

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ДИРИНАТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ У СПОЛУЧЕННІ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

А.Л.Лоскутов

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Медико-соціальна значимість хронічного бронхіту (ХБ) незаперечлива, що пов'язано з ростом захворюваності, нераціональним лікуванням, розвитком ускладнень та високою інвалідизацією [5, 6]. У патогенезі загострень ХБ суттєва роль належить порушенням системного та місцевого імунітету, тобто формуванню вторинних імунодефіцитних станів [12].

Гіперінсулінемію розглядають як компенсаторний механізм для підтримки і підвищення енергетичного потенціалу моноцитів, а також лімфоцитів [1, 2]. Дослідження ЦК у патогенезі захворювань, зокрема інсулінорезистентності, які традиційно не пов'язані з запаленням. Доведено, що хронічне субклінічне запалення є складовою частиною синдрому інсулінорезистентності [2].

При використанні загальноприйнятої патогенетичної терапії при загостреннях ХБ процес видужання частіше зводиться до кількох тижнів, а у частини реконвалесцентів й у подальшому спостерігаються різні залишкові явища у вигляді післяінфекційної астенії [12]. Тому, у своєму дослідженні ми звернули увагу на імуномодулятор біогенного походження деринат на основі дезоксірибонуклеїнової кислоти (ДНК), який можна умовно віднести до стимуляторів факторів неспецифічної резистентності, а також до групи стимуляторів макрофагів та моноцитів (№ реєстраційного свідоцтва UA/8201/02/01). Японські дослідники встановили, що сіль ДНК-На з молекулярною масою не більше 500 кД не несе генетичної інформації, не має пірогенних, подразнюючих токсичних, ембріотоксичних, терато- та канцерогенних властивостей [3].

Імуномодулююча дія препарату зоснована на здібності дезоксірибонуклеїнату натрія включатися в клітину за механізмом піноцитозу або фагоцитозу [8, 9]. Виключною здібністю імуномодулюючої дії дезоксірибонуклеїнату натрію є його імунокорегуюча дія з проявами імуностимулюючої здібності (глибока цитопенія - кількість лейкоцитів збільшується до норми). При використанні дезоксірибонуклеїнату натрію відмічені наступні позитивні зміни імунітету: збільшення кількості лейкоцитів (за рахунок Т-хелперів та В-лімфоцитів), відновлення бактерицидної активності лейкоцитів, активація антигензв'язуючої системи, оцінюємої за складом ЦК, які відмічаються на 3-4-у добу після використання препарату та дещо зменшуються до 5-7-ої доби [8, 13].

Окрім того, дезоксірибонуклеїнат натрію володіє мембраностабілізуючими властивостями, що проявляється в зниженні гостроти запального процесу та в зменшенні чутливості клітин до пошкоджуючої дії імунодеприсантів. Дезоксірибонуклеїнат натрію проявляє високі репаративні та регенеративні здібності.

Курсове введення імуномодулятора дозволило досягти нормалізації параметрів нейтрофільно-фагоцитарної, гуморальної та Т-клітинної ланок імунітету, що призвело до більш швидкого регресу ознак запалення [3, 13].

Метою роботи було вивчення впливу деринату на стан фагоцитарної активності моноцитів та показники клітинної ланки імунітету у хворих з загостреннями ХБ у сполученні з інсулінорезистентністю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних ДЗ "Луганський державний медичний університет" за темою "Імунопатогенез та оптимізація лікування хворих із захворюваннями легень у сполученні з інсулінорезистентністю" (№ держреєстрації 0111U005618).

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням були 67 хворих на ХБ в період загострення у сполученні з інсулінорезистентністю віком від 26 до 59 років, а середній вік складав $35,8 \pm 1,4$ роки. Серед обстежених переважали чоловіки (61,3%). Для верифікації клінічного діагнозу обстеженим проводили клініко-функціональне дослід-

ження - анамнестичне, клінічне та лабораторно-інструментальне. Контроль рівня цукру у капілярній крові визначали ферментативним методом (біотест LACHEMA) до, через 30 хв. та 20 хв. після ін'єкції інсуліну у дозі 0,2 ОД/кг маси тіла.

