

ЗМІНИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ХВОРОБИ НЕУТОЧНЕНОЇ ЕТІОЛОГІЇ, ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Ключові слова: ГРХ, клітинний імунітет, протекфлазид, лаферон.

Резюме. Встановлено, що застосування імуномодулювальних препаратів лаферону і протекфлазиду в комплексному лікуванні хворих на гострі респіраторні хвороби порівняно із застосуванням лише базисної терапії супроводжується істотним зростанням показників клітинного імунітету. Найнижчий імуностимулювальний ефект відмічається після призначення протекфлазиду, найвищий - після лікування лафероном у дозі 1 млн міжнародних одиниць (МО). Застосування протекфлазиду в комплексі з лафероном у дозі 500 тис. МО зумовлює взаємне підсилення стимуляції клітинного імунітету, яке є вищим, ніж кожного препарату окремо й наближається до ефективності окремого вживання лаферону в дозі 1 млн МО.

Вступ

Захворювання верхніх дихальних шляхів за своєю питомою вагою займають провідне місце в структурі не лише інфекційної патології людини, а в праці дільничного лікаря [1,8]. Майже 60 % первинних викликів лікарів становлять саме гострі респіраторні хвороби (ГРХ) [5,6,8]. Експерти ВООЗ підкреслюють, що в останні роки зберігається тенденція постійного росту рівня захворюваності на ці групи інфекцій [2,3,4]. В основі цього явища насамперед лежать соціальні причини, пов'язані з глобальними процесами постійного зростання урбанізації, посилення міграційних процесів і тісніших контактів людей у будь-якому ре'іоні земної кулі [7,8]. Важливе значення у виникненні ГРХ відіграє імунодефіцит, який практично завжди виникає на фоні інфекційної хвороби [6,9].

Мета дослідження

Вивчити стан клітинного імунітету у хворих на ГРХ, неуточної етіології з виявленим імунодефіцитом під впливом комплексного лікування.

Матеріали і методи

Вивчали динаміку показників клітинного імунітету в 174 військовослужбовців строкової служби, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні базового військового госпіталю м. Чернівці з діагнозом ГРХ, неуточної етіології. Усіх пацієнтів розділили на 6 підгруп. Хворі I підгрупи отримували базисну терапію, яка включала нестероїдні протизапальні, десенсибілізуювальні та відхаркувальні препарати, вітаміни тощо (БТ), II підгрупи - поєднання БТ з інгаляційним прийомом лаферону у дозі 200 тис. МО (Л-200),

III підгрупи - поєднання БТ з лафероном у дозі 500 тис. МО (Л-500), IV підгрупи - БТ із лафероном у дозі 1 млн МО, V підгрупи - протекфлазид (ПФ) внутрішньо по 10 крапель, нанесених на грудочку цукру 3 рази на добу за годину після прийому їжі протягом 10 днів і VI підгрупи - ПФ разом з лафероном в дозі 500 тис. МО.

Інгаляції лаферону здійснювалися один раз на день упродовж перших трьох діб хвороби за допомогою компресорного небулайзера "Бореал", фірми "Flaem Nuova" (Італія).

Усім пацієнтам у крові підраховували кількість лейкоцитів (Лк) і лімфоцитів (Лф), рівні субпопуляцій Т-лімфоцитів: CD3, CD4, CD8 із застосуванням моноклональних антитіл виробництва МКАТ "Клонспектр" (Росія), розраховували також співвідношення CD4/CD8. Використовувалися також серологічний та імунофлуоресцентний методи для встановлення етіології ГРХ.

Суттєвим аспектом дослідження було досягання репрезентативності підгруп на основі практично однакового вихідного (на момент початку терапії) рівня досліджуваних показників клітинного імунітету.

Всі отримані результати статистично оброблялися на РС IBM 586 за програмою "Statgraphics" (США).

Обговорення результатів дослідження

Застосування в комплексній терапії хворих на ГРХ протекфлазиду (табл. 1) супроводжувалося помірними змінами в показниках клітинного імунітету. Відзначено істотне зниження в периферійній крові кількості Лк - на 8,85 % (P<0,01). Абсолютна кількість Лф і CD8 внаслідок засто-

сування ПФ не зазнавали істотних змін. Натомість відмічалось істотне збільшення абсолютної кількості субпопуляцій CD3 і CD4 - відповідно на 63,61 і 84,44 % ($P<0,001$). Привертає увагу збільшення відносного числа Лф і досліджуваних субпопуляцій Т-лімфоцитів - у середньому на 11,30-22,70 % ($P<0,001$).

