

УДК 615.37:615.065:616-001.17-059

## Результати імунологічного дослідження ефективності вітчизняного імуномодулятора ліастену в комплексному лікуванні хворих з опіками

В.І. НАГАЙЧУК, С.В. ЗАЙКОВ, А.М. ПОВОРОЗНИК, Л.І. МОСКАЛЬОВА

Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

### RESULTS OF IMMUNOLOGICAL STUDY OF EFFICIENCY OF THE DOMESTIC IMMUNOMODULATOR LIASTEN IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH BURNS

V.I. NAHAYCHUK, S.V. ZAYKOV, A.M. POVOROZNYK, L.I. MOSKALYOVA

Vinnytsia National Medical University by M.I. Pyrohov

У роботі наведено результати імунологічного дослідження ефективності вітчизняного імуномодулятора ліастену в комплексному лікуванні хворих із тяжкими опіками. Позитивний ефект використання ліастену реалізується за рахунок стимуляції клітинної і гуморальної ланок імунітету та тенденції до нормалізації природної резистентності організму.

The results of immunological study of efficiency of the domestic immunomodulator liasten in complex treatment of patients with severe burns are presented in the work. The positive effect of liasten use is achieved due to stimulation of cell and humoral components of immune system and tendency to normalization of natural resistance of the organism.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Лікування тяжко обпечених хворих було і залишається складною проблемою в комбустіології. Термічна травма викликає значні функціональні розлади імунної системи і проводить до формування вторинної імунологічної недостатності, що посилює тяжкість загального стану хворого [9].

Інтоксикація, яка притаманна опіковій хворобі, обумовлює багато патологічних змін в усіх системах організму потерпілих, включаючи й імунну – одну із основних природних систем детоксикації [2].

Визначено, що опікова хвороба уже в ранні терміни приводить до глибоких змін всіх ланок імунної системи організму – системи, яка забезпечує якісну стабільність внутрішнього середовища [6].

До факторів, які викликають імунодефіцитний стан з раннім та тривалим пригніченням неспецифічного захисту та імунної реактивності при опіковій хворобі, відносять токсини тканинного походження, мікроорганізми та їх токсини, продукти розпаду, які можуть мати антигенні властивості і, як наслідок, ініціювати розвиток імунної недостатності [3, 4].

Для відновлення діяльності імунної системи на організм, порушеної внаслідок дії термічного чи іншого травматичного агента, використовують активну і пасивну імунотерапію, трансплантацію імунокомпетентних клітин, а також імуномодулятори [1, 8].

Якщо класичні методи специфічної імунотерапії спрямовані безпосередньо на лікування інфекції, то методи імунокорекції передбачають вплив на патологічно змінену імунну систему з метою її стимуляції чи пригнічення [7]. Серед таких імунокоригувальних засобів особливий інтерес становлять активні речовини, виділені із тимуса (тималін, тимозин, тимін, Т-активін), кісткового мозку (мієлогід). Для лікування імунодепресії використовують речовини, які мають імуностимулювальну дію. До них слід віднести полісахариди грамнегативних бактерій і дріжджі, препарати нуклеїнових кислот, інтерферон, гормональні засоби і т. ін. [5].

Розвиток імунодепресії при опіковій хворобі визначає актуальність вивчення можливостей використання імуномодуляторів у комплексному лікуванні тяжко обпечених хворих.

Пошук та ідентифікація активного компонента, відповідального за стимуляцію імунітету, поклали початок фундаментальним дослідженням, які привели до відкриття нового класу імуномодуляторів – мурамідпептидів, глікопептидів клітинної стінки молочнокислих бактерій. Мінімальною структурою, яка практично повністю відтворює імуностимулювальний ефект мікобактерій, виявився N-ацетил-L-аланін-D-ізоглутамін (мураміддипептид – МДП), відкритий французьким дослідником Е. Ледерером. При вивченні протипухлинного препарату “Бластолізин”, який

є гідролізатом клітинної стінки *Lactobacillus*, в Державному науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів був виділений інший активний компонент N-ацетилглюкозамініл-N-ацетил-мураміл-L-аланіл-D-глюкозамініл-L-аспараніл (ГАМПП). Його структура відрізняється від МДП наявністю N-ацетилглюкозаміну, приєднаного до N-ацетил-муранової кислоти. ГАМПП являє собою загальний, що повторюється, фрагмент пептидоглікану клітинної стінки молочнокислих бактерій. Препарат отримав фармакопейну назву "Ліастен".

**Мета роботи:** вивчення ланок імунітету шляхом використання вітчизняного імуномодулятора ліастену в комплексному лікуванні тяжких опікових хворих.

