

го лечения происходило достоверное увеличение количества тромбоцитов. Послеоперационная летальность составила 16,3%.

**Ключевые слова:** цирроз печени, гиперспленизм, спленэктомия, эмболизация селезеночной артерии.

#### Резюме

**Гречихін Г.В.** Оцінка показників імунорезистентності при виборі методу хірургічного лікування гіперспленизму у хворих на цироз печінки.

У статті визначено показання до вибору різних методів хірургічного лікування гіперспленизму у хворих на цироз печінки з урахуванням оцінки показників імунорезистентності і виявлення органоспецифічних антитіл до паренхіматозних органів. На прикладі результатів лікування 43 хворих показана ефективність такого лікувально-діагностичного алгоритму. У всіх хворих після проведеного лікування відбувалося достовірне збільшення кількості тромбоцитів. Післяопераційна летальність складала 16,3%.

**Ключові слова:** цироз печінки, гіперспленизм, спленектомія, емболізація селезінкової артерії.

#### Summary

**Grechikhin G.V.** Assessment of immunoresistance when choosing a method of surgical treatment of hypersplenism in patients with liver cirrhosis.

The indications for the choice of different methods of hypersplenism surgical treatment in patients with liver cirrhosis based on an assessment of indicators and identification of organ immunoresistance antibodies to parenchymal organs are in this article. The effectiveness of such diagnostic and treatment algorithm is shown on the treatment results of 43 patients. Significantly increased platelet counts after treatment is occurred in all patients. Postoperative mortality was 16.3%.

**Key words:** liver cirrhosis, hypersplenism, splenectomy, splenic artery embolization.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. В.І.Бондарев  
д.мед.н., проф. І.В.Лоскутова

УДК 612.017.63: 615.322.61.57.014

### ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕПАРАТУ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ МАНАКСУ ПРИ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ПІДВИЩЕНОЇ СТОМЛЮВАНОСТІ: ВПЛИВ НА ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ

**Г.М. Драннік, В.М. Фролов, М.О.Пересадін**  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця  
(Київ)

Луганський державний медичний університет  
Відділ екологічної генетики і імунології Українського  
наукового центру медичної генетики АМН України

#### Вступ

Виходячи з можливого несприятливого впливу на організм людини як психоемоційних факторів, так і забруднення довкілля, ксенобіотиками та радіонуклідами в 1989 році, тобто через 3 роки після Чорнобильської катастрофи, було проведено комплексне клініко-імунологічне обстеження 1030 осіб, які вважалися практично здоровими, та постійно мешкали протягом останніх трьох років з моменту початку аварії на ЧАЕС у м. Києві та у Київській області [3]. При аналізі отриманих результатів в клінічному плані було встановлено суттєве збільшення в досліджених осіб частоти виникнення гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), рецидивів герпесу, загострення хронічної фонової патології ЛОР-органів, зокрема хронічного тонзиліту, синуситів, а також хронічних неспецифічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів та випадків серцево-судинної патології у вигляді нейроциркуляторної дистонії (НЦД) або гіпертонічної хвороби [4, 21].

Узагальнення отриманих даних при проведенні вказаного клініко-імунологічного дослідження дозволило встановити, що в 70% випадків в обстежених (так званих практично здорових осіб) був виявлений симптомокомплекс, який виник в більшості

цих пацієнтів через 2-3 роки після аварії на ЧАЕС, та який отримав назву синдрому підвищеної стомлюваності (СПС) [5, 18, 21]. У клінічному відношенні цей вперше виявлений симптомокомплекс характеризується, поперед усього, наявністю підвищеної стомлюваності та, внаслідок цього, зниженням як фізичної, так і, особливо, розумової працездатності, сонливості в денний час та порушеннями нічного сну, апатією, немотивованим почуттям тривоги, погіршенням пам'яті, особливо на поточні події, субфебрилітетом, що періодично виникає, частіше у другій половині доби, наявністю почуття болю у горлі та його заложеності, досить частим виникненням випадків рецидивів герпетичної інфекції, повторних ангін та ГРВІ, а також загострень хронічної патології ЛОР-органів та часто-наявністю ознак НЦД [4, 11, 19].

При проведенні індивідуального аналізу імунограм досліджених осіб було встановлено наявність у 35% обстежених з СПС вірогідного зниження функціональної активності НК-клітин та дисбалансу показників клітинної ланки імунітету [3]. В цілому у хворих на СПС відмічено наявність Т-лімфопенії, чітко виражений дисбаланс основних субпопуляцій Т-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів, тобто CD4+-клітин та Т-супресорів/кілерів, а саме CD8+-лімфоцитів), внаслідок чого імунорегуляторний індекс CD4/CD8 змінювався різноспрямовано [18, 21]. Дійсно, у частини обстежених з СПС відмічено більш виражене зниження кількості циркулюючих CD4+-клітин та зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8, в той час як у другій частині досліджених дисбаланс показників клітинної ланки імунітету характеризувався переважним зниженням кількості Т-супресорів/кілерів (CD8+) та водночас активацією В-клітинної ланки імунної відповіді [3]. У частини хворих на СПС було також виявлено підвищення спонтанної активності моноцитів/макрофагів по НСТ-тесту та збільшення продукції IL-1; підвищення метаболічної активності моноцитів встановлено у 40% обстежених та її зниження - у 20% [3, 18].

