрофільні гранулоцити та НК-клітини, стимулює утворення антитіл проти чужорідних антигенів, підвищує продукцію низки цитокінів, зокрема ІЛ-8, ІЛ-1b та ФНПа [3]. В експериментальних дослідженнях встановлено також, що імуномакс підсилює захист від інфекцій, викликаних вірусами простого герпесу 1 та 2 типу, вірусом папіломи людини, парвовірусами та інш., а також бактеріями (*E.coli*, сальмонелами, стафілококом, хламідіями, мікоплазмами, уреоплазмами та інш.) [1,13]. Для клінічного застосування імуномаксу встановлені наступні показання: для корекції ослабленого імунітету; для лікування інфекцій, викликаних вірусами простого герпесу, хламідіями, мікоплазмами, уреоплазмами, іншими бактеріями і вірусами; для лікування патологічних станів, які викликані вірусом папіломи людини [4]. Імуномакс випускається ТОВ "Іммафарма" (РФ), затверджений Наказом МОЗ України № 834 від 15.12.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5276/01/01).

Дослідження фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) у хворих на краснуху проводилось чашечковим методом [16] з використанням добової культури *Staph. aureus* (штамм 505), що була отримана з Інституту Пастера (Санкт-Петербург). Виконували їх мікроскопію та підраховували наступні показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ) - кількість поглинутих

бактеріальних клітин на 1 моноцит, фагоцитарний індекс (ФІ) - відсоток моноцитів, які приймають участь у фагоцитарній реакції, індекс атракції (ІА) - число мікробних клітин, фіксованих на 100 моноцитах і індекс перетравлення (ІП) - відсоток перетравлених мікробних клітин від загального їх числа, поглинутих 100 моноцитами [14]. Дослідження проводилися в динаміці: на 1-2 день хвороби (під час вступу хворого в стаціонар) і перед випискою. В якості контролю використовували 36 зразків крові донорів, які постійно живуть в Луганську і не мають маркерів інфікування вірусами парентеральних гепатитів, герпесу, цитомегаловірусів.

Одержані дані обробляли статистично на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo MHz із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel 2003 та Statistica, при цьому при аналізі ефективності імуномаксу враховували основні принципи застосування статистичних методів в клінічних дослідженнях [5].

#### Отримані результати та їх обговорення

Клінічна картина краснухи була типовою і характеризувалася гострим початком захворювання, лихоманкою і вираженим синдромом інфекційного токсикозу (загальна слабкість, нездужання, головний біль, зниження апетиту, міалгія). Підвищення температури тіла 38,5-40,2°C зареєстроване у 29 (87,9%) хворих основної групи та у 30 (90,9%) пацієнтів групи зіставлення. У решти (12,1% і 9,1% відповідно) пацієнтів спостерігався субфебрилітет. У переважній більшості (по 28 осіб в кожній групі) обстежених хворих відмічалися катаральні явища у вигляді закладеності носа або нежиті, сухого кашлю, гіперемії слизових оболонок ротоглотки і кон'юнктиви. У всіх обстежених хворих діагностовано полілімфаденопатію у вигляді збільшення задньошийних, кутощелепних, пахвових і підколінних лімфатичних вузлів. Елементи висипу з'являлися частіше на другу добу захворювання і локалізувалися на обличчі, животі і кінцівках. Висип мав дрібно плямистий або папульозний характер.

При оцінці ФАМ у обстежених хворих на краснуху мали місце суттєві порушення з боку системи СФМ, що характеризувалися суттєвим зниженням індексів ФАМ (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники ФАМ у хворих на краснуху до початку лікування (M±m)**

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=33)	зіставлення (n=33)	
ФІ, %	28,6±0,8	17,1±0,8***	17,3±0,7***	>0,1
ФЧ	4,0±0,05	2,3±0,05***	2,4±0,06***	>0,05
ІА, %	12,0±0,6	10,3±0,3*	10,5±0,4*	>0,1
ІІІ, %	26,5±0,9	13,6±0,6***	13,8±0,7***	>0,1

**Примітки:** в табл. 1 та 2 вірогідність різниці з нормою при значеннях P: \* - <0,05, \*\* - <0,01, \*\*\* - <0,001; стовпчик P - вірогідність різниці між показниками в основній групі та групі зіставлення.