Для аналізу ефективності деринату при загостренні ХБ у хворих із сполученим перебігом з інсулінорезистентністю всі хворі були розподілені на дві групи - основну (33 осіб) та групу зіставлення (34 хворих), що були рандомізовані за віком, статтю хворих та частотою виникнення загострень основного захворювання. Лікування в обох групах включало антибактеріальні препарати, муколітичні, протизапальні та цукровознижувальні засоби [5]. Хворі основної групи додатково отримували деринат 1,5% розчин по 5,0 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 діб, а потім по 5,0 мл внутрішньом'язово 1 раз через 2 дні, всього 10 ін'єкцій.

Всім хворим проводили загальноприйняте лабораторно-інструментальне дослідження. Об'єм імунологічних досліджень включав визначення клітинних показників імунітету методом непрямой імунофлюоресценції у цитотоксичному тесті [10] із застосуванням моноклональних антитіл класів CD3+, CD4+, CD8+ і CD22+: кількості загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3+) Т-хелперів/індукторів (CD4+), Т-супресорів/кілерів (CD8+). Вираховували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю. Функціональна активність Т-лімфоцитів визначалася за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) - індуковану у відповідь на дію неспецифічного мітогену фітогемаглютиніну (ФГА) при постановці реакції мікрометодом [4]. Фагоцитарна активність макрофагів (ФАМ) досліджувалася оригінальним чашечковим методом [11] із використанням в якості об'єкту фагоцитозу живої добової культури *Staph. aureus* (штам 505). При цьому враховувалися такі фагоцитарні показники - фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс атракції (ІА) та індекс перетравлення (ІП).

Дослідження проводилися в динаміці - в періоді загострення ХБ (до початку лікування), на 12-14 день від початку лікування.

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica. При цьому врахо-

ували основні принципи використання статистичних методів в клінічних дослідженнях [7].

Отримані результати та їх обговорення

Встановлено, що до початку лікування імунологічні показники в обох групах обстежених хворих в періоді загострення ГП початку лікування були однотиповими й характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням рівня Т-хелперів/індукторів (CD4+) та значення співвідношення CD4/CD8, пригніченням показника РБТЛ. При вивченні ФАМ мають місце однотипові зсуви імунологічних показників, що характеризують функціональний стан МФС (табл. 1).

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету та ФАМ у хворих на ХБ у сполученні з інсулінорезистентністю до початку лікування (M±m)

Показники	норма	Основна група (n=33)	Група зіставлення (n=34)	P
CD3+, %	69,3±1,6	53,0±1,3*	52,7±1,4*	>0,05
Г/л	1,32±0,03	0,9±0,04*	0,91±0,04*	>0,05
CD4+, %	45,3±1,3	33,4±0,7**	33,2±0,8**	>0,01
Г/л	0,86±0,02	0,57±0,01*	0,57±0,02*	>0,05
CD8+, %	22,1±0,7	21,4±0,8	21,8±0,9	>0,05
Г/л	0,42±0,01	0,36±0,01*	0,37±0,01*	>0,01
CD4/CD8	2,05±0,06	1,56±0,03*	1,52±0,04*	>0,05
CD22+, %	22,5±1,3	21,0±1,1	21,3±1,1	>0,01
Г/л	0,43±0,02	0,36±0,02*	0,37±0,02*	>0,01
РБТЛ з ФГА, %	62,2±1,7	51,9±1,4**	52,3±1,6**	>0,05
ФІ, %	28,6±0,8	17,6±0,8**	17,9±0,9**	>0,05
ФЧ	4,0±0,15	2,7±0,06*	2,5±0,05**	>0,01
ІА, %	12,0±0,6	8,8±0,8**	8,6±0,7*	>0,05
ІП, %	26,5±0,9	14,9±0,6**	15,1±0,7**	>0,01

Примітка: в табл. 1 та 2 достовірність різниці показників між групою обстежених та нормою при значеннях P: * - <0,05, ** - <0,01, *** - <0,001; P - достовірність різниці між показником в основній групі та в групі зіставлення.

При застосуванні з метою імунокорекції в комплексному лікуванні хворих на ХБ у сполученні з інсулінорезистентністю деринату, встановлена чітко виражена позитивна динаміка імунологічних показників, які характеризують стан системного імунітету. При цьому рівень клітин з фенотипом CD-3+ зростав в середньому в 1,32 рази у відносному значенні (70,1±1,6%;

$P < 0,05$) та в 1,44 рази - в абсолютному вирахованні ($1,3 \pm 0,04$ Г/л; $P < 0,05$), тобто досягало норми. Після завершення комплексного лікування кількість CD-3+-клітин в групі зіставлення складала в середньому $58,8 \pm 1,3\%$ при вихідному значенні $52,7 \pm 1,4\%$ ($P > 0,05$). Абсолютне значення загальної популяції Т-лімфоцитів в групі зіставлення збільшилося в 1,15 рази, однак залишалося вірогідно нижче норми (табл. 2).