При зіставленні клінічної картини СПС та даних імунологічного обстеження пацієнтів з даним синдромом було виділено три стадії СПС: I-стадія компенсації, II-стадія субкомпенсації та III-стадія декомпенсації [3, 18]. Встановлено, що в стадії

компенсації клінічно маніфестні ознаки патології практично відсутні, у частини пацієнтів може відмічатися лише помірно виражена симптоматика астеничного регістру; на імунограмах в динаміці вивчення імунологічних показників відмічаються ознаки значної амплітуди коливань значень імунологічних тестів, частіше у вигляді Т-лімфопенії та дисбалансу хелперно/супресорного співвідношення (Th/Ts) з одночасною активацією фагоцитарних реакцій нейтрофілоцитів та різноспрямованими зсувами з боку фагоцитарних показників моноцитів/макрофагів, частіше з ознаками активації показників макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) [19].

При субкомпенсованій стадії СПС в клінічному плані відмічається суттєве збільшення частоти виявлення повторних епізодів ГРВІ протягом календарного року спостереження, часто виявляється загострення хронічних запальних процесів у ЛОР-органах (хронічний тонзиліт, гайморит, фарингіт, тощо), вже чітко виражена підвищена стомленість та зниження загальної працездатності, при ретельному клінічному обстеженні виявляється симптоматика астеничного або астено-невротичного регістрів [3, 5]. В імунологічному плані стадія субкомпенсації СПС характеризується вираженим дисбалансом імунологічних показників, причому на імунограмах реєструється зниження як їхньої кількості, так і функціональної активності, ознаки регуляторного дисбалансу [4, 18]. Типовим для стадії субкомпенсації СПС в імунологічному плані можна вважати активацію продукції прозапальних цитокінів (ЦК) - IL-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ , IL-2, IL-6 поряд з Т-лімфопенією та дисбалансом хелперно-супресорного співвідношення, (Th/Ts) зниження показника РБТЛ з ФГА та різноспрямовані зсуви з боку активності показників МФС [8].

У III стадії СПС обов'язково реєструється чітко обкреслена нозологічна патологія у вигляді бактеріальних та вірусних інфекцій в тому числі хронічних і рецидивуючих, а також аутоімунні хвороби та (або) онкологічні захворювання, з приводу чого пацієнт, як правило, одержує лікування у "профільного" фахівця, згідно характеру такої діагностованої патології - пульмонолога, онколога, дерматолога, інфекціоніста, хірурга, уролога та інш. [3, 19]. На жаль, при цьому часто не враховують як клінічні, так

і, особливо, імунологічні прояви СПС, відносячи їх цілком на рахунок виявленої у хворих соматичної патології. Це, поза сумнівом, знижує ефективність лікування, що проводиться, та, особливо, медичної реабілітації таких хворих [21]. В клінічному плані III стадія СПС характеризується загальною слабкістю, нездужанням, постійним почуттям стомленості, різким зниженням працездатності, дифузним головним болем, надмірною дратівливістю, емоційною лабільністю, порушеннями сну в нічний час та підвищеною сонливістю в день, першінням у горлі. Як для інших стадій СПС, дуже характерним є збільшення та чутливість або наявність болізності при пальпації задньощійних лімфатичних вузлів (позитивний симптом Дранніка-Фролова), що пов'язано з активацією хронічної персистуючої вірусної інфекції [3, 19]. Для хворих з III стадією СПС та значної частини пацієнтів зі II стадією даного синдрому характерно наявність вираженої блідості шкіри, похудання, появи темних кругів навколо очей та загальний нездоровий вигляд обличчя [21]. При імунологічному обстеженні хворих з III стадією СПС відмічаються виражені зсуви з боку імунних показників у вигляді депресії T- та (або) B-системи імунітета: значний ступень T-лімфопенії, дисбаланс хелперно/супресорного співвідношення, пригнічення показників МФС, активація аутоімунних реакцій та інш. [3, 11].

Виходячи з істотної ролі імунних розладів в патогенезі СПС, за останні 15-20 років нами розроблені раціональні підходи до імунокорекції та імунореабілітації хворих з даним симптомокомплексом [9]. Оскільки для хворих з наявністю II та III стадії СПС вельми характерним є розвиток різноманітних алергічних реакцій, в тому числі медикаментозної алергії [3, 18, 19] нашу увагу привернула можливість використання з метою корекції імунних порушень у хворих на СПС препаратів рослинного походження, вважаючи низьку токсичність фітозасобів та можливість тривалого призначення вказаних препаратів та їхніх комбінацій, оскільки вони практично не викликають небажаних побічних ефектів, в тому числі алергічного характеру та не сприяють активації аутоімунних реакцій [25].