**Матеріали і методи.** Дослідження виконано на базі опікового відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова. Нами проаналізовані результати лікування 48 хворих із термічною травмою, ПТУ яких складав від 30 до 60 од. Основну групу склали 27 хворих, у яких в загальноприйняте лікування опікової хвороби був включений вітчизняний імуномодулятор ліастен. Він призначався з третьої доби в дозі 2 мг внутрішньом'язово один раз на три доби. Курсова доза – 10 мг. Контрольну групу із 21 хворого склали аналогічні за тяжкістю травми обпечені, лікування яких проводили без імунокорекції.

Вік хворих – від 20 до 68 років. Чоловіків було 29, жінок – 19. В першу добу після травми госпіталізовано 12 (25%) обпечених, на другу добу 29 (60,4%), на третю – 7 (16,6%).

Статистично досліджувані групи хворих були ідентичні за статтю, віком, тяжкістю ураження.

Клінічний ефект застосування імуномодулятора "Ліастен" оцінювали за допомогою імунограм, які проводили на 3-14-21 добу з моменту травми.

Дослідження імунітету проводили по ланках. Для оцінки клітинної ланки імунітету вивчалися параметри кількості лімфоцитів та їх популяцій – E-РОК, EAC-РОК лімфоцитів, склад T-хелперів та T-супресорів, а також співвідношення T-хелперів / T-супресорів.

Для вивчення стану гуморальної ланки імунітету визначали кількість імуноглобулінів класу IgA, IgM, IgG в сироватці потерпілих за Mancini et al. з моноспецифічними антисироватками проти імуноглобулінів людини, виготовлених у НДІ епідеміології і мікробіології (Нижній Новгород). Використовували бакто-агарфірми "Difco" (США).

Для оцінки природної резистентності організму вивчали ряд показників – титр комплементу, фагоцитарну активність лейкоцитів. Активність комплементу визначали по 50% гемолізу еритроцитів за методом Кебота, 1968. Фагоцитарна активність лейкоцитів та фагоцитарне число вивчали загальноприйнятим методом.

Як нормативні показники імунограми були взяті показники здорових представників популяції населення Вінницької області [8].

### Результати досліджень та їх обговорення.

При вивченні показників клітинного імунітету було встановлено підвищення абсолютної кількості лейкоцитів (вище верхньої межі норми) на третю добу як в основній, так і в контрольній групах на 13,8-12,5%, з одномоментним зменшенням абсолютної кількості лімфоцитів нижче нижньої межі норми на 31,3-27,5% (табл. 1). На 21 добу абсолютна кількість лейкоцитів в основній групі в межах норми, в контрольній групі на 20,0% була вищою верхньої межі норми. Абсолютна кількість лімфоцитів на 21 добу перейшла в зону норми і складала  $1,45 \pm 0,15$  проти  $0,78 \pm 0,13$  в контрольній групі,  $P < 0,01$ . На 21 добу відсоток лімфоцитів збільшився до норми в обох групах. Разом з тим, в основній групі відсоток лімфоцитів був достовірно вищим порівняно з контрольною групою ( $28,1 \pm 2,3$  проти  $19,8 \pm 2,1$ ,  $P < 0,05$ ). T-лімфоцити як в абсолютних цифрах, так і у відсотках на третю добу після травми були нижчими від нижньої межі норми, відповідно, на 31,7 та 9,25%. T-лімфоцити абсолютні в основній групі повертались в зону норми уже на 14 добу і продовжували зростати до 21 доби ( $0,67 \pm 0,12$  до  $0,93 \pm 0,15$ ,  $P < 0,05$  порівняно з контрольною групою). В контрольній групі вони були нижчими від нижньої межі норми як на 14 ( $0,46 \pm 0,11$ ), так і на 21 добу ( $0,45 \pm 0,13$ ). У відсотковому значенні T-лімфоцити повертались на 14 та 21 добу до нижньої межі норми як в основній ( $43,0 \pm 7,2$  і  $49,4 \pm 8,1$ ), так і в контрольній ( $41,3 \pm 8,1$  і  $44,2 \pm 8,5$ ) групах,  $P < 0,05$ .

