

Застосування імунотропної терапії у хворих на системні васкуліти

Обследовано 148 больных системными васкулитами (СВ). У 90 из них *in vitro* оценивали действие имунотропных препаратов (левamisole, timalina, сывороточного иммуноглобулина человека, плацентарного полибиоллина) на экспрессию антигена лимфоцитов и окислительно-восстановительную активность фагоцитов. Установлено, что наибольшую чувствительность имеют лимфоциты больных СВ к плацентарному полибиоллину. Изучали влияние этого препарата у больных СВ и сравнивали его эффективность с глюкокортикоидами. Установлено, что плацентарный полибиоллин имеет селективное влияние на субпопуляции Т-лимфоцитов, улучшает экспрессию антигенов на «исполнительных» разновидностях Т-лимфоцитов, стабилизирует гуморально-регуляторные белковые показатели. Эффективность его применения составляет 76,7 % у больных с легкой и средней степенью тяжести СВ, индивидуально чувствительных к плацентарному полибиоллину, по сравнению с группой больных, леченных глюкокортикоидами (52,6 %).

Вступ

Системні васкуліти (СВ) характеризуються значними розладами імунорегуляторних процесів [2, 8, 17]. Це й зумовлює необхідність застосування імунотропних засобів у комплексному лікуванні хворих на СВ [13]. Традиційно такі хворі отримували імуносупресивне лікування глюкокортикоїдами [18], цитостатиками [23], циклоспорином А [14]. Довготривале лікування імунодепресантами призводить до відомих ускладнень, які спричиняють тяжку інвалідність [11]. Особливо ці аспекти актуальні для хворих працездатного віку й мають соціальний характер. Останнім часом розробляються селективні методи імунотропного лікування СВ з використанням різних моноклонових антитіл (АТ), що визначило значною мірою вплив на подання антигену (АГ), активність автореактивних Т-лімфоцитів, запальних цитокінів [23]. Але моноклонові АТ у лікуванні СВ застосовуються в більшості випадків у експерименті. Одним з методів часткової селективної терапії, який найбільше впроваджений в практику - це імуноглобулінотерапія [10, 16, 20]. Перспективним у цьому ж напрямку є використання білкових препаратів ретроплацентарної крові [12].

Мета нашого дослідження - визначити індивідуальну чутливість імунокомпетентних клітин хворих на СВ до різних імунотропних препаратів та оцінити в цих хворих дію *in vivo* найефективніших імунорегулюючих засобів.

иммунной гемолитической анемии и
ние // Иммунология. - 1983. - № 3. -

аутоиммунных процессов. - Новоси-

В., Кочергин Н.И. Посттрансплантационная
рация тимуса мышей // Радиобиоло-

Д. - М.: Мир, 1991. - Т. 1. - 388 с.
adult mouse // Transplantation. - 1971.

ир. - 1991. - 328 с.

я в педиатрии. - София: Медицина и

Матеріал надійшов
до редакції 10.02.97

Проведено клінічні та імунологічні обстеження 148 хворих на СВ з лютого 1982 по квітень 1996 року на базі обласної клінічної лікарні та обласного діагностичного центру м. Львова. Серед обстежених було 35 хворих на геморагічний васкуліт, 27 - на облітеруючий тромбангіт, 22 - на нодозний періартеріт, 12 - на вовчаковий васкуліт, 8 - на ревматоїдний васкуліт, 8 - на сироваткову хворобу, 6 - на змішану кріоглобулінемію. Діагнози встановлено на основі клінічних, функціональних, лабораторних, імунологічних, морфологічних досліджень. Вік обстежених коливався від 18 до 42 років ($32,8 \pm 2,4$). Статевий розподіл мав свої особливості в нозологічних групах, а загалом серед обстежених було 102 жінки та 46 чоловіків. Першу контрольну групу склали 45 практично здорових осіб віком 26-40 років ($30,6 \pm 2,1$). Була виділена група хворих, яких раніше лікували глюкокортикоїдами (58 осіб), а також група хворих, яких лікували лише протизапальними нестероїдними засобами - первинні хворі (30 осіб). Саме цим хворим були проведені культуральні імунологічні дослідження на визначення чутливості їх імунокомпетентних клітин до різних імунотропних препаратів: левамізолу (Л), тималіну (Т), сироваткового людського імуноглобуліну (СЛІ), плацентарного полібіоліну (ПП). Дози препаратів для цих досліджень підбирали індивідуально залежно від середньодобової дози відповідного препарату *in vivo*, маси тіла хворого, часу інкубації [7, 9].

