

А.С.Сидорчук

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПРОБІОТИКАМИ НА ПОКАЗНИКИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ЕФЕКТОРНОЇ СИСТЕМИ ПРОТИІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХИСТУ ТА СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ГРИП

Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології (зав. – проф. І.Й.Сидорчук)

Кафедра інфекційних хвороб (зав. – проф. А.М.Сокол)

Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У хворих на грип А (H₃N₂) під впливом комплексного лікування пробіотиками (місцевою аплікацією біоспорину та внутрішнім прийомом біфіформу) нормалізувалися основні показники протиінфекційного захисту (О-лімфоцити, фагоцитарна активність нейтрофілів) та зменшилася ендогенна інтоксикація (із середнього ступеня до легкого). Зміни клітинної ланки системного імунітету проявлялися у вигляді нормалізації

T-CD3⁺, T-CD4⁺ та імунорегуляторного індексу (CD4⁺/CD8⁺). Покращання абсолютних та відносних показників В-CD22⁺, зростання концентрації імуноглобулінів основних класів відображають адекватність гуморальної імунної відповіді при включенні пробіотиків до комплексної терапії грипу.

Ключові слова: грип, місцева аплікація, біоспорин, біфіформ.

Вступ. У структурі інфекційної патології людини велике значення мають грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції, що становлять від 50 до 70% випадків за оцінкою різних авторів [5,7]. Однією з актуальних проблем інфектології є удосконалення методів лікування грипу та запобігання його ускладненням. Враховуючи широку розповсюдженість, потенційну можливість вірусів грипу до реасортації, антигенної мінливості, а також частоту і тяжкість розвитку ускладнень і високу летальність у період епідемій, - цю проблему можна розглядати як надзвичайну [7].

Широку зацікавленість на сьогодні виявляють до стану мікробіоценозів організму людини з позицій можливої участі якісних і кількісних порушень останніх у різних патологічних станах людини, у тому числі при інфекційних захворюваннях верхніх дихальних шляхів [1,6]. Представники нормальної мікрофлори беруть участь у численних метаболічних реакціях синтезу і деградації сполук, що виробляються хазяїном, і чужорідних, а також процесах розпізнавання, абсорбції і транслокації різноманітних агентів [4,8].

Оскільки в літературі не висвітлені питання застосування сучасних бактеріопрепаратів у комплексній терапії грипу, ми вважали за доцільне встановити вплив аплікаційного застосування вітчизняного пробіотика біоспорину та перораль-

ного використання біфіформу на імунний статус хворих на грип.

Мета дослідження. Встановити вплив комплексного лікування хворих на грип, яке включає базову терапію з місцевою аплікацією біоспорину та внутрішнім прийомом біфіформу в капсулах, на показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту та системного імунітету хворих на грип.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням впродовж 2004-2005 рр. знаходилися 20 хворих на грип, захворювання яких зумовлене вірусом підтипу А (H₃N₂). Діагноз обґрунтований клініко-епідеміологічними даними та підтверджений наростанням титру специфічних проти-грипозних антитіл у 4 рази методом парних сироваток. Пацієнтів умовно поділили на 2 групи: хворим I групи (10 осіб) призначена базова терапія грипу (ремантадин по 50 мг 3 рази в день всередину після прийому їжі, запиваючи кип'яченою водою; амізон по 250 мг двічі після прийому їжі, аскорутин по 1 таблетці 3 рази на добу; нестероїдні протизапальні, муколітики, місцеві судинозвужувальні спреї).

Другу групу становили теж 10 хворих на грип, яким на фоні стандартного лікування, призначеного в поліклініці, місцево аплікували біоспорин. Останній вводили стерильною піпеткою

по 1 краплі в кожний носовий хід у сидячому положенні. Хворому пропонували запрокинути голову назад та одночасно наносили 3 краплі розчину біоспорину на ділянку піднебінних мигдаликів. У такому положенні хворий перебував 2-3 хвилини. Процедуру проводили після сніданку, обіду та вечері – тричі на день упродовж 6-7 днів.

