

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ “АЛЬТАН” НА ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А

І.Л.Дикий, Г.Л.Великоданов, А.В.Бондаренко, В.А.Малоштан***

Національний фармацевтичний університет
Харківський державний медичний університет*
Харківська медична академія післядипломної освіти**

Ключові слова: гепатит А; альтан; імунний статус

Проведено порівняльне дослідження з вивчення стану імунітету хворих на гострий вірусний гепатит А (ГВГА) у процесі традиційного і комплексного лікування з використанням препарату “Альтан”. Встановлено ефективна дія альтану у відношенні імунного гомеостазу. Використання альтану викликає поліпшення показників Т-клітинної ланки імунітету, що виявляється в достовірному збільшенні вмісту CD3+ лімфоцитів і CD4+ клітин та показника імунорегуляторного індексу (ІРІ). До найбільш характерних змін у показниках імунного статусу після комплексного лікування хворих на ГВГА з використанням альтану відноситься достовірне зниження рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і нормалізація фагоцитарної функції нейтрофілів периферичної крові. Наведені результати вказують на перспективне використання альтану у комплексній терапії як засобу додаткового впливу для корекції змінених функцій організму та досягнення повноти видужання при ГВГА.

Гострий вірусний гепатит А залишається актуальною проблемою сучасної інфектології. Основними клінічними особливостями цього захворювання є легкість перебігу, рідкий розвиток важких форм, швидке купіювання інфекційного процесу без загрози хронізації. Вважається, що самообмежуючий характер інфекції при ГВГА обумовлений високою імуногенністю вірусу і швидкою інтенсивною імунною відповіддю [8, 23].

У теперішній час не викликає сумнівів ключова роль імунної системи в розвитку гострих інфекційних захворювань [3, 10]. Разом з тим, дані про стан імунітету хворих з гепатитом А носять фрагментарний і часом суперечливий характер. У зв'язку з цим ос-

таннім часом усе частіше з'являються роботи, в яких відзначається необхідність упровадження пато- і саногенетичних принципів оцінки функціонування такої гомеостатичної системи у хворих з гострими вірусними гепатитами в її взаємозв'язку і взаємозумовленості [7, 15].

Відомо, що в більшості випадків при ГВГА виникають гастроентерологічні ускладнення, оскільки останнє може бути пов'язане з існуванням розходжень у стані адаптаційно-компенсаторних механізмів хворих з гострим вірусним гепатитом А та з формуванням на тлі гострої вірусної інфекції синдрому ендогенної інтоксикації. Останнє з біохімічної точки зору варто розглядати як зміну регуляції обміну чи речо-

вин метаболізму у відповідь організму на інфект і, як результат, зниження його неспецифічної резистентності [2, 24, 25].

З іншого боку, при гострому запальному процесі токсичну дію на здорові клітини і тканини можуть чинити не стільки інфекційні агенти та їхні токсини, скільки надлишок протизапальних токсинів і кисневих радикалів [1, 17].

При цьому захисно-компенсаторні процеси імунної і запальної реакції організму мають ряд загальних ознак, спрямованих на підтримку сталості внутрішнього середовища організму шляхом знищення генетично чужорідних еукаріотичних клітин, мікроорганізмів і продуктів їхньої життєдіяльності. Наявність загальних факторів, що ушкоджують, і медіаторів клітин імунної і запальної реакції, а також існування єдиної антиокисної системи їхнього захисту вказують на універсальний характер патогенетичних механізмів імунних реакцій різної спрямованості і реакції запалення [17, 20].

І.Л.Дикий — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри мікробіології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

А.В.Бондаренко — канд. мед. наук, доцент кафедри інфекційних хвороб Харківського державного медичного університету

В.А.Малоштан — канд. мед. наук, доцент кафедри анестезіології Харківської медичної академії післядипломної освіти

Враховуючи вищевикладене, раціональною тактикою терапії представляється використання в комплексі з традиційним лікуванням препаратами, що мають дезінтоксикаційний та антиоксидантний ефект. У цьому світлі привертають увагу своїми біологічними властивостями препарати рослинного походження, які представляють собою комплекс речовин поліфенольного походження, які мають антимікробну, протизапальну, репаративну і антиоксидантну дію. До таких препаратів, зокрема, відноситься "Альтан".

Метою дійсного дослідження було порівняльне вивчення стану імунітету хворих на ГВГА у процесі традиційного і комплексного лікування з використанням препарату "Альтан".