Враховуючи найбільшу чутливість імунокомпетентних клітин хворих на СВ до ПП (30 осіб), проаналізовано імунологічні показники хворих, яких лікували цим препаратом. Порівнювали його вплив на імунну систему даної групи обстежених з хворими (38 осіб), яких лікували глюкокортикоїдами (друга контрольна). Гормони назначали за традиційними схемами, в дозах (від 5 до 80 мг) залежно від активності патологічного процесу та характеру перебігу СВ. Тривалість кортикостероїдної терапії була від 1 до 12 міс. Усі хворі, крім імунотропної отримували антикоагулянтну та дезагрегуючу терапію. Імунологічні дослідження проводили в момент загострення СВ (вихідний фон). А динаміку імунотропної дії препаратів оцінювали за схемою: після першого етапу (10-12 діб), після другого етапу (43-45 діб), після третього етапу (120-122 діб). У першому етапі ПП вводили внутрішньом'язово щодобово впродовж 10 діб. В другому - через дві доби кожну третю добу, десять разів. Третій етап - кожен тиждень, теж десять разів. Разова доза ПП була 500 мг розведеного в 5 мл 0,25 %-го новокаїну.

Імунологічні дослідження характеризувались оцінкою клітинних, гуморальних, неспецифічних факторів захисту і проводили їх з урахуванням циркатного, сезонного та естрального (у жінок) циклів. Особливості лімфограм оцінювали непрямым імуофлуоресцентним методом з визначенням експресії диференційних АГ лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD-DR) з використанням відповідних моноклонових АТ і FITC - мічених F(ab) - фрагментів АТ проти імуноглобулінів

мишей (Московський інститут мікробіології здійснювали фазово-12В; 36. 450).

Фагоцитарну активність вивчали за допомогою Нефелометрично вимірювання імунних комплексів імуноглобуліну, С-реактивного білка з «Beckman» з Імуноферментний метод з фібронектину та LaRoche», Швейцарії, вводили згідно з інструкцією в персональний комп'ютер і отримували результати за Фішера.

Результати та їх обговорення

Дослідження провели індивідуальну чутливість клітин *in vitro* до чотирьох імунопрепаратів, у якій ефект порівнювали з фізіологічною нормою. Найвищу чутливість до імунопрепарату у хворих на СВ виявили до глюкокортикоїдної терапії. Т-лімфоцитів під впливом дії імуномодуляторів *in vitro* (рис. 1). Спостереження за лабораторних субпопуляціях імунопрепаратів, але особливу увагу приділяли сутність Л ($P < 0,05$) В-лімфоцитів. При застосуванні ПП встановлено збільшення числа DR - до збільшення кількості клітин, мулювали спонтанну активність Резервні властивості

Таким чином, показав, що імунокомпетентних клітин на ПП - 30 хворих на СВ, 10 хворих до СЛІ, 10 хворих до СЛІ, 20 хворих (22,2%) імуномодуляторів а зміни лімфограми,

Враховуючи ефект імунорегулюючі властивості в клітинах [1, 5, 6] у

еження 148 хворих на СВ з азії обласної клінічної лікарні в Івано-Франківську. Серед обстежених було 10 - на облітеруючий тромбангіт, 8 - на венозний васкуліт, 8 - на ревматичну хворобу, 6 - на змішану хворобу, 10 - на основі клінічних, лабораторних, морфологічних, рентгенологічних, 18 до 42 років ($32,8 \pm 2,4$).