Пробіотик біфіформ призначали по 1 капсулі за 5-10 хвилин перед вживанням їжі (сніданком, обідом і вечерєю) впродовж 7 днів. Дослідження ефективності комплексного лікування проводили через 10 днів із моменту початку лікування (через 2-3 дні після завершення комплексної терапії).

Для визначення комплексу показників імунного статусу хворим двічі (до лікування на момент звернення до поліклініки та після проведеної терапії) проводили забір крові з ліктьової вени в об'ємі 10 мл у період з 9⁰⁰ до 11⁰⁰. Імунологічні дослідження виконували за загальноприйнятими методами [2]. Визначення основних субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів проводили в реакції непрямой поверхневої імунофлуоресценції з моноклональними антитілами до поверхневих диференційованих антигенів клітин (CD3⁺- маркер, який присутній на мембранах загальної популяції Т-клітин; CD4⁺- специфічний маркер Т-хелперів/індукторів; CD8⁺- специфічний маркер Т-супресорів; CD22⁺- ідентифікаційний маркер загальної популяції В-лімфоцитів) [3].

Статистичний аналіз одержаних даних проводився з використанням пакетів прикладних програм Statistics.

Результати дослідження та їх обговорення. Під впливом проведеного стандартного та, особливо, комплексного лікування покращився загальний стан хворих, відмічена позитивна динаміка параклінічних показників, а також показників специфічного імунного та неспецифічного протиінфекційного захисту (таблиця 1).

Результати, наведені у табл. 1, показують, що стандартна терапія хворих на грип позитивно впливає на абсолютні й відносні показники неспецифічного протиінфекційного захисту. При цьому відмічена тенденція до нормалізації абсолютної та відносної кількості О-лімфоцитів – основи кілінгової системи організму, яка здійснює постійний нагляд за патологічно зміненими клітинами, знищуючи їх. Зменшення О-лімфоцитів підтверджується також зростанням лейко-нуль-клітинного індексу. При цьому на 10,3% зростає фагоцитарна активність нейтрофілних лейкоцитів та на 14,5% - резерв бактерицидної активності; збільшується також титр нормальних антитіл на 4,7% та активність системи комплементу на 12,5%. Зазначимо тенденцію до зростання спонтанного і стимульованого НСТ-тесту.

Таким чином, стандартна базова терапія позитивно впливає на основні показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту, покращуючи неспецифічну резистентність організму хворих на грип, чим сприяє запобіганню ускладненням.

Комплексна терапія, яка включає місцеве застосування біоспорину та внутрішній прийом

Таблиця 1

Вплив комплексного лікування пробіотиками (біоспорину і біфіформу) на провідні показники неспецифічного протиінфекційного захисту у хворих на грип (M±m)

Показники	Одиниці виміру	До лікування (n=20)	Стандартне лікування (n=10)	P ₁	Комплексне лікування (n=10)	P ₂	P
О-лімфоцити	%	33,04±0,21	25,63±0,78	<0,01	14,82±0,12	<0,001	<0,01
	х 10 ⁹ /л	0,43±0,02	0,23±0,01	<0,05	0,18±0,01	<0,01	<0,05
Лейко-нуль-клітинний індекс	-	12,10±0,09	26,87±0,11	<0,001	37,67±0,17	<0,001	<0,001
Фагоцитарна активність	%	71,59±1,12	78,93±1,6	<0,05	81,17±1,23	<0,05	>0,05
Фагоцитарний індекс	-	5,26±0,18	5,17±0,34	>0,05	6,36±0,22	<0,05	<0,05
НСТ-тест спонтанний	%	11,44±0,37	11,68±0,48	>0,05	13,17±0,68	<0,05	<0,05
НСТ-тест стимульований	%	39,41±1,79	43,71±1,81	>0,05	54,33±2,31	<0,05	<0,05
Резерв бактерицидної активності фагоцитувальних клітин	%	27,97±0,19	32,03±2,02	<0,05	41,16±2,07	<0,05	<0,05
Титр нормальних антитіл	СГП	4,02±0,03	4,21±0,03	<0,05	4,89±0,04	<0,001	<0,001
Активність (титр) системи комплементу	мл	0,05±0,001	0,04±0,001	<0,01	0,03±0,001	<0,001	<0,01