В цьому плані для корекції імунодефіцитних станів у хворих з СПС застосування сучасний імуноактивний препарат манакс [1].

Манакс - це препарат, який містить ліофілізований екстракт з кори тропічної ліани *Uncaria tomentosa* (котячий кіготь), що росте в дощових лісах басейну Амазонки та протягом багатьох століть використовується в народній медицині місцевих індіанців [1, 4]. У результаті наукових досліджень, до теперішнього часу встановлений широкий спектр фармакологічної дії манаксу - імуномодуючої, протиалергічної, протизапальної, детоксикуючої, адаптогенної і загальнозміцнюючої [6]. Раніше нами вже повідомлялося про високу ефективність манаксу як засобу імунореабілітації хворих із синдромами хронічної втоми і підвищеної стомлюваності [7]. Встановлено позитивний вплив манаксу на функціональний стан МФС при різноманітній хронічній патології, в тому числі на тлі синдрому хронічної втоми [2, 15]. Крім того, внаслідок широкого спектру фармакологічної дії манаксу документовано позитивний вплив цього препарату рослинного походження на стан системи антиоксидантного захисту, зокрема у хворих з хронічною патологією шлунково-кишкового тракту та наявністю СПС [12]. Виявлені антимутогенні властивості препаратів з *Uncaria tomentosa* та їхній позитивний вплив на фагоцитарні реакції [23, 24]. Внаслідок цих досліджень було констатовано, що манакс є універсальним засобом імунореабілітації, використання якого доцільно у клінічній практиці [3, 6, 7, 20]. В регуляції імунних реакцій значна увага надається саме показникам клітинної ланки імунітету [16, 22]. Однак, до теперішнього часу залишаються практично невідомими конкретні механізми впливу манаксу на клітинну ланку імунітету. Тому доцільним є подальше дослідження особливостей лікувально-реабілітаційної дії і конкретних механізмів фармакологічної активності манаксу при СПС, насамперед вплив даного препарату на показники клітинної ланки імунітету хворих з даним синдромом.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалася відповідно з сумісним комплексом планом НДР та імунологічного профілю національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми "Синдроми хронічної втоми і підвищеної стомлюваності в умовах великого промислового регіону: епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування і профілактика" (№ держреєстрації 0102U003362).

**Метою** роботи був аналіз впливу препарату рослинного походження манаксу на клітинну ланку імунітету при проведенні імунореабілітації хворих із СПС.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Під спостереженням знаходилося 122 хворих з діагнозом СПС, встановленим на основі загальноприйнятих критеріїв [3, 5]. При проведенні клініко-імунологічного обстеження даних пацієнтів було діагностовано переважно II стадію (субкомпенсації) СПС. У клінічному плані основними скаргами хворих, які спостерігалися, були постійна загальна слабкість, підвищена стомлюваність, неможливість тривало зосередитися на виконуваний роботі, відчуття втоми і розбитості. Більшість обстежених відзначала також почуття першіння в горлі, неприємні відчуття при ковтанні. З даних об'єктивного обстеження звертала на себе увагу виражена блідість шкіряних покривів, а також наявність у всіх хворих збільшення і чутливості шийних, особливо задньошийних лімфатичних вузлів (позитивний симптом Дранніка-Фролова), які чітко локалізуються по задньому краю грудинно-ключично-сосковидного м'язу з обох боків. Відомо, що це в клінічному плані один з найхарактерніших і постійних симптомів при СПС [21]. При огляді ЛОР-фахівця у 103 з 122 пацієнтів (84,4%) встановлена наявність хронічного фарингіту і (або) хронічного компенсованого тонзиліту. У значної частини пацієнтів, що спостерігалися, спостерігалися також розлади сну: пізні засинання, ранні пробудження, поверхневий неглибокий сон часто з кошмарними сновидіннями, який не приносив бажаного відпочинку і відчуття ранкової свіжості після пробудження.

Часті ГРВІ в анамнезі (4 і більше епізодів протягом попереднього календарного року) були у 72 (59,0%) обстежених, повторні ангіни - у 42 (33,4%), рецидиви лабіального герпесу - у 68 (55,7%), генітального герпесу - у 23 (18,9%). В анамнезі у 89 (73,0%) пацієнтів із загального числа обстежених була виявлена лікарська алергія, зокрема 31 (25,4%) - на декілька медикаментозних препаратів. Хворі, які були під наглядом, зі встановленим експертним шляхом діагнозом СПС були розділені на 2 групи - основну (60 пацієнтів) і групу зіставлення (62 хворих), що були рандомізовані за статтю, віком і тривалістю захворювання. У обох групах переважали жінки (39

пацієнок, тобто 65,0% в основній групі і 40 хворих, тобто 64,5% в групі зіставлення). Вік обстежених хворих був переважно від 22 до 36 років: до цієї вікової групи відносилось 34 пацієнта (56,67%) основної групи і 35 хворих (56,45%) групи зіставлення. Всім пацієнтам, що знаходилися під спостереженням, було проведене детальне серологічне обстеження, при цьому виключені ВІІ-інфекція, хронічний токсоплазмоз, бруцельоз, хламідіоз. У число обстежених також не включалися пацієнти, що мали в сироватці крові маркери вірусних гепатитів В і С.