Всі хворі належали до різних нозологічних груп, а за статтю - 46 чоловіків. Першу групу становили 26-40 років, з яких раніше лікували глюкокортикоїдами, з яких лікували лише 30 осіб - первинні хворі (30 осіб).

Всі хворі мали культуральні імунологічні дефекти імунотропних клітин до лімфоцитів (Л), тималіну (Т), сироватки плацентарного полібіоліну, а також підбирали індивідуально препарат *in vivo*, маси

імунотропних клітин хворих на СВ. Імунотропні показники хворих порівнювали з впливом на них з хворими (38 осіб), з яких 12 осіб. Гормони назначали за дозою 80 мг залежно від активності хворих. Тривалість курсу лікування - 12 міс. Усі хворі, крім 12 осіб, отримували дезагрегуючу терапію.

В момент загострення СВ хворі отримували препарат оцінювали за допомогою другого етапу (43-45 осіб). В першому етапі ПП вводили по 100 мг. В другому - через дві тижні - кожен тиждень, по 100 мг розведеного в 5 мл

і оцінювали клітинних, густину і проводили їх з урахуванням (у жінок) циклів. Особливо флуоресцентним методом визначали лімфоцитів (CD3, CD4, CD8) відповідних моноклонових антитіл проти імунoglobulinів

мишей (Московський інститут імунології, Нижньо-Новгородський інститут мікробіології і бакпрепаратів, Росія). Оцінку результатів здійснювали фазово-контрастною флуоресцентною мікроскопією (ML - 12B; 36. 450).

Фагоцитарну активність та окисно-відновну спроможність нейтрофілів вивчали за допомогою спонтанного та стимульованого НСТ-тесту [4]. Нефелометрично визначали концентрацію різних видів циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), С3 - компоненту комплемента, α -макроглобуліну, С-реактивного протеїну (напівавтоматичний аналізатор «Beckman» з використанням фірмових антисироваток). Імуноферментний метод застосовувався для визначення концентрації фібронектину та β 2-мікроглобуліну (тест - системи «Hoffmann LaRoche», Швейцарія; «Infarm», Німеччина - Росія). Дослідження проводили згідно з інструкціями відповідних фірм. Усі результати записані в персональний комп'ютер IBM-486 і проведено статистичну обробку результатів за Фішером-Стюдентом.

Результати та їх обговорення

Дослідження проведено в два етапи. Перший дозволив оцінити індивідуальну чутливість лейкоцитів хворих на СВ в дослідженнях *in vitro* до чотирьох імунотропних засобів і відібрати найчисленнішу групу, в якій ефект дії на імунотропні клітини був в межах фізіологічної норми. Другий етап - це порівняння впливу цього препарату у хворих на СВ у динаміці лікування з дією традиційної глюкокортикоїдної терапії. Встановлено характерне збільшення кількості Т-лімфоцитів під впливом Л ($P < 0,01$) і Т ($P < 0,001$) при вивченні дії імунотропних на імунотропні клітини хворих на СВ *in vitro*. (рис. 1). Спостерігалася загальна тенденція до збільшення регуляторних субпопуляцій лімфоцитів CD4 і CD8 за умов впливу цих препаратів, але особливо активно реагували CD8-лімфоцити на присутність Л ($P < 0,05$). Дія СЛІ характеризувалася збільшенням числа В-лімфоцитів. При інкубації імунотропних клітин хворих на СВ з ПП встановлено стабілізацію індексу CD4/CD8 ($P < 0,05$), зменшення числа DR - чутливих клітин ($P < 0,05$), а також тенденцію до збільшення кількості CD16-лімфоцитів. Усі імунотропні засоби стимулювали спонтанну окисно-відновну функцію нейтрофілів, особливо Л. Резервні властивості фагоцитів збільшувалися за наявності СЛІ і ПП.

Таким чином, проведений аналіз *in vitro* у 90 хворих на СВ показав, що імунотропні клітини цих хворих найкраще реагували на ПП - 30 хворих (39,5 %), а 24 хворих (26,6 %) були чутливі до СЛІ, 10 хворих (11,1 %) - до Л, 6 хворих (7,7 %) - до Т, в 20 хворих (22,2 %) лімфоцити не реагували на присутність імунотропних або їх відповідь була ідіопатична (поглиблювалися зміни лімфограми, характерні для СВ).