Примітка. P₁ – ступінь вірогідності розходження змін між показниками до лікування і після стандартної терапії грипу; P₂ – ступінь вірогідності розходження змін між показниками до лікування і після комплексної терапії грипу; P – ступінь вірогідності розходження змін між показниками після стандартної та комплексної терапії хворих на грип

біфіформу, більш ефективно впливає на абсолютні і відносні показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту. При цьому настає нормалізація абсолютної та відносної кількості О-лімфоцитів і лейко-нуль-клітинного індексу. Комплексна терапія більш ефективно стимулює А-систему, збільшуючи фагоцитарну активність нейтрофілів та покращуючи фагоцитоз на перших етапах його здійснення.

На нашу думку, підсиленню фагоцитозу на 20,6% сприяє зростання титру нормальних антигін і активності системи комплементу, які підвищують опсонізацію об'єктів фагоцитозу.

Встановлені зміни в ефекторній неспецифічній системі протиінфекційного захисту (нормалізація абсолютної і відносної кількості О-лімфоцитів, фагоцитозу та інших показників) під впливом комплексної терапії, а також виявлений дисбаланс в абсолютній і відносній кількостях провідних імунокомпетентних клітин у хворих на грип, спонукали нас на встановлення впливу комплексної терапії на абсолютну та відносну кількість провідних імунокомпетентних клітин у периферичній крові хворих на грип (таблиця 2).

Як видно з наведених у табл. 2 результатів параклінічного обстеження, як стандартне лікування, так і комплексна терапія хворих на грип призводять до суттєвого зростання (на 18,6 і 30,1% відповідно) абсолютної кількості лейкоцитів. При цьому під впливом стандартного лікування зростає відносна кількість еозинофілів на 17,7%, а під впливом комплексної терапії відносна кількість еозинофілів зменшується на 13,8%. Як базова, так і комплексна терапія хворих на грип не впливає на відносні показники паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів лейкоцитів та моноцитів. Застосування тільки базової терапії не призводить до зростання як відносної,

так і абсолютної кількості лімфоцитів. Комплексна терапія сприяє збільшенню відносної кількості лімфоцитів на 11,4%, абсолютної – на 15,5%, а також нормалізації індексу зсуву, тоді як за базової терапії показник останнього перебуває поза межами значень вікової норми.

Як стандартна, так і комплексна терапія призводить до зменшення показника ендогенної інтоксикації організму хворих на грип: у пацієнтів І групи відзначено зниження лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) на 10,6%, тоді як хворі ІІ групи (з включенням пробіотиків біоспорину та біфіформу) мали нижчий показник ЛІІ на 14,8% порівняно з контрольною групою. На початку лікування у хворих обох груп ЛІІ відповідав середньому ступеню інтоксикації та після проведеного лікування у 20 пацієнтів встановлений легкий ступінь інтоксикації.

Таким чином, під впливом комплексної терапії хворих на грип із включенням пробіотиків зменшується інтоксикація (із середнього ступеня до легкого), відносна кількість еозинофілів, паличкоядерних нейтрофілів та нормалізується індекс зсуву лейкоцитів. Зазначимо також зростання абсолютної кількості лейкоцитів та лімфоцитів.

Зміни абсолютних та відносних показників провідних імунокомпетентних клітин під впливом комплексного лікування хворих на грип можуть вплинути на формування клітинної та гуморальної імунної відповіді. Тому доцільно було вивчити вплив комплексної терапії на показники клітинної і гуморальної ланки системи імунітету у хворих на грип. Результати вивчення впливу комплексного лікування з включенням пробіотиків на показники клітинної ланки системного імунітету у хворих на грип наведені у таблиці 3.