Матеріали та методи

Проведене вивчення показників неспецифічної резистентності, клітинної і гуморальної ланок імунітету 30 хворих на ГВГА у віці від 17 до 39 років у динаміці традиційного симптоматичного (контрольна група) і комплексного лікування з використанням альтану (основна група) у розпал захворювання і на стадії рековалесценції.

Захворювання перебігало в типовій формі, переважно середньої важкості.

Діагноз ГВГА встановлювався на підставі анамнезу, клінічних даних, результатів лабораторного та інструментального дослідження і верифікувався визначенням маркерів вірусу гепатиту методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем виробництва "Вектор-Бест" (Новосибірськ).

Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові визначали з використанням панелі моноклональних антитіл (МКА чи CD-маркери) "Клоносект" (виробництво Російського онкологічного центру, м. Москва) методом непрямой реакції поверхневої імунофлюоресценції [9, 21]. Вивчали рівень експресії основних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові з

використанням МКА специфічностей CD3+ (зрілі Т-лімфоцити), CD4+ (Т-хелпери/індуктори) і CD8+ (Т-супресори/цитотоксичні).

Визначення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦК) у сироватці периферичної крові хворих на ГВГА проводили спектрофотометричним методом [5], заснованим на преципітації комплексів антиген-антитіло в 3,5%-ному розчині поліетиленгліколю (ПЕГ, мол. маса 6000 Д).

Концентрацію сироваткових імуноглобулінів основних класів — G, A, M визначали методом простої радіальної імунодифузії [6, 12, 14].

Фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові визначали методом завершеного фагоцитозу [4, 16, 20] з використанням умовно патогенного штаму стафілокока [4, 15].

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою пакету програм Microsoft Excel. Вірогідність розходжень визначали за t-критерієм Ст'юдента, $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати середньогрупового аналізу досліджуваних показників імунного статусу хворих з ГВГА представлені в таблиці, з якої видно, що жовтяничний період характеризувався нормальним рівнем відносного вмісту циркулюючих лімфоцитів крові, достовірним зниженням рівня експресії зрілих тимусзалежних лімфоцитів, що виявляються CD3+ антитілами ($p < 0,05$), достовірним зниженням відносної кількості CD4+ хелперів/індукторів і CD8+ супресорів/цитотоксичних ($p < 0,05$).

Таким чином, при маніфестації ГВГА спостерігався паралелізм у зміні рівня регуляторних субпопуляцій — зниження Т-хелперів супроводжувалося аналогічним процесом щодо фракції Т-супресорів. У зв'язку з цим показник імунорегуляторного індексу (ІРІ — CD4+/CD8+) не виходив за межі референтних значень фізіологічної норми і склав $1,45 \pm 0,08$ ум. од.

Такий перерозподіл концентрації Т-хелперів і Т-супресорів з

вираженим зниженням імунорегуляторного рівня клітин, які мають Т-хелперну активність, є чинником, що визначає гострий імунозапальний процес. Зменшення кількості Т-супресорів у розпал захворювання може свідчити про падіння кілерного ефекту клітинної ланки імунітету.

Отже, в період розпалу ГВГА зниження досліджуваних показників Т-клітинної ланки імунітету є характерною рисою цієї патології. Однак необхідно відзначити, що падіння рівня зрілих Т-лімфоцитів свідчить про нормальну реакцію імунної системи на інфект, у той час як відсутність такого зниження в 16,7% обстежених нами хворих свідчить про її ареактивність.

Індивідуальний аналіз показників тимусзалежної клітинної ланки імунітету виявив збільшення певних змін у залежності від тяжкості захворювання — у 13,5% при легкій формі та у 64,7% — при середньоважкій.

Визначену цінність при гострих вірусних інфекціях має оцінка вмісту імуноглобулінів основних класів, оскільки зміна їхнього співвідношення на етапі гострого запального процесу залежить від "бурхливої" відповіді на впровадження чужорідного імуноглобуліну і часто супроводжується підвищенням їх концентрації у сироватці крові за рахунок їх викиду з депо.

При надходженні хворих на ГВГА на стаціонарне лікування спостерігалось підвищення концентрації всіх трьох вивчених типів імуноглобулінів.

Підвищення IgM при цій патології в період її маніфестації відображає гострий запальний процес і захисну реакцію організму на інфекцію, а IgA — реакцію на токсичне ураження печінки.