B-лімфоцити в обох групах на 3-тю добу були в межах норми. Разом з тим, в основній групі на 14 добу B-лімфоцити були вищими від верхньої межі норми ( $0,55 \pm 0,12$ ) і повернулись до верхньої межі норми тільки на 21 добу ( $0,50 \pm 0,13$ ),  $P < 0,05$ . В контрольній групі B-лімфоцити повільно наростали до верхньої межі норми протягом 3-х тижнів ( $0,37 \pm 0,10$ ;  $0,38 \pm 0,11$ ;  $0,49 \pm 0,14$ ). У відсотковому відношенні B-лімфоцити як в основній, так і в контрольній групах були вищими від верхньої межі норми ( $37,3 \pm 6,7$  і  $36,9 \pm 5,8$ ). Причому в основній групі B-лімфоцити (%) на 21 добу повернулись до верхньої межі норми ( $27,6 \pm 4,9$ ), тоді як у контрольній групі вони були вищими від верхньої межі норми як на 14 ( $38,4 \pm 7,1$ ), так і на 21 добу ( $35,2 \pm 4,7$ ),  $P < 0,5$ . Більш високий рівень B-лімфоцитів в основній групі свідчив про стимуляцію B-ланки імунітету та здатності організму хворих з опіковою хворобою до утворення антитіл та підвищення їх титрів проти стафілококової, синьогнійної, протейної та іншої інфекції. T-хелпери абсолютні на 3 добу були значно нижчими від нижньої межі норми як в основній ( $0,12 \pm 0,03$ ) групі,

Таблиця 1. Вплив ліастину на клітинні показники імунітету

Нормативні показники	Основна група (n = 27)			Контрольна група (n = 21)		
	3-тя доба	14-та доба	21-ша доба	3-тя доба	14-та доба	21-ша доба
Абс. кільк. лейкоц. (4,0-8,0 · 10 <sup>9</sup> /л)	9,1±0,5	9,2±1,2	8,7±1,4	9,0±0,9	10,8±1,4	9,6±1,3
Абс. кільк. лімфоц. (0,8-3,6 · 10 <sup>9</sup> /л)	0,55±0,11	0,65±0,1	1,45±0,15**	0,58±0,10	0,61±0,11	0,78±0,13
% лімфоц. (18-38)	14,6±1,6	17,3±2,6	28,1±2,3*	16,2±1,8	10,4±2,5	19,8±2,1
% нейтр. (47-72)	75,6±5,8	75,3±6,0	66,4±6,1	70,8±6,2	83,2±6,8	72,6±7,0
нейтр./лімфоц. (1,2-4)	5,2±0,6	4,4±0,6	2,4±0,4***	4,4±0,8	8,1±0,5	3,7±0,6
T-лімфоц. абс. (0,6-1,6)	0,41±0,11	0,67±0,12	0,93±0,15*	0,38±0,09	0,46±0,11	0,45±0,13
T-лімфоц., % (40-60)	36,3±8,2	43,0±7,2	49,4±8,1	37,0±6,8	41,3±8,1	44,2±8,5
T-активні, %	26,3±5,2	27,0±6,0	23,2±5,7	21,4±4,6	26,4±5,7	26,8±6,1
B-лімфоц. абс. (0,2-0,5)	0,42±0,11	0,55±0,12	0,50±0,13	0,37±0,10	0,38±0,11	0,49±0,14
B-лімфоц., % (15-30)	37,3±6,7	33,2±5,9	27,6±4,9	36,9±5,8	38,4±7,1	35,2±4,7
T-хелпери абс. (0,3-0,7)	0,12±0,03	0,27±0,03	0,42±0,01***	0,17±0,04	0,19±0,04	0,27±0,02
T-хелпери, % (30-40)	27,3±2,5	30,8±1,9	39,1±4,1*	22,4±2,1	25,6±2,0	31,3±2,5
T-супрес. абс. (0,2-0,4)	0,17±0,03	0,21±0,05	0,22±0,07	0,12±0,04	0,15±0,05	0,29±0,06
T-супрес., % (15-20)	18,8±2,9	21,4±3,1	17,4±2,1	19,0±3,6	20,9±3,4	19,2±2,6
T <sub>H</sub> /T <sub>C</sub> (1,2-3,0)	1,4±0,2	1,4±0,2	2,2±0,25	1,2±0,18	1,2±0,15	1,6±0,2
T <sub>H</sub> /T <sub>C</sub> %	10,1±1,4	16,5±2,1	7,5±0,9	8,4±2,1	20,3±3,4	11,8±3,6

Примітка. Достовірна різниця порівняно з контрольною групою (\* P<0,05); (\*\* P<0,01); (\*\*\*) P<0,001).