Комплексна терапія, яка включає місцеву аплікацію біоспорину та прийом біфіформу впро-

Таблиця 2

Вплив комплексного лікування пробіотиками (біоспорину і біфіформу) на абсолютні та відносні показники провідних імунокомпетентних клітин у периферичній крові хворих на грип (M±m)

Імунокомпетентні клітини	Одиниці виміру	До лікування (n=20)	Стандартне лікування (n=10)	P ₁	Комплексне лікування (n=10)	P ₂	P
Лейкоцити	×10 ⁹ /л	5,21±0,09	6,18±0,11	<0,05	6,78±0,19	<0,01	<0,05
Базофіли	%	0	0	-	0	-	-
Еозинофіли	%	2,31±0,11	2,72±0,13	<0,05	2,03±0,09	<0,05	<0,01
Нейтрофіли: - паличкоядерні	%	5,52±0,22	4,17±0,21	<0,05	4,03±0,17	<0,01	>0,05
- сегментоядерні	%	62,31±0,56	61,22±0,79	>0,05	60,14±1,03	>0,05	>0,05
Моноцити	%	5,03±0,19	5,73±0,21	<0,05	5,22±0,23	>0,05	>0,05
Лімфоцити	%	25,17±0,50	26,11±0,63	>0,05	28,04±1,07	<0,05	>0,05
	×10 ⁹ /л	1,29±0,06	1,33±0,05	>0,05	1,49±0,07	<0,05	>0,05
Індекс зсуву лейкоцитів	-	2,32±0,03	2,14±0,04	<0,05	1,99±0,03	<0,01	<0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	-	2,09±0,09	1,89±0,07	<0,05	1,82±0,04	<0,05	>0,05
Індекс алергізації	-	0,80±0,08	0,89±0,09	>0,05	0,84±0,08	>0,05	>0,05

Примітка. P₁ – ступінь вірогідності розходження змін між показниками до лікування і після стандартної терапії грипу; P₂ – ступінь вірогідності розходження змін між показниками до лікування і після комплексної терапії грипу; P – ступінь вірогідності розходження змін між показниками після стандартної та комплексної терапії хворих на грип

Таблиця 3

Вплив комплексного лікування пробіотиками (біоспорину і біфіформу) на показники клітинної ланки системного імунітету у хворих на грип (M±m)

Аналізовані показники	До лікування (n=20)	Стандартне лікування (n=10)	P ₁	Комплексне лікування (n=10)	P ₂	P
-CD3+, %	55,79±0,56	59,34±0,98	<0,05	68,91±0,72	<0,001	<0,01
-CD3+: абс. (г/л)	0,71±0,01	0,89±0,01	<0,05	1,07±0,01	<0,001	<0,01
-CD4+, %	21,97±0,51	34,17±1,39	<0,01	39,67±1,43	<0,001	<0,05
-CD4+: абс. (г/л)	0,31±0,01	0,58±0,01	<0,01	0,69±0,17	<0,05	>0,05
-CD8+, %	36,01±0,37	35,03±0,47	>0,05	32,07±0,71	<0,05	<0,05
-CD8+: абс. (г/л)	0,47±0,01	0,64±0,01	<0,001	0,57±0,01	<0,05	<0,05
-CD4+/CD8+	0,61±0,03	0,98±0,04	<0,01	1,24±0,07	<0,001	<0,05
Лейко-Т-клітинний індекс	7,34±0,03	6,94±0,04	<0,01	6,34±0,05	<0,001	<0,001

Примітка. P₁ – ступінь вірогідності розходження змін між показниками до лікування і після стандартної терапії грипу; P₂ – ступінь вірогідності розходження змін між показниками до лікування і після комплексної терапії грипу; P – ступінь вірогідності розходження змін між показниками після стандартної та комплексної терапії хворих на грип

Таблиця 4

Вплив комплексного лікування пробіотиками (біоспорину і біфіформу) на показники гуморальної ланки системного імунітету у хворих на грип (M±m)

