

13. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Лаб. дело. - 1989. - № 6. - С.71-72.
14. Best J.M. Rubella / J.M. Best // Semin. Fetal. Neonatal. Med. - 2007. - Vol.12 (3). - P.182-192.
15. Reef S. Rubella mass campaigns / S. Reef // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 2006. - Vol.304. - P. 221-229.
16. 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 імуномаксу на стан клітинної ланки імунітету у хворих на краснуху.

У хворих на краснуху спостерігалися виражені порушення показників клітинної ланки імунітету, що характеризуються Т-лімфопенією, зниженням кількості CD4+клітин та індексу CD4/CD8, пригніченням функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ. Включення імуноактивного препарату імуномаксу до лікувального комплексу хворих на краснуху сприяє швидкій ліквідації клінічної симптоматики, відновленню імунного гомеостазу і зменшує частоту виникнення ускладнень захворювання.

**Ключові слова:** краснуха, клітинний імунітет, імуномакс, лікування.

## Резюме

**Лоскутова И.В., Фролов В.М.** Влияние иммуномакса на состояние клеточного звена иммунитета у больных краснухой.

У больных краснухой отмечались выраженные сдвиги показателей клеточного звена иммунитета, характеризующиеся Т-лимфопенией, снижением количества CD4+клеток и индекса CD4/CD8, угнетением функциональной активности Т-лимфоцитов по данным РБТЛ. Включение иммуноактивного препарата иммуномакса в лечебный комплекс у этих больных способствует быстрой ликвидации клинической симптоматики, восстановлению иммунного гомеостаза и уменьшает частоту осложнений.

**Ключевые слова:** краснуха, клеточный иммунитет, иммуномакс, лечение.

## Summary

**Loskutova I.V., Frolov V.M.** Influence of immunomax on the state of cellular link of immunity for patients a rubella.

For patients a rubella was mark the expressed changes of indexes of cellular link of immunity, characterized a T-lymphopenia, decline of amount of CD4+cells and index CD4/CD8, oppressing of functional activity of T-cell from data of RBTL. Plugging of immunoaktiv medicine of immunomax in a medical complex for these patients promotes at the most inspected patients of rapid liquidation of clinical simptoms, to the immunorestitution and diminishes frequency of complications of disease.

**Key words:** rubella, cellular immunity, immunomax, treatment.

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

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

УДК 564.75.05.057.1-056.2:616.36-002

**ВПЛИВ ІМУНОМАКСУ НА ІНТЕРФЕРОНОВИЙ  
СТАТУС КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ  
НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ТЛІ  
ОЖИРІННЯ ТА ВТОРИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ  
СТАНІВ**

**Л.В. Львова**

Луганський державний медичний університет

## Вступ

Захворюваність на хронічну патологію жовчного міхура (ЖМ) та жовчовивідних шляхів як в Україні, так і в інших країнах світу за останні 10 - 15 років суттєво зросла [3,12,16,17]. Часто перебіг хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС), зокрема запальні процеси ЖМ у вигляді хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ), внаслідок розвитку метаболічного синдрому супроводжуються ожирінням [2,13], яке багато дослідників вважають пандемією ХХІ сторіччя [10,15]. Під час клініко-епідеміологічних та імунологічних досліджень, проведених протягом останніх років, встановлено, що в умовах великих промислових регіонів України із значним рівнем забруднення довкілля антропогенного генезу (перш за все ксенобіотиками та радіонуклідами) дуже поширеною є наявність вторинного імунодефіцитного стану (ВІДС) у мешканців цих регіонів [1,4,14]. Перебіг ХНХ можлива обтягується внаслідок поєднання з ожирінням та ВІДС, що може сприяти тривалим періодам загострення, частим рецидивам запального процесу та поступовому погіршенню імунологічних і біохімічних показників. Тому виникає потреба в удосконаленні та розробці раціональних підходів до лікування та медичної реабілітації пацієнтів з коморбідною патологією у вигляді ХНХ, поєданого з ожирінням та ВІДС. При детальному аналізі основних патогенетичних ланок хронічної патології ЖМ встановлено, що важлива роль належить інтерферонам (ІФН), які відносяться до регуляторних цитокінів та володіють імуно-

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

модуючими властивостями, зокрема активують Т-лімфоцити, фагоцитоз, стимулюють продукцію в них вільних форм кисню, що підвищує цитотоксичність клітин. Дефектне функціонування системи ІФН призводить до поглиблення ВІДС, що в патогенетичному плані сприяє тривалому перебігу ХНХ [5].