так і в контрольній (0,17±0,04) групі. Т-хелпери абсолютні в основній групі наростали і на 14-21 добу повернулись в зону норми (30,8±1,9 і 39,1±4,1, P<0,001). В контрольній групі Т-хелпери абсолютні повернулись в зону норми тільки на 21 добу, проте вони були значно нижчими, порівняно з основною групою (0,27±0,02 проти 0,42±0,02, P<0,001). У відсотковому відношенні Т-хелпери основної групи досягли нижньої межі норми на 14 добу (30,8±1,9) і верхньої межі зони норми на 21 добу (39,1±2,1, P<0,05). У контрольній групі Т-хелпери (%) досягли нижньої межі норми (31,3±2,5) тільки на 21 добу. В абсолютних одиницях Т-супресори на 3 добу були меншими нижньої межі норми як в основній (0,17±0,03), так і в контрольній (0,12±0,04) групах. У основній групі Т-супресори абсолютні досягли зони норми на 14 добу (0,21±0,05) і продовжували зростати до 21 доби (0,29±0,07). В контрольній групі Т-супресори абсолютні повернулись в зону норми тільки на 21 добу (0,22±0,06). У відсотковому відношенні Т-супресори як в основній, так і в контрольній групах перебували в зоні норми з 14 доби. Співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів хелперів до суп-

ресорів як в основній, так і в контрольній групах перебувало в межах норми, що свідчило про адекватну інфузійно-трансфузійну терапію та відсутність ознак автосенсибілізації. Як в основній, так і в контрольній групах пік T<sub>H</sub> (%) лімфоцитів припадає на 14 добу, що свідчить про раннє підвищення репаративної регенерації після видалення некротичних тканин в періоді шоку та закриття післяопераційних ран ксенодермотрансплантатами.

При вивченні гуморальних показників імунітету у хворих на опікову хворобу було встановлено, що IgA як в основній, так і в контрольній групах був у межах норми (табл. 2). В обох групах під час лікування він зростав і на 21 добу перевищував верхню межу норми (2,06±0,28 і 2,25±0,37), що свідчило про відновлення слизових оболонок, їх функцій, зокрема синтезу і секреції IgA, який, як відомо, бере участь в активації комплементу.

На 3 добу після травми IgM в основній і контрольній групах був у нормі. На 14 добу як в основній, так і в контрольній групах він збільшився вище верхньої межі норми і, відповідно, складав 1,62±0,48 і

1,64±0,39. На 21 добу він в обох групах перебував на рівні верхньої межі норми. Динаміка IgM в основній групі повністю корелювала з динамікою В-лімфоцитів, а їх кількість в основній групі на 14 добу вище верхньої межі норми та на рівні верхньої межі норми на 21 добу свідчила про існування адаптаційних резервів імунної системи, зокрема кісткового мозку. На 3 добу IgG був на рівні нижньої межі норми. Під впливом лікування на 14 добу IgG в основній групі зріс із 7,6±1,13 до 10,7±1,52, в контрольній групі з 7,81±1,98 до 10,3±1,82. На 21 добу IgG в основній групі наблизився до верхньої межі норми і складав 11,38±1,64 проти 9,78±1,72. Більш висока концентрація IgG в основній

групі в межах норми свідчить про ефективний захист від інфекційних ускладнень та сприятливий наслідок травми.

Накопичення циркулюючих імунних комплексів (ЦК) на 21 добу в контрольній групі вище верхньої межі норми свідчить про недостатню функцію природних систем елімінації, поглиблення тяжкості стану хворого та можливий розвиток септичних ускладнень.

Аналіз показників природної резистентності показав, що на 3-тю добу фагоцитарна активність лейкоцитів (ФАЛ) була на 26,1% вищою від верхньої межі норми в основній групі та на 35,1% в контрольній групі (табл. 3).

Таблиця 2. Вплив ліастану на гуморальні показники імунітету

Нормативні показники	Основна група (n = 27)			Контрольна група (n = 21)		
	3-тя доба	14-та доба	21-ша доба	3-тя доба	14-та доба	21-ша доба
ГА (1,4-2,0)	1,96±0,31	2,04±0,51	2,06±0,28	1,76±0,31	1,95±0,42	2,25±0,37
ІГМ (0,6-1,5)	1,36±0,18	1,62±0,48	1,50±0,32	1,24±0,14	1,64±0,39	1,52±0,41
ІГГ (8-12)	7,6±1,13	10,7±1,52	11,38±1,64	7,81±1,98	10,3±1,82	9,78±1,72
ЦК (до 50)	39,2±4,1	39,1±5,1	50,5±6,4	31,8±3,6	38,3±4,8	62,8±5,7

Таблиця 3. Вплив ліастану на показники природної резистентності

Нормативні показники	Основна група (n = 27)			Контрольна група (n = 21)		
	3-тя доба	14-та доба	21-ша доба	3-тя доба	14-та доба	21-ша доба
ФАЛ (50-70)	88,3±6,4	78,0±10,2	78,4±11,7	94,6±5,7	85,6±11,4	90,7±9,3
Число (3-9)	8,65±1,4	8,7±1,8	8,4±1,9	7,8±1,9	9,7±1,7	9,2±2,0
Титр комплементу (0,02-0,08)	0,121±0,019	0,110±0,011	0,106±0,009*	0,140±0,012	0,123±0,015	0,138±0,010

Примітка. Достовірна різниця (P<0,05) порівняно з контрольною групою.