Таблиця 2

Показники клітинної ланки імунітету та ФАМ у хворих на ХБ у сполученні з інсулінорезистентністю після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Основна група (n=33)	Група зіставлення (n=34)	P	
CD3+,	%	69,3±1,6	70,1±1,6	58,8±1,3**	<0,05
	Г/л	1,32±0,03	1,3±0,04	1,05±0,04*	<0,01
CD4+,	%	45,3±1,3	45,0±1,8	38,3±0,8**	>0,05
	Г/л	0,86±0,02	0,84±0,03	0,68±0,01*	<0,01
CD8+,	%	22,1±0,7	22,2±1,2	22,0±0,9	>0,05
	Г/л	0,42±0,01	0,41±0,02	0,39±0,01	=0,05
CD4/CD8		2,05±0,06	2,03±0,05	1,74±0,03*	<0,05
CD22+,	%	22,5±1,3	22,8±1,2	22,0±1,1	>0,05
	Г/л	0,43±0,02	0,42±0,02	0,39±0,02	>0,05
РБТЛ з ФГА,%		62,2±1,7	63,2±1,2	57,7±1,3**	<0,05
ФІ,	%	28,6±0,8	24,6±1,1*	20,7±1,6**	<0,05
ФЧ		4,0±0,15	3,8±0,09	3,0±0,06*	<0,05
ІА,	%	12,0±0,6	11,8±0,6	11,4±0,5	>0,05
ІП,	%	26,5±0,9	25,7±1,4	19,5±1,6**	<0,01

Поряд з цим, в основній групі в динаміці лікування з використанням імуноактивного препарату відбувалось чітко виражене збільшення числа Т-хелперів/індукторів (CD-4+), рівень яких до початку терапії був вірогідно зниженим відносно норми. Так, на кінець лікування відносна кількість CD-4+-клітин підвищилася до $45,0 \pm 1,8\%$ ($P < 0,05$), та їхнє абсолютне число - до $0,81 \pm 0,03$ Г/л ($P < 0,01$), тобто до межі норми. В той же час в групі зіставлення вміст CD4+-лімфоцитів зростав лише помірно та залишався на момент завершення лікування вірогідно нижче норми. Середнє значення числа Т-супресорів/кілерів (CD-8+) у пацієнтів основної групи після завершення лікування складало $22,2 \pm 1,9\%$, а абсолютна кількість

$0,41 \pm 0,02$ Г/л ($P < 0,05$ до початкового рівня). В групі зіставлення зростання числа лімфоцитів з фенотипом CD8+ в ході лікування була невірогідною, хоча достовірність різниці вмісту CD8+-лімфоцитів у хворих основної групи та групи зіставлення виявлена лише стосовно абсолютних їх значень ($P = 0,05$).

Внаслідок зростання загального числа Т-лімфоцитів та субпопуляції CD4+-клітин, імунорегуляторний індекс в обстежених пацієнтів основної групи зростав в ході лікування в середньому в 1,3 рази, досягаючи значення $2,03 \pm 0,05$, тобто нормалізувався, що свідчило про позитивний вплив деринату на рівень основних регуляторних субпопуляцій Т-клітин. В той же час, у групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйнятту терапію, на момент завершення лікування зберігався певний дисбаланс основних регуляторних субпопуляцій, внаслідок чого значення співвідношення CD4/CD8 в цей період обстеження дорівнювало $1,74 \pm 0,03$, що було вірогідно нижче як стосовно норми ($P < 0,05$) так і відповідного показника в основній групі ($P < 0,05$).

У хворих основної групи показник індукованої ФГА РБТЛ після завершення лікування з використанням імуноактивних препаратів складав в середньому $63,2 \pm 1,2\%$, що вірогідно від норми не відрізнялося ($P > 0,05$).