Застосування окремо ПФ викликало також і вірогідне збільшення співвідношення CD4/CD8 - на 49,14 % ($P<0,01$).

Цікавими виявилися результати застосування в комплексній терапії ПФ і Л-500 разом. Як впливає з даних табл. 2, у хворих при виписуванні зі стаціонару порівняно з вихідним станом на тлі зазначеного лікування спостерігалось зниження в крові кількості Лк (на 7,05 %, $P<0,01$) і значне збільшення числа Лф і субпопуляцій Т-лімфоцитів. Абсолютний вміст Лф і CD8 зростає більше, ніж на 60 % ($P<0,001$), а CD3 і CD4 - більше, ніж у 2 рази ($P<0,001$). Відносний вміст зазначених

Таблиця 1

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на гострі респіраторні захворювання, в комплексну терапію яких входив ПФ (n=30) (M±m)

Показник	При вступі в стаціонар	При виписуванні зі стаціонару	Ступінь відхилення, %	P
Лк·10 ⁹ , ·л ⁻¹	6,91±0,16	6,20±0,13	-8,85±3,03	<0,01
Лф, %	23,80±0,33	28,00±0,35	+18,35±2,23	<0,001
Лф·10 ⁹ , ·л ⁻¹	1,28±0,02	1,29±0,03	+1,26±2,27	>0,05
CD3, %	59,47±0,51	66,03±0,46	+11,30±1,30	<0,001
CD3·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,63±0,02	0,99±0,04	+63,61±8,77	<0,001
CD4, %	30,73±0,38	37,53±0,30	+22,70±1,90	<0,001
CD4·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,42±0,02	0,72±0,04	+84,44±14,96	<0,001
CD8, %	24,53±0,35	27,23±0,32	+11,69±2,09	<0,001
CD8·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,45±0,04	0,40±0,03	+10,32±13,20	>0,05
CD4/CD8	0,63±0,03	0,89±0,03	+49,14±7,63	<0,001

Таблиця 2

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на гострі респіраторні захворювання, в комплексну терапію яких входили ПФ і Л-500 у поєднанні (n=30) (M±m)

Показник	При вступі в стаціонар	При виписуванні зі стаціонару	Ступінь відхилення, %	P
Лк·10 ⁹ , ·л ⁻¹	6,55±0,17	5,98±0,12	-7,05±2,77	<0,01
Лф, %	23,93±0,28	34,43±0,65	+44,73±3,60	<0,001
Лф·10 ⁹ , ·л ⁻¹	1,27±0,03	2,08±0,04	+66,19±5,15	<0,001
CD3, %	60,43±0,45	71,23±0,49	+18,07±1,21	<0,001
CD3·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,67±0,07	1,48±0,03	+132,9±11,7	<0,001
CD4, %	30,83±0,42	41,70±0,44	+35,99±2,35	<0,001
CD4·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,41±0,02	0,94±0,03	+151,6±17,4	<0,001
CD8, %	23,90±0,32	35,93±0,65	+51,23±3,58	<0,001
CD8·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,42±0,03	0,69±0,03	+81,63±11,76	<0,001
CD4/CD8	0,61±0,02	1,33±0,02	+128,0±10,0	<0,001

показників підвищувався у середньому на 18,07-51,23 % (P<0,001), а співвідношення CD4/CD8 збільшувалося на 128,0 % (P<0,001).

Значний інтерес складає вивчення ефективності кожного із запропонованих видів терапії порівняно із базисним за динамікою ступеня відхилення показників клітинного імунітету після проведеного лікування порівняно з рівнем, виявленим при госпіталізації (табл. 3, 4).

Як видно із таблиць, при всіх видах терапії відбувалось істотне зниження в крові кількості Лк, у середньому на 4,96-9,18 %. Але зазначене

відхилення між групами порівняння було невірним.

Порівняно з БТ застосування імуномодулювальних препаратів спричинило більше зростання відносної кількості Лф (P<0,001). Ступінь приросту абсолютної кількості Лф теж був більшим порівняно із БТ тільки після застосування лаферону в різних дозах та поєднанням ПФ і Л-500 (P<0,001). Ступінь відхилення абсолютної кількості Лф після застосування ПФ істотно не відрізнявся від аналогічного на тлі БТ.