На 14-21 добу показник ФАЛ в основній групі стабілізувався і був на рівні 78,4±11,7, що на 12,0% вище верхньої межі норми. В контрольній групі цей показник на 21 добу був на 29,5% вищий від верхньої межі норми. Фагоцитарне число в основній групі протягом дослідження було на рівні верхньої межі норми і в середньому становило 8,6±1,7 при нормі 3-9. В контрольній групі на 14-21 добу фагоцитарне число було вищим від верхньої зони норми і становило, відповідно, 9,7±1,7 і 9,2±2,0, P>0,05 порівняно з основною групою. Збільшення кількості фагоцитуючих лейкоцитів та фагоцитуючого числа в контрольній групі приводить до перевищення функціональних можливостей фагоцитів, що супроводжується розвитком внутрішньоклітинної патології з подальшим розвитком незавершеного фагоцитозу. Титр комплементу в обох групах був нижчий від нижньої межі зони норми і складав 0,121±0,019 в основній групі і 0,140±0,012 в контрольній групі при нормативному показнику 0,02-0,08. В основній групі титр комплементу повільно зростав і на 21 добу складав

0,106±0,009. В контрольній групі на 21 добу він практично залишився на тому ж рівні – 0,138±0,010. Незважаючи на те, що титр комплементу на 21 добу залишався нижчим від нижньої межі норми в основній групі, він був достовірно (P<0,05) вищим порівняно з контрольною групою. Досить низький титр комплементу в тяжко обпечених блокує активність антитіл і тим самим різко знижує природну резистентність макроорганізму.

**Висновки.** 1. Термічна травма викликає значні функціональні розлади імунної системи і приводить до формування вторинної імунологічної недостатності.

2. Проведені дослідження клітинного і гуморального імунітету, природної резистентності організму обґрунтовують доцільність використання імуномодуляторів, зокрема ліастану в комплексному лікуванні опікової хвороби.

3. Позитивний ефект використання ліастану в комплексному лікуванні опікової хвороби реалізується за рахунок стимуляції клітинної і гуморальної ланок імун-

ітету та тенденції до нормалізації природної резистентності організму. Так, до кінця третього тижня нормалізується абсолютна кількість лейкоцитів, достовірно зростає на 46,2% абсолютна кількість лімфоцитів та їх популяцій – Т-лімфоцитів на 51,6%, Т-хелперів на 35,7% при зниженні Т-супресорів на 24,1%. Спостер-

ігається нормалізація показників імуноглобулінів А і М, збільшення в межах норми на 14,1% імуноглобуліну G, зменшення на 19,6% циркулюючих імунних комплексів при тенденції до нормалізації фагоцитарної активності лейкоцитів та достовірному ( $P < 0,05$ ) збільшенні титру комплекменту в основній групі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. Клінічна імунологія та алергологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 372 с.
2. Баленко А.А. Состояние клеточных механизмов природной резистентности у тяжелообожженных и возможность их коррекции немедикаментозными методами дополнительной детоксикации // Врачебная практика. – 1999. – №6. – С. 44-49.
3. Долгушин И.И., Эберг Л.Я., Лифшиц Р.И. Имунология травмы. – Свердловск: Изд-во Урал. ун-та, 1989. – 188 с.
4. Йегер Л. Клиническая иммунология и алергология. – М.: Медицина, 1990. – 527 с.
5. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляция иммунитета. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
6. Ожоговая интоксикация / Г.П. Козинец, С.В. Слесаренко, А.П. Радзиховский и др. – К.: Феникс, 2004. – 272 с.
7. Петров Г.В. Имунология. – М.: Медицина, 1987. – 415 с.
8. Пухлик Б.М. Руководство по практической иммунодиагностике и иммунотерапии. – Винница: Имунологический центр, 1992. – 118 с.
9. Романова Е.Н., Малезик Л.П., Шаповалов К.Г. Имунокорректирующая терапия эпителиом при ожоговой болезни // Сборн. науч. тр. I съезда комбустиологов России. – М.: Ин-т хир. им. А.В. Вишневского РАМН, 2005. – С. 83.