З соматичної патології при проведенні спеціального лабораторного та інструментального дослідження в більшості обстежених виявлена хронічна патологія гепатобіліарної системи у фазі нестійкої ремісії або помірного загострення: хронічний некалькульозний холецистит (84 хворих; 68,85%), стеатоз печінки (69 пацієнтів; 56,56%), холестероз жовчного міхура (39 осіб; 32,0%), стеатогепатит (26 пацієнтів; 21,3%), дискинезія жовчовивідних шляхів (86 осіб; 70,49%), як правило, у поєднанні.

Для реалізації мети роботи усім хворим на СПС було проведено дослідження показників клітинної ланки імунітету. Вивчали показники абсолютної та відносної кількості Т- (CD3+), В-лімфоцитів (CD22+), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті [17] з моноклональними антитілами (МКАТ). У роботі використовувалися комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+ і CD22+ НВЦ "МедБіоСпектр" (РФ - Москва). Функціональну активність Т-клітин оцінювали в реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном ФГА з використанням мікрометоду [10].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 2,33 GHz методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica 6,0) [13], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробовуваннях лікарських препаратів [14].

Результати та їх обговорення. При дослідженні показників клітинної ланки імунітету у хворих на СПС було встановлено, що до початку лікування принципово виявлені зсуви в

більшості випадків характеризувались наявністю Т-лімфопенії різного ступеня вираженості та дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який переважно полягав у суттєвому зменшенні кількості циркулюючих CD4+ -клітин та у частини обстежених також незначного зниження числа Т супресорів/кілерів (CD8+ -лімфоцити), чому імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у більшості обстежених з наявністю СПС був вірогідно зменшений ( $P < 0,01$ ). Вміст В-клітин (CD22+) у крові хворих, які знаходилися під наглядом, був переважно біля нижньої межі норми в обох обстежених групах (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники клітинної ланки імунітету у хворих на СПС до початку лікування (M±m)**

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=60)	зіставлення (n=62)	
CD3+, %	69,3±1,6	49,7±1,2*	50,3±1,1*	>0,1
	Г/л 1,3±0,03	0,82±0,02**	0,83±0,02**	>0,1
CD4+, %	45,3±1,2	34,5±0,8**	35,2±0,6**	>0,1
	Г/л 0,85±0,02	0,57±0,01**	0,58±0,01**	>0,1
CD8+, %	22,1±0,8	20,3±0,6	20,6±0,8	>0,1
	Г/л 0,42±0,02	0,33±0,01*	0,34±0,01*	>0,1
CD4/CD8	2,05±0,06	1,70±0,03**	1,71±0,04**	>0,1
CD22+, %	21,8±0,9	21,2±0,6	21,6±0,7	>0,05
	Г/л 0,41±0,02	0,35±0,01	0,36±0,01	>0,1
РБТЦ, %	65,5±2,2	44,5±2,0***	44,9±2,1***	>0,1

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

Дійсно, з таблиці 1 видно, що зсуви з боку показників клітинної ланки імунітету у хворих на СПС характеризувалися зниженням кількості циркулюючих у периферійній крові лімфоцитів з фенотипом CD3+, тобто загальної популяції Т-клітин - в абсолютному вирахованні в середньому до  $(0,82 \pm 0,02) \cdot 10^9$ /л у хворих основної групи та до  $(0,83 \pm 0,02) \cdot 10^9$ /л у пацієнтів групи зіставлення при нормі  $(1,3 \pm 0,03) \cdot 10^9$ /л, що було менш за нормальні значення у середньому в 1,59 разів у хворих основної групи ( $P < 0,01$ ) та в 1,57 рази - у хворих групи зіставлення ( $P < 0,01$ ). У відносному вирахованні кількість цирку-

люючих у периферійній крові Т-клітин з фенотипом CD3+ складала в осіб основної групи  $(49,7 \pm 1,2)\%$ , що було менш фізіологічної норми у середньому в 1,39 рази ( $P < 0,05$ ), та  $(50,3 \pm 1,1)\%$  - у обстежених пацієнтів групи зіставлення - відповідно в 1,38 рази нижче показника норми ( $P < 0,05$ ). При цьому абсолютна кількість CD4-клітин складала у основній групі  $(0,57 \pm 0,01) \cdot 10^9$ /л, що було менш нормального значення цього показника в середньому в 1,49 рази ( $P < 0,01$ ) та у групі зіставлення -  $(0,58 \pm 0,01) \cdot 10^9$ /л, що було менше норми в середньому в 1,47 рази ( $P < 0,01$ ). Відносна кількість циркулюючих Т-лімфоцитів з фенотипом CD4+ складала  $(34,5 \pm 0,8)\%$  в основній групі, що було менш нормального значення в середньому в 1,3 рази ( $P < 0,01$ ) та у групі зіставлення -  $(35,2 \pm 0,6)\%$ , що було нижче норми у 1,29 рази ( $P < 0,01$ ).