Аналізовані показники	До лікування (n=20)	Стандартне лікування (n=10)	P ₁	Комплексне лікування (n=10)	P ₂	P
-В CD22+ лімфоцити, %	11,17±0,17	15,03±1,0	<0,05	16,27±0,27	<0,05	>0,05
-В CD22+ лімфоцити: абс. (г/л)	0,15±0,01	0,21±0,01	<0,01	0,24±0,01	<0,01	<0,05
-Ig M (г/л)	1,78±0,01	3,72±0,02	<0,001	3,91±0,02	<0,001	<0,01
-Ig G (г/л)	16,41±0,09	18,93±0,19	<0,001	21,37±0,27	<0,001	<0,05
-Ig A (г/л)	2,62±0,01	3,17±0,03	<0,001	4,07±0,03	<0,001	<0,01
ΣIgM,G,A/CD22+	126,87±0,47	122,95±0,87	<0,05	122,29±0,91	<0,05	>0,05
Ig M/ CD22+	11,87±0,11	17,71±0,17	<0,001	16,29±0,17	<0,001	<0,001
Ig G/ CD22+	109,40±0,19	90,14±0,71	<0,001	89,04±0,73	<0,001	>0,05
Ig A/ CD22+	17,47±0,09	15,10±0,12	<0,001	16,96±0,14	<0,05	<0,01
-ЦІК: -заг. (од. опт. шільн.)	397,08±3,17	309,08±3,11	<0,001	317,17±3,09	<0,001	>0,05
Лейко-В-клітинний індекс	34,73±0,21	29,43±0,29	<0,001	28,25±0,27	<0,001	<0,05

Примітка. P₁ – ступінь вірогідності розходження змін між показниками до лікування і після стандартної терапії грипу; P₂ – ступінь вірогідності розходження змін між показниками до лікування і після комплексної терапії грипу; P – ступінь вірогідності розходження змін між показниками після стандартної та комплексної терапії хворих на грип

довж 7 днів, запобігає ускладненням і сприяє покращанню (нормалізації) абсолютної (зростання на 50,7%) та відносної (зростання на 23,5%) кількості Т-CD3-лімфоцитів, що призводить до зменшення (нормалізації) лейко-Т-клітинного індексу. Збільшення відносної кількості Т-лімфоцитів відбувається за рахунок зростання (на 80,6%) відносної кількості Т-CD4-лімфоцитів, що свідчить про значне покращання процесів розпізнавання носіїв чужорідної генетичної інформації (вірусів грипу). При цьому абсолютна кількість клітин CD4⁺ зростає у 2,2 рази. Такі позитивні зміни клітинної ланки відображають не тільки покращання процесів розпізнавання, а також засвідчують відновлення автономної саморегуляції системи імунітету у вигляді зростання імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) від 0,61±0,03 до 1,24±0,07 (p<0,05).

Таким чином, застосування пробіотиків у комплексній терапії хворих на грип сприяє покращанню (нормалізації) показників Т-клітинної ланки системного імунітету: зростає абсолютна і відносна кількість загального пулу Т-лімфоцитів (CD3⁺) за рахунок Т-CD4-хелперів/індукторів, спостерігається тенденція до нормалізації імунорегуляторного індексу.

Результати вивчення впливу комплексного лікування пробіотиками на показники гуморальної ланки системного імунітету у хворих на грип наведені у таблиці 4.

Під впливом комплексного лікування у хворих II групи покращуються абсолютні та відносні показники В-CD22-лімфоцитів, зростає концентрація у периферичній крові імуноглобулінів основних класів (Ig M, G та A), але загальна імуноглобулінпродукувальна функція В-лімфоцитів

знижується на 3,7%, тоді як секреція Ig G – відповідно на 22,9% та Ig A – на 3,0% зокрема. Незважаючи на чітку тенденцію до зниження рівня загальних циркулюючих імунних комплексів, у периферичній крові хворих на грип після комплексного лікування їх концентрація залишається високою, що засвідчує адекватність гуморальної імунної відповіді.

Таким чином, комплексне лікування хворих на грип, яке на фоні базисної терапії передбачає використання пробіотиків (біоспорину – місцево і біфіформу – per os), позитивно впливає на перебіг захворювання, призводить до підвищення в периферичній крові концентрації імуноглобулінів основних класів (Ig M, G та A), абсолютної і відносної кількості В-лімфоцитів та покращує ефективність гуморальної імунної відповіді.