Поряд із нормалізацією показників клітинної ланки імунітету спостерігалось відновлення МФС. Встановлено підвищення ФІ до $24,6 \pm 1,1\%$, тобто в 1,4 рази, однак залишався дещо нижче норми. Спостерігалася нормалізація ФЧ і ІА, також збільшення ІП до нижньої границі норми. В основній групі хворих із загостренням запального процесу у бронхах, відмічалася зростання ІП ФАМ до $25,7 \pm 1,4\%$ (при нормі $26,5 \pm 0,9\%$; $P > 0,05$). Отже, отримані дані свідчать про позитивний вплив деринату на показники ФАМ. У групі зіставлення була відмічена лише тенденція до покращення вивчених показників, які характеризують функціональний стан МФС, однак суттєво менш виражена, ніж у хворих основної групи. Тому після завершення курсу лікування у хворих з групи зіставлення зберігалось вірогідне зниження ФІ відносно пацієнтів основної групи та норми ($20,7 \pm 1,6$, $P < 0,05$), більш низькі показники ФЧ ($3,0 \pm 0,06$; $P > 0,05$), ІА ($11,4 \pm 0,5\%$; $P = 0,05$), ІП ($19,5 \pm 1,6\%$; $P < 0,05$) (табл.2).

Отже, отримані дані свідчать, що введення хворим із загостренням ХБ при сполученому перебігу з інсулінорезистентністю, імуноактивного препарату деривату патогенетично обгрунтовано, оскільки сприяє нормалізації як кількості клітинних показників імунітету, а також їх функціональної активності (за даними РБТЛ). У хворих, які отримували імунокорекцію відмічалось відновлення функціонування МФС, що сприяло подовженню тривалості клініко-лабораторної ремісії.

Висновки

1. В обстежених хворих із загостреннями хронічного бронхіту у сполученні з інсулінорезистентністю має місце вторинний клітинний імунодефіцит, що проявляється переважно дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) та зниженням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 на тлі загальної Т-лімфопенії. В обстежених хворих із коморбідною патологією спостерігається зменшення функціональної активності Т-клітин за даними індукованої РБТЛ.

2. В періоді загострення ХБ у сполученні з інсулінорезистентністю відмічається порушення макрофагальної фагоцитуючої системи, за показниками ФАМ, особливо індексів, які характеризують фазу перетравлення.

3. Застосування імуноактивного препарату деривату в комплексному лікуванні загострення ХБ при сполученому перебігу з інсулінорезистентністю сприяло позитивній динаміці показників, що характеризують клітинну ланку системного імунітету та нормалізації стану МФС (за показниками ФАМ), що патогенетично обгрунтовано, оскільки сприяло подовженню клініко-лабораторній ремісії ХБ.

Література

1. Аметов А.С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали / А.С.Аметов // Проблемы эндокринологии. - 2002. - Т.48, № 3. - С. 31-37.
2. Камышев Е.П. Инсулинорезистентность при внутренней патологии / Е.П.Камышев // Клиническая медицина. - 2007. - № 6. - С. 21-26.

3. Каплина Э. Н. Деринат - природный иммуномодулятор для детей и взрослых / Э. Н.Каплина, Ю. П.Вайнберг. - М. : Научная книга, 2004. - 181 с.

4. Киселева Е.П. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология. - 1985. - № 1. - С.76-78.

5. Косарев В.В. Распространенность хронического бронхита среди взрослого населения / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2006. - № 1. - С.31-34.

6. Косарев В.В. Эпидемиологическая характеристика и факторы риска хронического бронхита среди городского населения / В.В.Косарев, С.А. Бабанов // Здравоохранение РФ. - 2004. - № 6. - С.17-19.

7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н.Лапач, А.В. Губенко, П.Н.Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

8. Постникова Л.Б. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора деринат у больных с обострением ХОЗЛ / Л.Б. Постникова, Н.И. Кубышева, К.Н. Конторщикова // Мир фармации и медицины. - 2008. - № 67 (188). - С. 48-54.

9. Рыбакина Е.Г. Активность защитных функций организма при стрессе и их коррекция препаратом деринат / Е.Г. Рыбакина, С.Н. Шанин, Е.Е. Фомичева [и др.] // Медицинская иммунология. - 2008. - Т. 10, № 4-5. - С. 431-438.

10. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М.Фролов, Н.А. Пересадин // Лаборат. дело. - 1989. - № 6. - С. 71-72.

11. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Я. Пшеничный // Лабораторное дело. - 1990. - № 9. - С. 27-29.

12. Чернушенко Е.Ф. Варианты нарушений иммунного статуса у больных хроническим бронхитом / Е.Ф.Чернушенко, Ю.Н.Фещенко, И.Ф. Круглова // Укр. пульмон. журн. - 2000. - № 1. - С.12-15.

13. Чернышова М.Л. Применение препарата Деринат в лечении ИСВ инфекции / М.Л. Чернышова // Мир фармации и медицины. - 2005. - № 47 (144). - С. 15.

Резюме

Лоскутов А.Л. Вплив комплексної терапії з використанням деринату у хворих на хронічний бронхіт у сполученні з інсулінорезистентністю.

Було виявлено, що в обстежених хворих із загостреннями хронічного бронхіту у сполученні з інсулінорезистентністю має місце вторинний клітинний імунodefіцит, відмічається порушення макрофагальної фагоцитуючої системи. Застосування імуноактивного препарату деринату в комплексному лікуванні загострення ХБ при сполученому перебігу з інсулінорезистентністю сприяло позитивній динаміці вивчаємих показників.

Ключові слова: хронічний бронхіт, інсулінорезистентність, вторинний клітинний імунodefіцит, макрофагальна фагоцитуюча система, деринат.

Резюме

Лоскутов А.Л. Влияние комплексной терапии с применением дерината на больных с хроническим бронхитом в сочетании с инсулинорезистентностью.

Было установлено, что у обследованных больных с обострениями хронического бронхита (ХБ) в сочетании с инсулинорезистентностью имеет место вторичный клеточный иммунодефицит, отмечается нарушение макрофагальной фагоцитирующей системы. Применение иммуноактивного препарата деринат в комплексном лечении обострения ХБ при сочетанном протекании с инсулинорезистентностью способствовало положительной динамике изучаемых показателей.

Ключевые слова: хронический бронхит, инсулинорезистентность, вторичный клеточный иммунодефицит, макрофагальная фагоцитирующая система, деринат.

Summary

Loskutov A.L. Influence of complex therapy with the use of derinat for patients by a chronic bronchitis in combination with insulinotolerance.

It was set that for the inspected patients with intensifying of chronic bronchitis (CB) in combination with insulinotolerance takes place second cellular Immunodeficiency, violation of the macrophage phagocyte system is marked. Application of immunoaktive medicament of derinat in the holiatry of intensifying of CB in combination with insulinotolerance was instrumental in the positive dynamics of the studied indexes.

Key words: chronic bronchitis, insulinotolerance, second cellular immunodeficiency, macrophage phagocyte system, derinat.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г.Бурмак

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНОГО ПРЕПАРАТУ ДІАЛІПОНУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ У СПОЛУЧЕННІ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ

К.К.Налапко

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

За останні роки спостерігається стрімке зростання захворюваності на патологію гепатобіліарної системи, в тому числі стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [1-4, 6, 7]. НАСГ входить до числа найбільш поширених дифузних захворювань печінки, що найчастіше розвивається в осіб, що страждають на ожиріння, цукровий діабет, гіперліпопротеїдемії тощо [2, 5, 11-13]. Проблема НАСГ залишається актуальною у клінічній практиці у зв'язку зі значною поширеністю і стабільним зростанням за останні десятиріччя кількості хворих на дану патологію [6, 9, 12, 15]. У пацієнтів останнім часом часто зустрічається коморбідна патологія, в тому числі гепатобіліарної та дихальної систем. Нашу увагу привернуло сполучення НАСГ, метаболічних розладів у вигляді ожиріння, а також хронічного бронхіту (ХБ). Клінічний досвід свідчить, що найбільш частим фоновим захворюванням у пацієнтів на НАСГ є ожиріння, а деякі автори припускають, що ожиріння є одним із предикторів розвитку НАСГ [9]. Загострення ХБ закономірно викликає активацію процесів перекисного окислення ліпідів та порушення з боку цитокінового профілю крові, що несприятливо впливає як на клінічний перебіг та прогресування НАСГ, так і на функціональний стан печінки [1, 2, 5]. Незважаючи на це, в сучасній науковій літературі не приділяється належної уваги комплексному лікуванню та медичній реабілітації хворих із даною коморбідною патологією. Коморбідні хвороби, як правило, знижують прихильність пацієнтів до лікування, тому важ-