Враховуючи ефект ПП *in vitro* на лімфоцити хворих, а також його імунорегулюючі властивості, вивчені раніше, при автоімунотропних станах [1, 5, 6] у групі хворих, чутливих до ПП, застосовували його

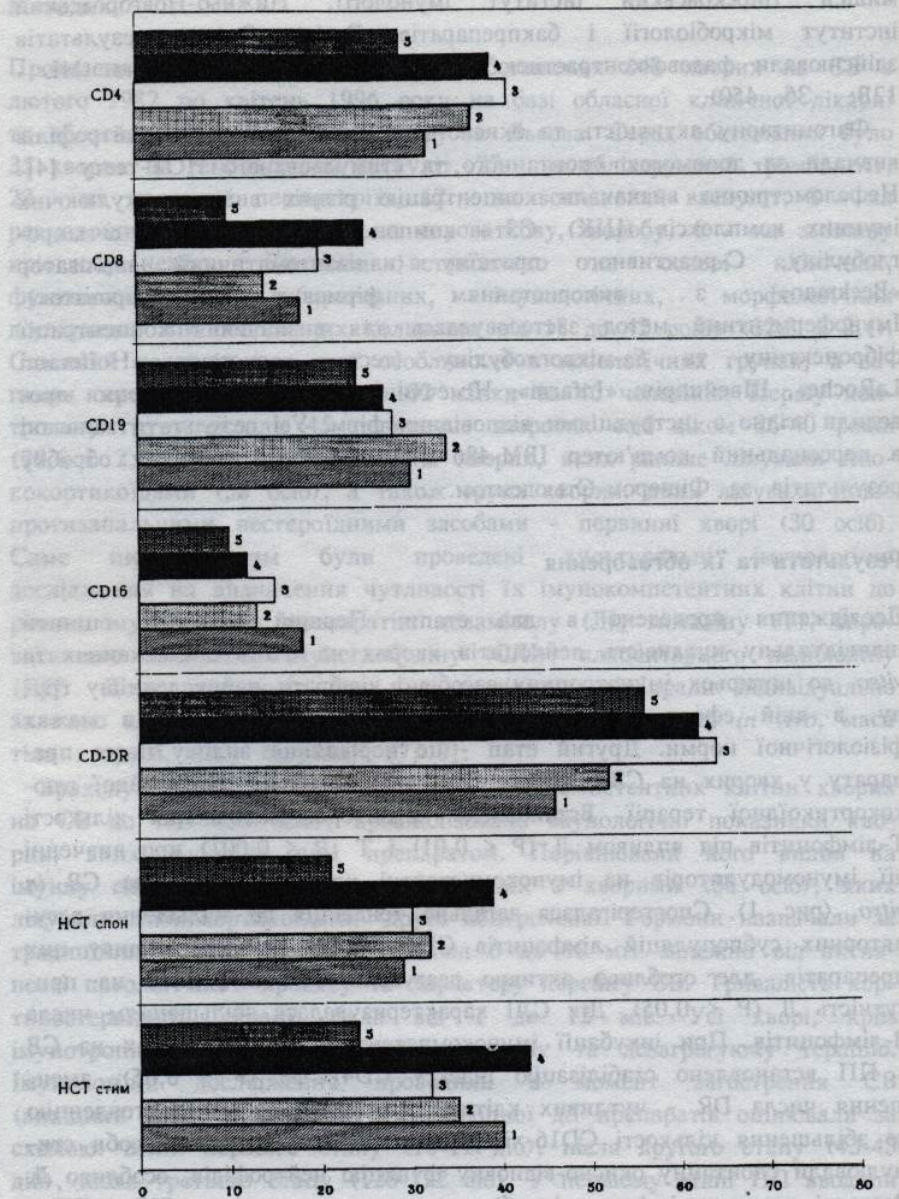


Рис. 1. Вплив імунотропних препаратів (1 - плацентарний полібіюлін, 2 - сироватковий людський імуноглобулін, 3 - тималін, 4 - левамизол, 5 - контроль) на клітинні імунологічні показники у хворих на системні васкуліти за умов *in vitro*.