Кількість Т-клітин з фенотипом CD8+, тобто Т-супресорів/кілерів у хворих основної групи до початку лікування була знижена в середньому в 1,27 рази в абсолютному вирахованні та складала  $(0,33 \pm 0,01) \cdot 10^9$ /л ( $P < 0,05$ ), у відносному - лише в 1,08 рази - до  $(20,3 \pm 0,6)\%$ ;  $P > 0,05$ . У пацієнтів, хворих на СПС з групи зіставлення, кількість Т-супресорів/кілерів (CD8клітин) у абсолютному вирахованні була нижче норми у середньому в 1,24 рази та дорівнювала  $(0,34 \pm 0,01) \cdot 10^9$ /л ( $P < 0,05$ ), у відносному - була знижена лише в 1,07 рази, тобто до  $(20,6 \pm 0,8)\%$ ;  $P > 0,05$ . Імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який відображає співвідношення Т-клітин з переважно Т-хелперного (CD4+) та Т-супресорного (CD8+) активністю в обстежених пацієнтів, хворих на СПС, до початку лікування був в більшості випадків зниженням, складаючи у середньому  $1,70 \pm 0,03$  в основній групі, що було менш норми у 1,21 рази ( $P < 0,01$ ) та  $1,71 \pm 0,04$  - в групі зіставлення, що було нижче норми у середньому в 1,2 рази (при нормі  $2,05 \pm 0,06$ ;  $P < 0,01$ ). Кількість циркулюючих клітин з фенотипом CD22+, тобто В-клітин у хворих основної групи знаходилася біля нижньої межі норми - у відносному вирахованні в основній групі -  $(21,2 \pm 0,6)\%$ , у абсолютному -  $(0,35 \pm 0,01) \cdot 10^9$ /л; у хворих з групи зіставлення -  $(21,6 \pm 0,7)\%$  та  $(0,36 \pm 0,01) \cdot 10^9$ /л відповідно ( $P > 0,05$ ). Слід підкреслити, що до початку лікування вірогідної різниці між вивченими кількісними показниками клітинної ланки імунітету в основній групі та групі зіставлення при обстеженні хворих на СПС встановлено

не було, що свідчить про практичну ідентичність цих двох груп обстежених пацієнтів у імунологічному плані.

При визначенні показників клітинного імунітету, окрім кількісної оцінки вмісту основних популяцій та субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, була проаналізована також функціональна активність Т-клітин. Показник РБТЛ, стимульованої ФГА, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів [3, 22], до початку лікування в основній групі обстежених хворих на СПС був в середньому в 1,47 рази нижче норми, складаючи (44,5 ± 2,0%; P<0,01) та в групі зіставлення - знижений в 1,46 рази стосовно норми (44,9 ± 2,1%; P<0,01) при нормальних значеннях показника РБТЛ, які склали (65,5 ± 2,2)%. Таким чином, практично у всіх хворих на СПС до початку лікування виявлялися ознаки вторинного імунодефіцитного стану (ВІДС), переважно за відносним супресорним варіантом, оскільки в обстежених пацієнтів превалювало зниження кількості циркулюючих Т-клітин с фенотипом CD4+, які володіють переважно хелперною активністю [16, 22].

При повторному імунологічному обстеженні після завершення лікування обстежених пацієнтів було встановлено, що в основній групі хворих на СПС в більшості випадків відмічалася нормалізація вивчених імунологічних показників, в той час як у пацієнтів групи зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку, повної нормалізації показників клітинної ланки імунітету все ж таки не відзначалося. Як свідчать дані, наведені в таблиці 2, кратність зростання рівня загальної популяції Т лімфоцитів (CD3+-клітин) в абсолютному вирахованні в ході лікування хворих на СПС основної групи, які отримували манакс, складала в середньому 1,51 рази стосовно вихідного рівня, причому, кількість CD3+-лімфоцитів в цей період обстеження тобто на момент завершення терапії досягла  $(1,24 \pm 0,04) \cdot 10^9 / \text{л}$ , в той час як в групі зіставлення - кратність зростання кількості CD3+-клітин склала лише 1,13 рази, при рівні на момент завершення лікування, що становив  $(0,94 \pm 0,3) \cdot 10^9 / \text{л}$  та при цьому був менш норми в середньому в 1,38 рази (P<0,05) та нижче відповідного показника у хворих основної групи в 1,32 рази (P<0,05). Поряд з чіткою тенденцією до ліквідації Т-лімфопенії, при застосуванні манаксу було відмічено істотне зростання кількості циркулюючих

у периферичній крові лімфоцитів з фенотипом CD4+. Встановлено, що на момент завершення лікування число CD4+ у більшості пацієнтів основної групи практично нормалізувалося, при цьому їхня абсолютна кількість в ході лікування підвищилася в 1,44 рази та складала  $(0,82 \pm 0,03) \cdot 10^9 / \text{л}$  (табл.2).