В плані корекції інтерференового статусу у хворих на ХНХ, поєднаний з ожирінням та ВІДС нашу увагу привернув новий імуноактивний препарат імуномакс [6], при цьому в наших попередніх роботах доведено ефективність впливу цього засобу на клітинні показники імунітету [8].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Вивчення ефективності імуномаксу при лікуванні хронічного некалькульозного холециститу у хворих з ожирінням на тлі вторинного імунодефіциту" (№ держреєстрації 0104U005265).

**Метою** даної роботи було вивчення впливу імуномаксу на інтерференовий статус крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі ожиріння та ВІДС.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Під наглядом знаходилося 102 хворих (46 чоловіків та 66 жінок) віком від 26 до 55 років, в яких за клініко-інструментальними даними встановлено діагноз ХНХ та водночас виявлено наявність ожиріння [10] та ВІДС [4] відповідно до існуючих критеріїв. Усі пацієнти постійно мешкали в умовах великого промислового регіону зі значним забрудненням довкілля відходами промислових підприємств. Більшість обстежених хворих протягом низки років знаходилися на диспансерному обліку у лікаря-гастроентеролога з приводу ХНХ з частими загостреннями. Крім того, усі хворі, які були під наглядом, обов'язково були проконсультовані клінічним імунологом з приводу виявленого ВІДС. Наявність ВІДС у обстежених хворих констатувалася на підставі аналізу суми імунологічних показників та їхніх відхилень від фізіологічних значень, з урахуванням статевих, вікових та регіонарних особливостей імунологічного профілю [54]. Усіх хворих обстежували на на-

явність маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С і Д методом ІФА; при виявленні будь-яких маркерів ВГ вони виключалися з подальшого обстеження. На момент початку проведення досліджень ХНХ був у фазі помірної загострення.

Хворі, що були під наглядом, були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та тривалістю захворювання, з яких основна (50 осіб) поряд із загальноприйнятим лікуванням отримувала додаткове введення імуноактивного препарату, який вводили внутрішньом'язово по 200 ОД 1 раз на день 6 днів поспіль (усього на курс 1200 ОД препарату).

Імуномакс - це кислий пептидоглікан рослинного походження, який відноситься до фармакотерапевтичної групи імуномодуючих засобів [7]. Фармакологічні властивості імуномаксу пов'язані з його імуномодуючим ефектом, внаслідок чого цей препарат підсилює імунний захист від вірусних та бактеріальних інфекцій. В експериментів 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-1β та ФІП $\alpha$  [7]. 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.) [11]. 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 [7]. 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). Група зіставлення (52 особи) одержувала лише загальноприйняте лікування, тобто

спазмолітики, жовчогінні засоби, при необхідності - антибактеріальні препарати [2], але не отримувала імуноактивних засобів.

Усім хворим, які були під наглядом, проводили дослідження інтерференового статусу мікрометодом [9], при цьому оцінювали наступні параметри: концентрацію сироваткового ІФН (СІФ) та здібність лімфоцитів периферичної крові синтезувати  $\alpha$ -ІФН та  $\gamma$ -ІФН у відповідь на індукцію фітогемаглютиніном (ФГА). Активність ІФН виражали у міжнародних одиницях на 1 мл (МО/мл). Дослідження ІФС були проведені на лабораторному обладнанні фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) за допомогою тест-систем виробництва НПО "Диагностические системы" (РФ - Н. Новгород) відповідно до рекомендацій виробника. Статистична обробка отриманого цифрового матеріалу здійснювалася на персональному комп'ютері Celergon 1000 з використанням стандартних пакетів прикладних ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/proof і Statistica, при цьому обов'язково враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях [7].

#### Отримані результати та їх обговорення

При імунологічному обстеженні (інтерференового статусу) до початку проведення лікування встановлено, що як в основній групі хворих, так і в групі зіставлення відмічається певний дисбаланс в системі інтерферону (табл. 1).

Таблиця 1

#### Показники інтерференового статусу у хворих у хворих з ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС до початку лікування (M $\pm$ m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=50)	зіставлення (n=52)	
СІФ, МО/мл	2,85 $\pm$ 0,05	0,82 $\pm$ 0,02**	0,84 $\pm$ 0,03**	>0,01
$\alpha$ -ІФН, МО/мл	320 $\pm$ 10,43	154,1 $\pm$ 3,6***	153,1 $\pm$ 4,3***	>0,01
$\gamma$ -ІФН, МО/мл	48,0 $\pm$ 3,08	22,3 $\pm$ 2,05**	21,8 $\pm$ 1,9**	>0,01