Висновки

1. Стандартна базова та комплексна терапія позитивно впливають на основні показники неспецифічної ефektorної системи протиінфекційного захисту хворих на грип, однак у групі хворих з місцевим застосуванням біоспорину та внутрішнім прийомом біфіформу нормалізувалися абсолютна та відносна кількість О-лімфоцитів і лейко-нуль-клітинного індексу, збільшилася фагоцитарна активність нейтрофілів.

2. Комплексна терапія хворих на грип сприяє зростанню абсолютної кількості лейкоцитів і лімфоцитів, зменшенню ендogenousної інтоксикації (із середнього ступеня до легкого) та нормалізації індексу зсуву лейкоцитів.

3. Застосування пробіотиків у хворих на грип покращує (нормалізує) показники Т-клітинної ланки системного імунітету у вигляді зростання абсолютної і відносної кількості загального пулу Т-лімфоцитів (CD3⁺) за рахунок Т-CD4-хелперів/індукторів, спостерігається тенденція до нормалізації імунорегуляторного індексу.

4. Під впливом комплексного лікування у хворих на грип покращуються абсолютні та від-

носні показники В-CD22-лімфоцитів, зростає концентрація у периферичній крові IgM, Ig G та Ig A, тоді як рівень загальних циркулюючих імунних комплексів у периферичній крові залишається високим, що засвідчує адекватність гуморальної імунної відповіді у хворих на грип.

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати є провідною основою для подальшого вивчення впливу комплексного лікування з включенням пробіотиків на видовий склад та популяційний рівень мікрофлори порожнини товстої кишки з метою розробки схеми корекції виявлених порушень у хворих на грип.

Література

1. Муляр Л.А. Иммунорегуляция в системе слизистых оболочек // Биол. терапия. – 2005. - №3. – С. 7-12.
2. Определение субпопуляции Т- и В-лимфоцитов в крови человека иммунофлюоресцентным методом / В.Х. Хавинсон, Т.Н. Карачунова, В.Г. Морозов, Л.А. Кожемякин // Лаб. дело. – 1989. - № 9. – С. 58-61.
3. Череев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий // Клин. лаб. диагност. – 1999. - № 6. – С. 25-32.
4. Черненко В.В. Роль пробиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // Доктор. – 2001. - №4. – С. 61-64.
5. Чешик С.Г. Грипп // Детские инфекции. – 2005. - № 4. – С. 56-63.
6. Hentges D.J. Microbiology and Immunology: An illustrated Review with Questions and Explanations. 2-nd ed. – Boston/ New York/ Toronto/ London: Little, Brown and Company, 1995. – 288 p.
7. Infectious diseases Edited by prof. E. Nikitin, prof. M. Andreychyn. – Ternopil: Ukrmedknyga, 2004. – P. 163-179.
8. Fuller R. Probiotics: prospects of use in opportunistic infections. – N.Y., 1995. – P. 67-83.

THE INFLUENCE OF MULTIMODALITY TREATMENT BY PROBIOTICS ON PARAMETERS OF NONSPECIFIC EFFECTOR SYSTEM OF ANTIINFECTION PROTECTION AND SYSTEMIC IMMUNITY IN PATIENTS WITH INFLUENZA

A.S.Sydorchuk

Abstract. The basic parameters of antiinfectious protection (null-lymphocytes, the phagocytic activity of neutrophils) normalized and endogenous intoxication (ranging from a medium degree to a slight one) decreased in patients with influenza A (H₃N₂) under the influence of multimodality therapy by probiotics (local application of biosporin and internal intake of bifiform). Changes of the cellular systemic immunity became apparent in the form of the normalization of T-CD3⁺, T-CD4⁺ and the immunoregulatory index (T-CD4⁺/T-CD8⁺). Improved absolute and relative indices of the B-CD22⁺, an increased concentration of immunoglobulins of the basic classes reflect the adequacy of humoral immune response in case of the inclusion of probiotics in a course of holiatry of influenza.

Key words: influenza, local application, biosporin, bifiform.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №2. – P.69-73

Надійшла до редакції 21.03.2006 року