В умовах розвитку гострого запального процесу під впливом інфекту підвищується попит на продукцію поліфункціонального імуноглобуліну G. Тобто гіперпродукція IgG у даній категорії хворих у період розпалу захворювання є відповіддю на надмірне нагромадження вірусу у вогнищі

Таблиця

Стан імунного статусу хворих на гострий вірусний гепатит А в процесі традиційної та комплексної терапії з використанням альтану (n=30)

Показник, що вивчають	Жовтяничний період (n=30)	Період рековалесценції		Референтні межі норми
		1 група (n=15)	2 група (n=15)	
Лімфоцити, %	29,6±2,4	31,8±1,8	34,5±1,3	19-40
CD3+, %	42,4±2,9	46,1±1,9	53,2±1,8*	45-75
CD4+, %	23,3±2,2	25,7±1,6	33,8±1,0****	23-48
CD8+, %	16,1±0,8	17,1±0,9	19,9±0,6****	17-25
IPI, ум. од.	1,45±0,08	1,50±0,07	1,69±0,05****	1,1-2,2
ЦІК, ум. од.	332,9±37,4	244,5±22,8	158,6±14,9****	40-80
IgM, г/л	1,52±0,2	1,4±0,08	1,18±0,09*	0,5-1,9
IgA, г/л	2,52±0,2	2,14±0,5	2,11±0,3*	1,5-4,0
IgG, г/л	15,8±0,9	14,0±1,2	10,5±1,09*	9,0-16,5
ФА, %	96,0±3,2	76,9±2,4	79,1±1,8*	72-92
ФЧ, ум. од.	4,07±0,5	3,1±0,3*	3,5±0,2*	2-5
ІЗФ, ум. од.	1,4±0,07	1,2±0,08	1,2±0,09	>1,0

Примітки:

- 1) * — достовірно по відношенню до жовтяничного періоду;
2) ** — достовірно по відношенню до хворих 1 групи.

запалення і генералізацію інфекційного початку.

Цей процес може супроводжуватися гіперконцентрацією в сироватці периферичної крові ЦІК.

Рівень ЦІК у гострий період у нашому випадку практично в 5 разів перевищив верхню межу довірчого інтервалу норми і склав 332,9±37,4 ум. од.

Надлишкове утворення ЦІК можна розцінювати як результат взаємодії патологічного вогнища запалення і захисних сил організму і, як наслідок, перепродукцію IgG, що складає основу комплексу антиген-антитіло.

Фагоцитуючі нейтрофіли крові в жовтяничний період ГВГА аналогічно групі умовно здорових людей володіли поглинальною здатністю (фагоцитарне число, ФЧ), а кількість фагоцитуючих нейтрофілів крові знаходилася на верхній границі довірчого інтервалу фізіологічної норми. Останнє може свідчити на користь компенсаторної напруги клітин макрофагально-фагоцитарної системи при гострій вірусній інфекції [18, 19].

Звичайно видужання хворого розуміється лікарем як вихід із клінічного симптомокомплексу без обліку стану імунореактивності, який до моменту видужання може ще не відновитися. Тому той факт, що імунна недостатність, поступово вгасаючи, існує у фазі рековалесценції, не вимагає додаткових доказів і спеціальної діагностики [11].

Разом з тим, зміни у функціонуванні імунної системи, викликані гострою вірусною інфекцією (незалежно від клінічного перебігу останньої), можуть бути різними, і орієнтація в їхньому характері набуває першорядної значимості для клініциста. Якщо в гострий період імунологічні дослідження не дають додаткової інформації, то у фазі рековалесценції вони є вирішальними [12, 13].

Як зазначалося вище, гострий період при ГВГА в більшості випадків закінчується видужанням, однак у частини хворих воно може бути неповним.

Розуміння ролі імунної системи при гострих вірусних інфек-

ціях дозволяє оптимізувати лікування цієї категорії хворих і особливе ведення періоду рековалесценції з метою профілактики ускладнень і забезпечення повноти видужання, тому що при даній формі гострого вірусного гепатиту може спостерігатися виникнення хронічних запальних процесів з боку зовсім іншої локалізації, зокрема, гастродуоденальної зони, і їх зв'язок з іншими збудниками як наслідок збереження імунної недостатності, викликаной гострою вірусною інфекцією [20, 23, 24].

Період рековалесценції у хворих I групи на тлі загальноприйнятого симптоматичного лікування характеризувався незначним збільшенням відносної кількості циркулюючих лімфоцитів крові і рівня зрілих Т-лімфоцитів, що несуть маркери CD3+. Середньогруповий відносний вміст Т-хелперів/індукторів (CD4+) залишався практично незмінним при рівнобіжному зростанні рівня Т-супресорів/цитотоксичних (CD8+). При цьому IPI склав 1,50±0,07 ум. од. і практично не відрізнявся від даного показника при первинному обстеженні хворих на ГВГА.

Аналіз показників гуморальної ланки імунітету в даній групі спостереження виявив тенденцію до зниження концентрації ЦІК, рівня імуноглобулінів основних класів — G, A, M.