Таблиця 2

### Показники клітинної ланки імунітету у хворих на СПС після завершення лікування (M±m)

Лабораторні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=60)	зіставлення (n=62)	
CD3+, %	69,3±1,6	68,8±2,1	55,3±1,8*	<0,05
	Г/л	1,3±0,03	1,24±0,04	0,94±0,3*
CD4+, %	45,3±1,2	45,4±1,6	38,2±1,3*	<0,05
	Г/л	0,85±0,02	0,82±0,03	0,65±0,02*
CD8+, %	22,1±0,8	22,6±1,0	21,7±0,6	>0,05
	Г/л	0,42±0,02	0,41±0,02	0,37±0,01
CD4/CD8	2,05±0,06	2,1±0,03	1,76±0,03**	<0,05
CD22+, %	21,6±0,9	21,7±0,8	21,3±0,9	>0,1
	Г/л	0,41±0,02	0,39±0,01	0,36±0,02
РБТЛ, %	65,5±2,2	62,9±1,8	50,6±1,6**	<0,05

У відносному вирахованні число CD4+-клітин у хворих основної групи в ході проведення лікування зросло в середньому в 1,32 рази та досягло  $(45,4 \pm 1,6)\%$ , що вірогідно від норми не відрізнялося (P>0,05). У пацієнтів з СПС групи зіставлення, кратність підвищення рівня CD4+-лімфоцитів в ході лікування була суттєво меншою, а саме у абсолютному вирахованні - в 1,12 рази; тому на момент завершення лікування абсолютна кількість CD4+-клітин у периферичній крові складала в цієї групі  $(0,65 \pm 0,02) \cdot 10^9 / \text{л}$ , що було менш норми в середньому в 1,3 рази (P<0,05). Кратність збільшення відносної кількості CD4+-лімфоцитів при проведенні загальноприйнятої терапії у хворих групи зіставлення складала лише 1,09 рази, та після завершення лікування їхній рівень у периферичній крові дорівнював  $(38,2 \pm 1,3)\%$ , що було нижче норми в середньому в 1,19 рази (P<0,05). Число клітин з фенотипом CD8+ (Т-супресорів/кілерів) у хворих основної групи на момент завершення лікування із застосуванням препарату рослинного походження манаксу складало  $(0,41 \pm 0,02) \cdot 10^9 / \text{л}$ , при кількості CD8+-клітин у групі зіставлення  $(0,38 \pm 0,01) \cdot 10^9 / \text{л}$ , в

абсолютному вимірі та відповідно ( $22,6 \pm 1,0$ )% у основній групі та - ( $21,7 \pm 0,6$ %) - у групі зіставлення відносному вирахованні, що в обох групах вірогідно не відрізнялося від норми ( $P > 0,05$ ). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у хворих основної групи, які отримували манакс, в динаміці лікування збільшився та досягав значення  $2,1 \pm 0,03$ , що відповідало нормі ( $P < 0,05$ ), тоді як у групі зіставлення значення даного індексу зростало менш значно та досягало лише  $1,76 \pm 0,03$ , що було в середньому в 1,16 рази менш показника норми ( $P < 0,05$ ) та в 1,14 рази нижче відповідного показника у хворих основної групи ( $P < 0,01$ ). Показник РБТЛ з ФГА у хворих основної групи в ході лікування підвищився в середньому в 1,41 рази та складав ( $62,9 \pm 1,8$ )%, в той час як у групі зіставлення, хворі якої отримували лише загальноприйняту терапію, цей показник підвищився лише в 1,13 рази та на момент завершення лікування дорівнював ( $50,6 \pm 1,6$ )%, що було нижче відповідного значення норми в середньому в 1,29 рази ( $P < 0,01$ ).

Отже на підставі проведення імунологічних досліджень біло встановлено, що використання сучасного імуноактивного препарату манаксу, який є засобом рослинного походження, сприяє відновленню показників клітинної ланки імунітету у хворих з наявністю СПС, в яких до початку лікування встановлено наявність ВІДС.

В клінічному плані отримані дані свідчать про недостатню ефективність лише загальноприйнятого лікування у хворих на СПС, оскільки у частини обстежених пацієнтів групи зіставлення залишались скарги на загальну слабкість, підвищену стомлюваність, емоційну лабільність зниження працездатності, порушення сну, першіння в горлі та інш. Об'єктивно у частини хворих залишалась блідість шкірних покривів, збільшення і чутливість задньошийних лімфатичних вузлів (симптом Дранніка - Фролова).