Як видно з таблиці 1, ФІ в основній групі був знижений в середньому в 1,67 рази відносно норми (відповідно 17,1±0,8 при нормі 28,6±0,8; P<0,001), в групі зіставлення - в 1,65 рази (17,3±0,7; P<0,001), ФЧ було знижено в 1,74 рази в основній групі хворих (2,3±0,05 при нормі 4,0±0,15; P<0,001), та в 1,67 рази в групі зіставлення (2,4±0,06; P<0,001), ІА також був помірно знижений - в основній групі хворих в 1,16 рази (10,3±0,3 при нормі 12,0±1,1; P<0,05), у групі зіставлення - в 1,14 рази (10,5±0,4; P<0,05). Найбільш суттєве зниження зазнав ІІІ, при цьому в основній групі кратність різниці з нормою становила 1,95 рази (13,6±0,6 при нормі 26,5±0,9; P<0,001), у групі зіставлення - 1,92 рази (13,8±0,7; P<0,001). Таке суттєве зниження ІІІ свідчило про значне порушення процесів перетравлення поглинутих мікроорганізмів, тобто про незавершеність процесу фагоцитозу. При індивідуальному аналізі імунограм виявлено, що ступінь вираженості імунодефіциту корелював з тяжкістю та наявністю ускладнень захворювання. Найбільш низькі індекси ФАМ спостерігались у хворих на краснуху з тяжким перебігом та розвитком ускладнень.

Застосування імуномаксу у хворих на краснуху сприяло у всіх хворих поліпшенню суб'єктивного стану вже на другу добу після призначення препарату, що при подальшому спос-

тереженні підтверджувалося об'єктивними даними при позитивній динаміці зворотного розвитку синдрому інфекційного токсикозу. У хворих на краснуху основної групи, що додатково отримували імуноактивний препарат імуномакс, пришвидшувалось зменшення проявів загальнотоксичного синдрому, у тому числі лихоманки, спостерігалось більш швидке зменшення розмірів і ліквідація болісності регіонарних лімфатичних вузлів, не відмічалось ускладнень і, таким чином, проведене лікування обумовлювало прискорення одужання хворих на краснуху. Призначення імуномаксу в комплексі лікування хворих на краснуху сприяло скороченню тривалості збереження загальної слабкості в 1,6 рази (P<0,01), нездужання - в 2,1 рази (P<0,05), лихоманки - 1,9 рази (P<0,01), головного болю - 1,7 рази (P<0,05), зниження апетиту - в 2 рази (P<0,01), зменшення працездатності - в 1,9 рази (P<0,01), болісності заушних і заднешейних лімфатичних вузлів - в 2,3 рази (P<0,01), збільшення цих груп лімфатичних вузлів - в 2,4 рази (P<0,01). Частота розвитку артропатичного синдрому зменшувалася в 4,4 рази (P<0,01). Отже, отримані дані свідчили про позитивний вплив імуномаксу на клінічний перебіг краснухи у дорослих. Одужання хворих в основній групі відзначено в середньому на 10 добу від початку лікування, тоді як в групі зіставлення майже на 16 добу; таким чином мало місце скорочення терміну одужання на 5,5 койко-дні (P<0,01).

Після завершення лікування з включенням імуноактивного препарату імуномаксу спостерігалось вірогідне підвищення кількості фагоцитуючих клітин з одночасним зростанням їх поглинальної активності у пацієнтів основної групи (табл. 2).