Примітка: у стовпчику P підраховано вірогідність між аналогічними показниками в основній групі та групі зіставлення; ймовірність різниці відносно норми \* - при P<0,05, \*\* - при P<0,01, \*\*\* - при P<0,001.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Активність СІФ була зниженою у середньому в 3,3 рази у пацієнтів обох досліджуваних груп (норма 2,85 $\pm$ МЕ/мл; P<0,01). Водночас у хворих з ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС, обох груп рівень  $\alpha$ -ІФН у крові був в 4,7 рази нижче норми (норма 320 $\pm$ 10,43 МО/мл; P<0,001). Крім того, спостерігався низький рівень  $\gamma$ -ІФН у крові, його рівень був в 2,2 рази нижче норми (норма 48,0 $\pm$ 3,08 МО/мл; P<0,01)

Таким чином, у більшості обстежених хворих з ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС відмічається дисбаланс в системі інтерферону, що проявлялося суттєвим зменшенням активності СІФ і зниженням концентрації  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІФН у крові. Зсуви інтерференового статусу в обох групах були однотиповими.



Рис. Активність СІФ у хворих на ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС в залежності від методу лікування

Включення імуномаксу до комплексу лікування ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС, мало позитивний вплив на динаміку показників системи інтерферону (табл. 2).

Таблиця 2

#### Показники інтерференового статусу у хворих у хворих з ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС після завершення лікування (M $\pm$ m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=50)	зіставлення (n=52)	
СІФ, МО/мл	2,85 $\pm$ 0,05	2,79 $\pm$ 0,03	1,67 $\pm$ 0,04*	<0,05
$\alpha$ -ІФН, МО/мл	320 $\pm$ 10,43	310,5 $\pm$ 3,3	214,3 $\pm$ 3,6*	<0,05
$\gamma$ -ІФН, МО/мл	48,0 $\pm$ 3,08	47,1 $\pm$ 2,4	33,1 $\pm$ 2,0*	<0,05

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії



Дійсно, у хворих основної групи, які додатково отримували імуномакс, показники інтерференового статусу практично досягали нижньої межі норми. Так, у пацієнтів основної групи під впливом проведеної терапії із включенням імуномаксу активність СІФ, концентрація  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІФН значно підвищилися та практично не відрізнялись від нормальних показників ( $P > 0,1 - 0,05$ ). У хворих групи зіставлення під впливом загальноприйнятої терапії показники інтерференогенезу також покращилися, але залишалися вірогідно нижче норми. При дослідженні активності СІФ після завершення лікування загальноприйнятими засобами встановлено, що вона залишалась в 1,7 раз менше норми ( $P < 0,05$ ) і складала  $1,67 \pm 0,04$  МО/мл. При вивченні вмісту  $\alpha$ -ІФН відмічалось, що даний показник мав лише тенденцію до підвищення у хворих групи зіставлення, тому він залишався менше норми в 1,49 раз ( $214,3 \pm 3,6$ ;  $P < 0,05$ ). Аналогічно і рівень  $\gamma$ -ІФН у хворих групи зіставлення залишався на низькому рівні і складав  $33,1 \pm 2,0$  МО/мл, що було в 1,45 раз менше норми ( $P < 0,05$ ). Отже, після завершення лікування у хворих групи зіставлення вивчені показники інтерференового статусу істотно відрізнялися як від норми, так і від аналогічних показників хворих основної групи.

Таким чином, виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим включення до комплексу лікувальних заходів у хворих з ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС нового імуноактивного препарату імуномаксу, що забезпечує ліквідацію порушень імунологічного гомеостазу, зокрема суттєво підвищує показники системи інтерферону та сприяє при цьому стабілізації хронічного патологічного процесу у жовчному міхурі.

#### Висновки

1. При імунологічному обстеженні у більшості хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ, на тлі ожиріння відмічається дисбаланс в системі інтерференогенезу, що проявлялося суттєвим зменшення активності СІФ та вмісту  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІФН у крові.

2. Включення нового імуноактивного препарату імуномаксу в лікувальний комплекс ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС сприяє вираженому підвищенню активності СІФ, концентрації  $\alpha$ - та  $\gamma$ -

ІФН у крові, тобто ліквідації дисбалансу в системі інтерферону.

3. Таким чином, використання імуномаксу в комплексі лікування ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС можна вважати патогенетично доцільним і клінічно перспективним, оскільки при цьому нормалізуються імунологічні показники та покращується загальний стан хворих

4. В подальшому вважаємо доцільним вивчити вплив імуномаксу на метаболічні показники, зокрема на вираженість синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на ХНХ, сполучений з ожирінням та ВІДС.