Результати аналізу стану фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові, які відповідають за елімінацію комплексу антиген-антитіло, виявили позитивну динаміку як з боку поглинальної, так і травної функції фагоцитуючих нейтрофілів крові.

Таким чином, незважаючи на те, що використана традиційна терапія була коректною і забезпечувала зворотний розвиток усього комплексу клінічних симптомів, у більшості хворих вона не була оптимальною з погляду корекції стану імунокомпетентної сфери.

Використання альтану в комплексному лікуванні хворих на ГВГА (2 група) виявило поліпшення показників Т-клітинної лан-

ки імунітету, що виражалося в достовірному збільшенні вмісту CD3+ лімфоцитів і CD4+ клітин, у той час як відносна кількість Т-супресорів не відрізнялася від такої в групі порівняння. Показник ІРІ при цьому збільшився в 1,1 рази.

До найбільш характерних змін у показниках імунного статусу

після комплексного лікування хворих на ГВГА з використанням альтану варто віднести достовірне зниження рівня ЦК і нормалізацію фагоцитарної функції нейтрофілів периферичної крові.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що проведеного комплексного лікування

з включенням у традиційну терапію хворих на ГВГА препарату "Альтан" робить ефективною дію у відношенні імунного гомеостазу і його можна застосовувати як засіб додаткового впливу для досягнення повноти видужання і корекції змінених функцій організму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов М.Т., Калюжин О.В., Нелюбов А.В. // *Terra medica*. — 2001. — №2. — С. 3-5.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. *Адапционные реакции и резистентность организма*. — Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1990. — 223 с.
3. Колесников А.П., Хабаров А.С., Козлов В.А. // *Тер. архив*. — 2001. — №4. — С. 55-59.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. *Иммунограмма в клинической практике*. — М.: Наука, 1990. — 224 с.
5. *Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справ. "Медицинские лабораторные технологии"* / Под ред. проф. А.И.Карпищенко. — С.-Пб: Интермедика, 1999. — Т. 2. — С. 307-308.
6. Михайленко А.А., Покровский В.И. // *Тер. архив*. — 1998. — №11. — С. 5-9.
7. Родина Д.В., Савченко А.А., Цуканов В.В., Аكوпова Ю.С. // *Мед. иммунол.* — 2002. — Т. 4, №2. — С. 253-254.
8. Соринсон С.Н. *Вирусные гепатиты*. — 2-е изд. — С.-Пб, 1998. — 234 с.
9. Тоголян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н. и др. // *Клин. лаб. диагностика*. — 2001. — №8. — С. 38-45.
10. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // *Иммунол.* — 1999. — №1. — С. 14-17.
11. Ширинский В.С. *Вторичные иммунодефициты — проблемы диагностики и лечения*. — Новосибирск, 1997. — 189 с.
12. Collins M.D. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69. — P. 1052s-1057s.
13. Galland L., Barrie S. // *Health World Online (digestive system)*. — 2003. — Vol. 10. — P. 1-12.
14. Galperin G., Gershwin M. // *JAMA*. — 1997. — Vol. 278, №22. — P. 1946-1955.
15. Gupta H.L., Garg M.K. // *J. Assoc. Physicians India*. — 1994. — Vol. 42, №2. — P. 118-119.
16. Hartung T., Sauer A., Hermann C. // *Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32, №222. — P. 98-99.
17. *International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis* // *J. of Hepatol.* — 1999. — №31. — P. 929-938.
18. Isolauri E., Sutas Y., Kankaanpaa P. et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73, Suppl. 2. — P. 444s-450s.
19. Kailasapathy K., Chin J. // *Immunol. Cell. Biol.* — 2000. — Vol. 78, №1. — P. 80-88.
20. Mancini G., Carbonare A.O., Haremans J.F. // *Immunochemistry*. — 1965. — Vol. 2. — P. 235-238.
21. Muller J., Clauson K. // *Am. J. Man Care*. — 1997. — Vol. 3. — P. 1753-1770.
22. Schroff K., Meslin K., Cebra J. // *Infect. Immun.* — 1995. — Vol. 63. — P. 3904-3913.
23. Viberg U., Ekstrom G., Fredlund K. et al. // *Int. J. Food Sci. Nutr.* — 1997. — №48 (1). — P. 57-66.
24. Wasserman W.W., Fahl W.E. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1997. — №94. — P. 5363-5366.
25. Whiteside T., Herberman R. // *Clin. immunotherapy*. — 1994. — Vol. 1. — P. 56-66.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-67.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 16.02.2005 р.