Таблиця 2

**Динаміка показателів ФАМ у больних краснухою после лечения (M±m)**

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=33)	зіставлення (n=33)	
ФІ, %	28,6±0,8	24,6±1,1	18,8±1,1*	<0,05
ФЧ	4,0±0,05	3,8±0,15	2,9±0,06*	<0,05
ІА, %	12,0±0,6	11,8±0,6	10,8±0,5	>0,05
ІІІ, %	26,5±0,9	25,5±1,4	16,1±0,8*	<0,01

Зауважимо, що у пацієнтів основної групи відмічалось практично повне відновлення фагоцитарної функції моноцитів. Так, на момент завершення лікування у 25 (75,8%) хворих, які додатково отримували імуномакс, відмічалось наближення показників ФАМ до нижньої межі норми, що поперед усього стосувалось ФЧ та ІП. Лише у 1 (3 %) пацієнтів основної групи не відмічалось чітко вираженої позитивної динаміки з боку СФМ, що свідчило про глибоке порушення імунного гомеостазу у цих реконвалесцентів. У пацієнтів групи зіставлення також спостерігалась позитивна динаміка показників ФАМ, проте значно менш виражена, тому вивчені індекси залишались вірогідно нижчими від норми та в більшості випадків і значення в основній групі хворих (див.табл.2).

Таким чином, виходячи з отриманих даних можна вважати проведення комплексного лікування хворих на краснуху з використанням сучасного імуноактивного препарату імуномаксу клінічно доцільним та патогенетично обґрунтованим, оскільки воно сприяє прискоренню ліквідації інфекційно-токсичного синдрому, швидкому одужанню хворих на краснуху інфекцію, зменшує частоту ускладнених форм цієї хвороби та забезпечує відновлення фагоцитарної активності моноцитів.

#### Висновки

1. У всіх обстежених хворих на краснуху в гострий період спостерігається зниження показників ФАМ (ФІ, ФЧ, ІП, ІА), що свідчило про наявність пригнічення функціонального стану СФМ II-III ступеня у обстежених пацієнтів. Ступінь вираженості імунодефіциту корелював з тяжкістю перебігу краснухи та наявністю ускладнень захворювання.

2. В клінічному плані включення сучасного імуноактивного засобу імуномаксу до комплексної терапії краснухи сприяє прискоренню ліквідації інфекційно-токсичного синдрому й більш швидкому одужанню обстежених хворих, зменшує частоту виникнення ускладнених форм цієї хвороби.

3. Включення імуномаксу до комплексу лікування хворих на краснуху, сприяло відновленню фагоцитарної активності моноцитів та практично повної нормалізації стану СФМ.

4. Таким чином, застосування імуномаксу в комплексній терапії краснуху інфекції клінічно доцільно, патогенетично обґрунтовано та може бути рекомендовано для широкого застосування в клінічній практиці.

5. У подальшому можна вважати доцільним вивчення впливу імуномаксу на гуморальну ланку системного імунітету у хворих на краснуху.

#### Література

1. Буданов П.В. Принципы лечения папилломавирусной инфекции / П.В. Буданов, С.В. Вороной, А.Г. Асланов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. Т. 3, № 4. - С.70-75.
2. Зверев В.В. Проблемы кори, краснухи и эпидемического паротита в Российской Федерации / В.В. Зверев, Н.В. Юминова // Вопросы вирусологии. - 2004. - № 3. - С.8-11.
3. Імуномакс: зміцнює імунітет, захистить від інфекцій. - Київ, 2007. -16 с.
4. Імуномакс: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена Наказом МОЗ України № 834 від 15.12.2006 р.
5. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
6. Лоскутова І.В. Вплив імуномаксу на стан клітинної ланки імунітету у хворих на краснуху / І.В.Лоскутова, В.М.Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. - Київ; Луганськ, 2009. - Вип. 3 (90). - С. 189-198.
7. Лоскутова І.В. Цитокіновий профіль крові хворих на краснуху при застосуванні імуномаксу / І.В.Лоскутова, В.М.Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. - Київ; Луганськ, 2009. - Вип. 5 (92). - С. 290-300.
8. Новиков Д.К. Противовирусный иммунитет / Д.К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2002. - № 1. - С. 5-15.