Таблиця 3

Ступінь відхилення показників клітинного імунітету хворих на гострі респіраторні захворювання після використання різних методів лікування (у відсотках відносно рівня, виявленого при вступі в стаціонар) (M±m)

Метод лікування	Лк, ·л ⁻¹	Лф, %	Лф, ·л ⁻¹	CD ₃ , %	CD ₃ , ·л ⁻¹	CD ₄ , %	CD ₄ , ·л ⁻¹	CD ₈ , %	CD ₈ , ·л ⁻¹	CD ₄ /CD ₈
БТ (n=26)	-9,18± 4,65	+3,38± 2,06	+1,48± 2,59	+3,07± 0,90	+19,90± 6,49	+2,28± 1,69	+27,27± 9,19	+3,91± 1,76	+13,75± 9,59	+15,27± 7,19
Л-200 (n=29)	-7,76± 3,47	+34,49± 2,85	+31,41± 4,88	+19,19± 1,38	+131,3± 16,2	+32,46± 2,33	+97,30± 23,12	+43,18± 2,90	+50,48± 11,93	+70,73± 12,59
Л-500 (n=29)	-2,22± 2,24	+44,01± 3,06	+73,19± 4,81	+19,88± 0,98	+123,8± 19,3	+38,31± 2,11	+107,8± 11,5	+61,79± 2,65	+107,5± 16,6	+95,81± 6,02
Л-1 млн МО (n=30)	-4,96± 2,72	+52,36± 2,07	+73,37± 4,92	+25,10± 1,05	+141,9± 12,2	+38,77± 2,22	+178,9± 20,6	+67,30± 2,39	+145,1± 14,5	+163,7± 16,8
ПФ (n=30)	-8,85± 3,03	+18,35± 2,23	+1,26± 2,27	+11,30± 1,30	+63,61± 8,77	+22,70± 1,90	+84,44± 14,96	+11,69± 2,09	+10,32± 13,20	+49,14± 7,63
ПФ і Л-500 (n=30)	-7,05± 2,77	+44,73± 3,60	+66,19± 5,15	+18,07± 1,21	+132,9± 11,7	+35,99± 2,35	+151,6± 17,4	+51,23± 3,58	+81,63± 11,76	+128,0± 10,0

Таблиця 4

Вірогідність відмінностей відхилень показників клітинного імунітету хворих на гострі респіраторні захворювання після використання різних методів лікування

Метод лікування	Лк, ·л ⁻¹	Лф, %	Лф, ·л ⁻¹	CD ₃ , %	CD ₃ , ·л ⁻¹	CD ₄ , %	CD ₄ , ·л ⁻¹	CD ₈ , %	CD ₈ , ·л ⁻¹	CD ₄ /CD ₈
БТ-Л-200	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,05	<0,001
БТ-Л-500	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
БТ-Л-1млн	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
БТ-ПФ	>0,05	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01
БТ-(ПФ і Л-500)	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Л-200-Л-500	>0,05	<0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,01	>0,05
Л-200-Л-1млн	>0,05	<0,001	<0,001	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Л-200-ПФ	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,05	>0,05
Л-200-(ПФ і Л-500)	>0,05	<0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001
Л-500-Л-1млн	>0,05	<0,05	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,001
Л-500-ПФ	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Л-500-(ПФ і Л-500)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Л-1 млн-ПФ	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Л-1 млн-(ПФ і Л-500)	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,01	>0,05
ПФ-(ПФ і Л-500)	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001

Так само суттєво більшим був ступінь приросту абсолютної і відносної кількості CD3 і CD4 порівняно із БТ ($P < 0,01-0,001$). Ступінь приросту CD8 теж переважав при застосуванні імуномодулювальних препаратів за винятком абсолютної величини цього показника після застосування ПФ, відсоток приросту якого статистично вірогідно не відрізнявся від аналогічного при БТ. Зазначені відхилення зумовили й більший приріст порівняно з БТ і співвідношення CD4/CD8.

Отже, застосування імуномодулювальних препаратів у комплексній терапії хворих на ГРХ спричинило істотно значніший приріст більшості з досліджуваних показників клітинного імунітету порівняно із застосуванням самої БТ. Найнижчий ефект спостерігався після застосування ПФ.