при лікуванні СВ. Слід зазначити, що цю групу склали первинні хворі або неліковані ГК з I-II ступенем тяжкості СВ.

З аналізу імунограм здорових людей і хворих на СВ видно (табл. 1), що вихідний імунологічний фон у хворих характеризувався зниженням кількості Т-лімфоцитів, розгальмуванням імуnoreгуляторного індексу, збільшенням числа О-лімфоцитів ($P < 0,01$), та DR-позитивних

лімфоцитів, тенденція з цим встановлена ($P < 0,001$), гіпокомплексно-відновних властивостей ($P < 0,01$), характеризувалися збільшенням глобуліну ($P < 0,01$), і С3 - СВ мали розгальмування певної активності.

Встановлено, що в хворих на СВ зменшилась експресія А, зменшилась концентрація β_2 -мікроглобуліну в період збереженням концентрації на етапі лікування постерігається подальше збільшення кількості CD-DR-позитивних процесів фагоцитозу, підвищенням вмісту ($P < 0,01$), тенденція до збільшення наміка застосування кількості В-лімфоцитів, окисно-відновної активності, збільшенням концентрації імуnoreгуляторні показники концентрація α_2 -макroglobulinu.

Особливості імунологічного лікування ПП при СВ характеризувалися збільшенням кількості CD-DR-лімфоцитів, підвищенням відновної активності ЦИК, β_2 -мікроглобуліну, С3 та особливо α_2 -макroglobulinu. Контрольної групи хворих на СВ, але негативно відбилося на Число DR-позитивних клітинних імунологічних показниках, але концентрація, що значною мірою регуляції імунної відповіді.

Таким чином, лікування зало їх пригнічує

лімфоцитів, тенденцією до зниження числа NK-клітин (CD16). Поряд з цим встановлено гіперімунокомплексемію, особливо середніх ЦІК ($P < 0,001$), гіпокомplementемію ($P < 0,01$), тенденцію до активації окисно-відновних властивостей фагоцитозу, послаблення його резервних можливостей ($P < 0,05$). Імунорегуляторні гуморальні показники характеризувалися збільшенням концентрації фібрoneктину ($P < 0,01$), β_2 -мікроглобуліну ($P < 0,05$), СРП ($P < 0,001$), зниженням α_2 -макроглобуліну ($P < 0,01$), і СЗ - компонента complementу ($P < 0,05$). Отже, хворі на СВ мали розгальмовану імунну відповідь з елементами автоагресії та певної активності імунного запального процесу судинної системи.

Встановлено, що після 10-12-добового лікування ПП (І етап), у хворих на СВ зменшилася кількість О-лімфоцитів ($P < 0,05$), тобто посилилась експресія АГ основних популяцій лімфоцитів. Поряд з цим зменшилася концентрація великих ЦІК ($P < 0,01$), нормалізувалась концентрація β_2 -мікроглобуліну. Застосування ГК характеризувалося в цей період збереженням значної кількості О-лімфоцитів, але теж зі зменшенням концентрації великих ЦІК ($P < 0,05$) та СРП ($P < 0,01$). Другий етап лікування показав, що в групі хворих, лікованих ПП, спостерігається подальше зменшення числа О-лімфоцитів зі зменшенням кількості CD-DR-лімфоцитів, активацією потенціалу окисно-відновних процесів фагоцитозу, зниженням концентрації середніх ЦІК, підвищенням вмісту СЗ ($P < 0,05$), фібрoneктину ($P < 0,05$), СРП ($P < 0,01$), тенденція до збільшення концентрації α_2 -макроглобуліну. Динаміка застосування ГК на 43-45-ту добу характеризувалась зниженням кількості В-лімфоцитів ($P < 0,05$), абсолютного числа спонтанної окисно-відновної активності фагоцитів ($P < 0,05$), подальшим зменшенням концентрації ЦІК, СРП і фібрoneктину. Зміна впливу на важливі імунорегуляторні показники (кількість CD-DR популяції лімфоцитів і концентрація α_2 -макроглобуліну) зображена на рис. 2 і 3.