9. Поляков В.Е. Актуальные проблемы краснушной инфекции / В.Е. Поляков, Т.Н. Смирнова, С.И.Казакова // Педиатрия. - 2004. - № 1. - С. 84-96.

10. Постовит В.А. Детские капельные инфекции у взрослых / В.А.Постовит. - М. : Медицина, 1998. - С. 104-144.

11. Потапнев М.П. Иммунорегуляторные цитокины, иммунокомпетентные клетки и патогенез инфекционных заболеваний / М.П. Потапнев // Здоровоохранение. - 1997. - № 4. - С.27-31.

12. Справочник по инфекционным болезням / под ред. проф. Ю.В.Лобзина и проф. А.П.Казанцева. - СПб.: Комета, 1997. - С. 429-433.

13. Тищенко А.Л. "Иммуномакс" в терапии рецидивирующей генитальной папилломавирусной инфекции / А.Л. Тищенко, Н.С. Сергеева, М.Ю. Кралин // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т. 11. , № 27. - С. 1526-1527.

14. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: методич. рекомендации / под. ред. Е.Ф. Чернушенко. - Киев: МЗ Украины, 1988. - 23 с.

15. Фролов А.Ф Персистенция вирусов (механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты) / Фролов А.Ф. - Винница: Винницкий медицинский университет им Н.И. Пирогова, 1995. - 233 с.

16. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова // Лабораторное дело. - 1990. - № 9. - С. 27 - 29.

17. Best J.M. Rubella / J.M. Best // Semin. Fetal. Neonatal. Med. - 2007. - Vol.12 (3). - P.182-192.

18. Reef S. Rubella mass campaigns / S. Reef // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 2006. - Vol.304. - P. 221-229.

19. Rubella and congenital rubella (German measles) / R.F. Edlich, K.L. Winters, W.B. Long [e.a.] // J. Long. Term. Eff. Med. Implants. - 2005. - Vol.15 (3). - P.319-328.

## Резюме

**Лоскутова І.В., Фролов В.М.** Вплив сучасного імунактивного препарату імуномаксу на стан системи фагоцитуючих макрофагів у хворих на краснуху.

У хворих на краснуху в гострому періоді захворювання наголошується зниження показників фагоцитарної активності макрофагів (ФАМ). Включення імунактивного препарату імуномаксу до лікувального комплексу хворих на краснуху сприяє швидкій ліквідації клінічної симптоматики, нормалізації показників ФАМ і зменшує частоту виникнення ускладнень захворювання.

**Ключові слова:** краснуха, моноцити, лікування, імуномакс.

## Резюме

**Лоскутова И.В., Фролов В.М.** Влияние современного иммуноактивного препарата иммуномакса на состояние системы фагоцитирующих макрофагов у больных краснухой.

У больных краснухой в остром периоде заболевания отмечается снижение показателей фагоцитарной активности макрофагов (ФАМ). Включение иммуноактивного препарата иммуномакса в лечебный комплекс у больных с краснухой способствует быстрой ликвидации клинической симптоматики, нормализации показателей ФАМ и уменьшает частоту осложнений заболевания.

**Ключевые слова:** краснуха, моноциты, лечение, иммуномакс.

## Summary

**Loskutova I.V., Frolov V.M.** The influence of modern immunoactive preparation immunomax on the indexes of the phagocytic activity of monocytes (PAM) of patients with rubella.

At patients with rubella the decline of indexes of the phagocytic activity of monocytes (PAM) were marked in the sharp period of disease. The inclusion of immunomax in the complex of treatment at patients with rubella is promoted to rapid liquidation of clinical symptoms and of indexes of the PAM.

**Key words:** rubella, monocytes, treatment, immunomax.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Г.М.Дранник