Якою ж виявилася порівняльна ефективність застосування досліджуваних імуномодулювальних показників?

Застосування в комплексній терапії Л-200 зумовило вірогідно більший приріст абсолютної і відносної кількості Лф тільки порівняно з використанням ПФ. Відносно інших методів застосування імуномодулювальних препаратів ступінь зростання абсолютної і відносної кількості Лф був достовірно нижчим.

Ступінь відхилень абсолютної і відносної кількості CD3 на тлі використання Л-200 теж був більшим порівняно з вживанням ПФ, істотно не відрізнявся від аналогічних при застосуванні Л-500 та ПФ з Л-500. Звертає на себе увагу той факт, що порівняно з Л-1млн на тлі Л-500 спостерігався нижчим ступінь зростання відносної кількості CD3, в той час як ступінь приросту абсолютної кількості між групами порівняння суттєво не відрізнявся.

Ступінь відхилень абсолютної і відносної кількості CD4 на тлі застосування Л-200 не відрізнявся від аналогічних, виявлених при застосуванні Л-500 та ПФ з Л-500. Ступінь приросту абсолютної кількості також не відрізнявся від аналогічного після застосування ПФ, проте ступінь збільшення відносної кількості CD4 на тлі Л-200 більший, ніж під впливом ПФ ($P < 0,001$). Разом із тим ступінь приросту абсолютної і відносної кількості CD4 порівняно із використанням Л-1млн вірогідно нижчі.

Ступені приросту абсолютної і відносної кількості CD8 на тлі Л-200 були нижчими порівняно із застосуванням Л-500 і Л-1 млн ($P < 0,001$), вони переважали аналогічні, отримані після окремого використання ПФ та суттєво не відрізнялися після комплексного вживання ПФ і Л-500.

Ступінь приросту співвідношення CD4/CD8 на тлі застосування Л-200 вірогідно не відрізнявся від аналогічного, отриманого після вживання Л-500 і

ПФ разом. Проте порівняно із використанням Л-1млн і ПФ з Л-500 приріст цього співвідношення був суттєво нижчим ($P < 0,001$).

Застосування Л-500 зумовило нижчий приріст відносної кількості Лф і CD3, абсолютної кількості CD4 і співвідношення CD4/CD8 порівняно із вживанням Л-1млн ($P < 0,05-0,001$). Разом з тим приріст інших показників між групами порівняння вірогідно не відрізнявся.

На тлі вживання Л-500 порівняно із застосуванням ПФ ступінь приросту більшості показників клітинного імунітету був суттєво більшим ($P < 0,001$). Тільки за приростом абсолютної кількості CD8 статистично вірогідної різниці між цими групами не спостерігалося.

Порівнюючи групи хворих, яким вводили Л-500 і комбінацію ПФ й Л-500 виявилось, що ступені приросту абсолютної і відносної кількостей Лф, CD3, відносної кількості CD4 й абсолютної CD8 між зазначеними групами істотно не відрізнялися ($P > 0,05$). Поряд із цим, приріст відносної кількості CD8 у випадку застосування окремо Л-500 був більшим, ніж після комбінації препаратів ПФ і Л-500 ($P < 0,05$). У той же час ступені збільшення абсолютної кількості CD4 та співвідношення CD4/CD8 були більшими у випадку застосування ПФ і Л-500 разом порівняно із самим Л-500.

Застосування Л-1млн викликало більший приріст усіх досліджуваних показників клітинного імунітету порівняно із групою, в якій застосовували лише ПФ ($P < 0,001$). Порівняно з комбінованим вживанням ПФ і Л-500 застосування Л-1млн не викликало статистично значущого збільшення приросту абсолютної і відносної кількості Лф, CD4, абсолютної кількості CD3 та співвідношення CD4/CD8 ($P > 0,05$), хоча відмічалася тенденція до більших величин відхилень зазначених показників після застосування Л-1млн МО. Разом з тим ступінь приросту відносної кількості CD3, абсолютної і відносної кількості CD8 на тлі Л-1млн МО був статистично вірогідно більшим, ніж при комбінації ПФ і Л-500.

Важливим виявився той факт, що на тлі комбінації ПФ і Л-500 ступені приросту всіх досліджуваних показників клітинного імунітету були вірогідно більшими, ніж після окремого вживання ПФ.