#### Література

1. Барилляк И.Р. Экология, иммунитет и состояние здоровья населения Украины / И.Р.Барилляк, В.М.Фролов // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики : зб. наук. праць. - Київ: Луганськ, 1998. - С. 179-190.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей / под ред. В.Т. Ивашкина. - М.: Мед. вести, 2002. - 416 с.
3. Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М.В. Голубчіков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 2. - С. 53 - 85.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н.Дранник. - Киев, 1999. - 386 с.
5. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И.Ершов. - М.: Медицина, 1996. - 240 с.
6. Імуномакс: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена Наказом МОЗ України № 834 від 15.12.06 р.
7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Моріон, 2002. - 160 с.
8. Львова Л.В. Вплив імуномаксу на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі ожиріння та вторинних імунодефіцит-

них станів / Л.В. Львова // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології* : зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2009. - Вип. 1-2 (88-89). - С. 447-456.

9. Микрометод определения интерферонового статуса человека в пробах цельной крови / И.В.Дзюблик, Л.Д.Кривоухатская, Е.П.Трофименко [и др.] // *Лабораторная диагностика*. - 2001. - № 1. - С. 34-37.

10. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И.И.Дедовой, Г.А.Мельниченко. - М.:МИА, 2004. - 456 с.

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

12. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О.Філіппов, І.Ю.Скирда, Л.М.Петречук // *Гастроентерологія : міжвід. збірник*. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.

13. Фоменко П.Г. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного безкамяного холецистити на тлі хелікобактеріозу у поєднанні з ожирінням : Автореферат дис.... канд.мед.н. : спец. 14.01.02 "Внутрішні хвороби" / П.Г. Фоменко. - Луганськ, 2007. - 23 с.

14. Хаитов Р.М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р.М.Хаитов, Б.В. Пинегин // *Иммунология*. - 1999. - № 1. - С. 14 - 17.

15. Харченко Н.В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В.Харченко, Г.А.Анохина // *Сучасна гастроентерологія*. - 2002. - № 4. - С. 4 - 12.

16. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M. Nesland // *Ultrastruct. Pathol.* - 2004. - Vol. 28, № 3. - P. 121 - 123.

17. Reddy M. An unusual case of cholecystitis / M.Reddy, P.V. Reddy // *Am. J. Med. Sci.* - 2003. - Vol. 326, № 2. - P. 105 - 106.

#### Резюме

**Львова Л.В.** Вплив імуномаксу на інтерфероновий статус крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі ожиріння

та вторинних імунодефіцитних станів.

У хворих з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) на тлі ожиріння та вторинних імунодефіцитних станів (ВІДС), має місце зниження активності сироваткового інтерферону (СІФ), концентрації  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферонів (ІНФ) у крові. Встановлено, що включення імуномаксу до комплексної терапії ХНХ на тлі ожиріння та ВІДС сприяє нормалізації активності СІФ, вмісту  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІНФ. Виходячи з отриманих даних, можна вважати доцільним та перспективним включення імуномаксу до комплексу лікування цих хворих.

**Ключові слова:** хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, вторинні імунодефіцитні стани, інтерферони, імуномакс, лікування.

#### Резюме

**Львова Л.В.** Влияние иммуномакса на интерфероновый статус крови больных хроническим некалькульозным холециститом на фоне ожирения и вторичных иммунодефицитных состояний.

У больных хроническим некалькульозным холециститом (ХНХ) на фоне ожирения и вторичных иммунодефицитных состояний имеет место снижение активности сывороточного интерферона (СИФ), концентрации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов (ИНФ) в крови. Установлено, что включение иммуномакса в комплексную терапию ХНХ на фоне ожирения и ВІДС способствует нормализации активности СИФ и содержания  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ІНФ. Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным и перспективным включение иммуномакса в комплекс лечения этих больных.

**Ключевые слова:** хронический некалькульозный холецистит, ожирение, вторичные иммунодефицитные состояния, интерфероны, иммуномакс, лечение.

#### Summary

**Lvova L.V.** Influence of immunomax on the status of interferones in blood at patients with chronic noncalculous cholecystitis on a background obesity and second immunodeficitis states.

Patients with chronic noncalculous cholecystitis on a background obesity and second immunodeficitis states have the decline of activity of serum interferon (SIF), level of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -interferons (INF) Including of immunomax at treatment by this patients is promoted in normalization of activity of SIF, of level  $\alpha$ - and  $\gamma$ -INF. Coming from findings, it is possible to deem it perspective including of immunomax to the complex of medical treatment of this patients.

**Key words:** chronic noncalculous cholecystitis, obesity, second immunodeficitis states, interferones, immunomax, medical treatment.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Л.В.Кузнецова