Одержані нами дані дозволяють вважати, що застосування манаксу в комплексі лікування хворих на СПС має чітко виражені переваги у порівняно з загальноприйнятою терапією, оскільки дозволяє не лише істотно зменшити частоту клінічної симптоматики СПС, але також обумовлює нормалізацію у переважної більшості пацієнтів показників клітинної ланки імунітету. Отримані результати дозволяють вважати, що включення імуно-

активного препарату манаксу до комплексу лікувальних заходів при СПС патогенетично обгрунтоване та клінічно доцільне, що дозволяє рекомендувати застосування даного препарату в комплексній терапії хворих із вказаною патологією.

### Висновки

1. До початку лікування у хворих на СПС відмічалися вірогідні порушення з боку показників клітинної ланки імунітету, що характеризувались наявністю Т-лімфопенії різного ступеня вираженості, дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який переважно полягав у суттєвому зменшенні числа циркулюючих у периферійній крові CD4+-клітин на фоні помірного зниження кількості лімфоцитів з фенотипом CD8+, у зв'язку з чим імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у більшості випадків був достовірно зменшений. За даними РБТЛ з ФГА у обстежених хворих з СПС мало місце суттєве зниження функціональної активності Т-клітин.

2. Використовування препарату рослинного походження манаксу як засобу імунореабілітації хворих із СПС забезпечує істотне зниження частоти як суб'єктивних загальна (слабкість, нездужання, підвищена стомлюваність і дратівливість, емоційна лабільність, порушення сну, першіння в горлі), так і об'єктивних (блідість шкірних покривів, збільшення і чутливість задньошийних лімфатичних вузлів, тобто симптом Дранніка - Фролова) проявів СПС і досягнення клінічної ремісії даної хронічної патології.

3. Встановлено, що застосування імуноактивного препарату манаксу у комплексі лікування хворих на СПС сприяє відновленню імунологічного гомеостазу, а саме ліквідації Т-лімфопенії, збільшенню числа циркулюючих CD4+-клітин, нормалізації субпопуляційного складу Т-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, забезпечує підвищення функціональної активності Т-клітин, за даними РБТЛ з ФГА, що свідчить про покращення імунологічних показників, які характеризують клітинну ланку імунної відповіді.

4. У групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняту терапію, позитивна динаміка вивчених імунологічних показників була менш виражена, тому на момент завершення лікування у більшості хворих цієї групи вони вірогідно відрізнялися

як від нормальних значень, так і відносно відповідних показників у пацієнтів основної групи, які отримували манакс. Отже, загальноприйняте лікування СПС не забезпечує повного відновлення імунного гомеостазу у хворих з даною патологією.

5. Отримані результати дозволяють вважати, що включення сучасного імуноактивного препарату рослинного походження манаксу до комплексу лікувальних заходів при СПС патогенетично обгрунтоване та клінічно доцільне, що дозволяє рекомендувати застосування даного препарату в комплексній терапії хворих із вказаною патологією.

#### Література

1. Базыка Д.А. Манакс - новый естественный иммуномодулятор: Опыт применения в клинической иммунологии, гематологии, при вирусных инфекциях, в кардиологии и гинекологии / Д.А. Базыка, В.И. Клименко, А.С. Прилуцкий // Украинський медичний часопис. - 1999. - № 1. - С. 129-138.

2. Гусаківська О.В. Вплив манаксу на функціональний стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на хронічний сальпінгоофорит хламідійної етіології / О.В. Гусаківська // Український медичний альманах. - 2005 - Т. 8, №4. - С.54-56.

3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. - Киев, Полиграф Плюс, 2010. - 552 с.

4. Дранник Г.Н. Синдром повышенной утомляемости в клинической практике: клинико-эпидемиологические и иммунологические исследования / Г.Н. Дранник, В.М. Фролов // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2002.- Вип. 3 (45). - С. 124-126.

5. Дранник Г.М. Синдром підвищеної стомленості в практичній медицині / Г.М. Дранник, В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2003.- Вип. 1 (47). - С. 74-82.

6. Дранник Г.М. Новый препарат растительного происхождения манакс как универсальный засіб імунореабілітації / Г.М.

Дранник, В.М. Фролов // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: збірник наукових праць. - Київ; Луганськ. - 2003. - Вип. 2 (48). - С. 234-240.

7. Дранник Г.М. Эффективность манаксу при иммунореабілітації хворих з метаболічним синдромом / Г.М. Дранник, В.М. Фролов // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: збірник наукових праць. - Київ; Луганськ, 2004. - Вип. 11. - С. 232 - 237.

8. Дранник Г.М. Цитокіновий профіль хворих із синдромом підвищеної стомлюваності / Г.М. Дранник, В.М. Фролов // Український медичний альманах. - 2004. - Т. 7, № 6. - С. 52-53.

9. Дранник Г.Н. Иммунокоррекция и иммунореабілітації при синдроме хронической усталости и иммунной дисфункции / Г.Н. Дранник, В.М. Фролов // Імунологія та алергологія. - 2005. - № 3. - С. 72-73.

10. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология. - 1985. - № 1. - С. 76-78.

11. Краснова С.П. Синдром повышенной утомляемости у больных с хронической патологией органов пищеварения (клинико-иммунологические аспекты) / С.П. Краснова // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2002. - Вип. 1 (40). - С. 209-212.

12. Краснова С.П. Вплив манаксу на вміст глутатіону та вітамінів з антиоксидантними властивостями у крові хворих з хронічною патологією шлунково-кишкового тракту та наявністю синдрому підвищеної стомлюваності / С.П. Краснова // Український медичний альманах. - 2003. - Т. 6, № 3. - С.83-85.

13. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

14. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.



15. Попова О.В. Вплив манаксу на клініко-лабораторні показники у хворих на хронічні гепатити з наявністю синдрому хронічної втоми / О.В. Попова // Український медичний альманах. - 2002. - Т. 5, № 3. - С.117-119.

16. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы / Р.И. Сепиашвили. - М.: Медицина, 2003. - 239 с.

17. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М.Фролов, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. - 1989. - № 6. - С. 71 - 72.

18. Фролов В.М. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Иммунология та алергологія. - 1998. - №1. - С. 69 - 81.

19. Фролов В.М. Синдром повышенной утомляемости - патогенетические и клинические аспекты / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2001.- Вип. 6 (38). - С. 195-199.

20. Фролов В.М. Манакс - новий імуноактивний препарат природного походження та його використання в клінічній практиці / В.М. Фролов, Г.М. Дранник // Український медичний альманах. - 2003. - Т. 6, № 1. - С. 140 - 143.

21. Фролов В.М. Синдром підвищеної стомлюваності у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС: клініко-патогенетична характеристика, лікування, реабілітація / В.М. Фролов // Український медичний альманах. - 2006. - Т. 9, № 4. - С. 162-172.

22. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. - М.: Медицина, 2000. - 429 с.

23. Rizzi R. Mutagenic and antimutagenic activities of *Uncaria tomentosa* and extracts / R. Rizzi, F. Re, L. Bianchi // J. Ethnopharmacol. - 1993. - Vol. 38, № 1. - P 63-77.

24. Wagner H. Alkaloids of *Uncaria tomentosa* and their phagocytosis-stimulating action / H. Wagner, B. Kreutzkamp, K. Jurcic // Planta Med. Oct (S). - 1985. - Vol. 21. - P. 419-423.

25. Wiart C. Medicinal plants of Asia and Pacific / C. Wiart. - Taylor&Francis Group, 2006. - 295 p

## Резюме

**Дранік Г.М., Фролов В.М., Пересадин М.О.** Імуномодулюючі властивості препарату рослинного походження манаксу при медичній реабілітації хворих з синдромом підвищеної стомлюваності: вплив на показники клітинної ланки імунітету.

У хворих з синдромом підвищеної стомлюваності (СПС) до початку лікування виявлені порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих CD4+ -лімфоцитів, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ с ФГА. Включення імуноактивного препарату манаксу до комплексу лікування хворих на СПС сприяє покращенню показників клітинної ланки імунітету, а в клінічному плані - прискорення досягнення ремісії хвороби.

**Ключові слова:** синдром підвищеної стомлюваності, клітинний імунітет, манакс, імунокорекція, імунореабілітація.

## Резюме

**Дранік Г.Н., Фролов В.М., Пересадин Н.А.** Імуномодулюючі свойства препарата растительного происхождения манакса при медицинской реабилитации больных с синдромом повышенной утомляемости: влияние на показатели клеточного звена иммунитета.

У больных с синдромом повышенной утомляемости (СПУ) до начала лечения выявлены сдвиги со стороны клеточного звена иммунитета, которые характеризовались Т-лимфопенией, снижением количества CD4+ -лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и функциональной активности Т-лимфоцитов по данным РБТЛ с ФГА. Включение иммуноактивного препарата манакса в комплекс лечения больных СПУ способствует нормализации показателей клеточного звена иммунитета, а в клиническом плане - ускорению достижения ремиссии заболевания.

**Ключевые слова:** синдром повышенной утомляемости, клеточный иммунитет, манакс, иммунокоррекция, иммунореабилитация.

## Summary

**Dranik G.N., Frolov V.M., Peresadin N.A.** Immunomodulation property of phylogenous preparation manax during the medical rehabilitation of the patients with the increased tiredness syndrome: influence on the indexes of cellular link of immunity.

At the patients with a increased tiredness syndrome (ITS) before treatment discover changes cellular immunity, which characterized by presence of T-lymphopenia, increasing of level CD4+ -lymphocytis, immunoregular index CD4/CD8 and functional activity of T-lymphocytis by RBTL with PHA indexes. Including of immunoactive preparation manax at the complex treatment of the patients with ITS, promotes normalisation cellular immunity indexes and in clinical plan - acceleration of wellness of the patients.

**Key words:** increased tiredness syndrome, cellular immunity, manax, immunocorrection, immunorehabilitation.

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