Висновки

1. Застосування імуномодулювальних препаратів лаферону і протекфлазиду в комплексному лікуванні хворих на гострі респіраторні хвороби порівняно з застосуванням лише базисної терапії супроводжується істотним зростанням показників клітинного імунітету.

2. Найнижчий імуностимулювальний ефект відмічається після застосування протекфлазиду, найвищий - після лікування лафероном у дозі 1 млн МО. Призначення протекфлазиду в комплексі з лафероном у дозі 500 тис. МО зумовлює взаємне підсилення стимуляції клітинного імунітету, яке є вищим, ніж кожного препарату окремо й наближається до ефективності окремого вживання лаферону в дозі 1 млн МО.

Перспективи подальших досліджень

Буде вивчено динаміку показників клітинного імунітету у хворих з аденовірусною інфекцією під впливом протекфлазиду та аерозольного застосування лаферону.

Література. 1. *Возіанова Ж.І., Печінка А.М.* Гостре респіраторне захворювання - проблема з багатьма невідомими // Мистецтво лікування. - 2003. - № 5. - С. 6-11. 2. *Камышенцев М.В., Стефанов В.Е.* Грипп: путь решения проблемы. - СПб: Гиппократ, 2002. - 240 с. 3. *Караулов А.В., Сокурченко С.И., Бармотин Г.В.* Принципы иммунотерапии и иммунореабилитации рецидивирующих респираторных заболеваний // Леч. врач. - 2000. - №1. - С. 44-45. 4. *Карпухин Г.И., Карпухина О.Г.* Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. - СПб.: Гиппократ, 2000. - 180 с. 5. *Карпухин Г.И.* Острые негриппозные респираторные инфекции. - К.: Гиппократ, 1996. - 320 с. 6. *Лучихин Л.А.* ОРВИ - современные подходы к лечению и профилактике // Лечащ. врач. - 2002. - №1-2. - С. 12-16. 7. *Львов Н.И.* Сравнительная характеристика состояния клеточного иммунитета при гриппе А и гриппе В // Мед. иммунол. - 2003. - Т. 5, №3-4. - С. 304-305. 8. *Печінка А.М., Шкурба А.В.* Гострі респіраторні захворювання: етіологія, діагностичні підходи, лікування // Сучасні інфекції. - 2005. - №3-4. - С. 92-100. 9. Протекфлазид. Информационные материалы по свойствам и методикам применения. - Киев. - 2002. - 69 с.

ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, НЕУТОЧНЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В.Д. Москалюк

Резюме. Установлено, что применение иммуномодулирующих средств лаферона и протекфлазида в комплексном лечении больных острыми респираторными заболеваниями по сравнению с применением только базисной терапии сопровождается существенным увеличением показателей клеточного иммунитета. Самый низкий иммуностимулирующий эффект отмечается после назначения протекфлазида, наивысший - после лечения лафероном в дозе 1 млн международных единиц (МО). Применение протекфлазида в комплексе с лафероном в дозе 500 тыс. МО предопределяет взаимное усиление стимуляции клеточного иммунитета, которое является высшим, чем каждого препарата отдельно и приближается к эффективности отдельного употребления лаферона в дозе 1 млн МО.

Ключевые слова: ОРБ, клеточный иммунитет, протекфлазид, лаферон.

CHANGES OF CELL-MEDIATED IMMUNITY IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS DISEASES OF UNSPECIFIED ETHIOLOGY UNDER THE INFLUENCE OF MULTIMODALITY TREATMENT

V.D. Moskaliuk

Abstract. It has been established that the use of immunomodulating agents - laferon and proteflazid in holiatory of patients with acute respiratory diseases is accompanied by an essential increase of the cell - mediated parameters compared with the use of only basic therapy. The lowest immunostimulating effect is noted upon prescribing proteflazid the highest one - offer laferon treatment in a dose of 1 million international units (IU). The use of proteflazid in a combination with laferon in a dose of 500 000 IU brings about a mutual enhancement of the stimulation of cell-mediated immunity which turns out to be the highest than any agent individually and approximates the efficacy of a separate use of laferon in a dose of 1 ml IU.

Key words: ARD, cell-mediated immunity, treatment

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol.5, №2. - P.62-66.

Надійшла до редакції 30.05.2006