Особливості імунограм у хворих на СВ після 120-122-ї доби лікування ПП порівняно з вихідним фоном характеризувалися збільшенням кількості CD8-лімфоцитів, О-лімфоцитів, зменшенням CD-DR-лімфоцитів, посиленням стимульованої фагоцитарної окисно-відновної активності, зменшенням концентрації великих і середніх ЦІК, β_2 -мікроглобуліну, СРП, фібрoneктину, збільшенням концентрації СЗ та особливо α_2 -макроглобуліну (див. табл. 1, 2). У хворих другої контрольної групи, які отримували ГК, встановлено зниження всіх клітинних імунологічних показників порівняно не лише з такими у хворих на СВ, а й з першим контролем (здоровими). Особливо це негативно відбилося на кількості супресорів, послабленні фагоцитозу. Число DR-позитивних лімфоцитів знову почало збільшуватися. Гуморальні показники реактивності під впливом ГК змінювалися позитивно, але концентрація α_2 -макроглобуліну була нижче від норми на 62 %, що значною мірою може впливати на підтримання подальшої дизрегуляції імунної відповіді (див. табл. 2).

Таким чином, пролонговане застосування ГК у лікуванні СВ показало їх пригнічуючу дію на експресію АГ лімфоцитів. Застосування

ний полібіолін, 2 - сироватковий людський контроль) на клітинні імунологічні показ-

цю групу склали первинні тяжкості СВ.

хворих на СВ видно (табл. 1), характеризувався зниженням імунорегуляторного індексу, 0,01), та DR-позитивних

Таблиця 1. Особливості клітинних показників імунної системи хворих на системні васкуліти до лікування та після третього етапу лікування (глюкокортикоїдами та плацентарним полібіоліном)

Показник	Здорові люди (I контроль, n = 45)	Хворі на системні васкуліти (n = 148)	Хворі, ліковані глюкокортикоїдами (II контроль, n = 38)	Хворі, ліковані плацентарним полібіоліном (n = 30)
CD3 (Т-лімфоцити)				
%	60±2,5	49±5,3*	40±3,8***	56,3±5,3***
10 ⁵ /л	1,20±0,15	0,9±0,15	0,6±0,05*	1,18±0,13***
CD22 (В-лімфоцити)				
%	23±1,5	25±2,1	15±2,2	29±2,8***
10 ⁵ /л	0,46±0,03	0,45±0,05	0,23±0,05*	0,61±0,04
0-лімфоцити				
%	17±1,9	26±2,2	45±3,8***	15±2,5***
10 ⁵ /л	0,34±0,02	0,46±0,07*	0,67±0,05**	0,31±0,02*****
CD4 (Т-хелпери), %	35,5±2,2	32,8±2,1	25,5±2,3*	39±2,6***
CD8 (Т-супресори), %	13,8±1,5	8,5±1,1	7,2±1,8*	15,2±2,0*****
Імунорегуляторний індекс, %	2,58±0,07	3,8±0,05*	3,54±0,06	2,6±0,05***
CD-CR-лімфоцити				
%	36,6±4,2	60,8±3,2*	42,6±4,5	35,8±3,1*****
10 ⁵ /л	0,72±0,09	1,08±0,09*	0,73±0,15	0,76±0,08***
CD16 (NK-лімфоцити)				
%	10,5±1,3	5,0±2,3	5,3±0,2*	5,8±0,2*
10 ⁵ /л	0,28±0,15	0,09±0,04	0,08±0,01*	0,09±0,02**
НСТ спонтанний тест				
%	9,3±1,9	18,4±2,4	6,5±1,9**	14,3±2,1***
10 ⁵ /л	0,28±0,02	0,86±0,07*	0,16±0,03**	0,44±0,03***
НСТ стимульований тест				
%	35,9±2,2	40,1±3,8	29,4±2,4**	48,4±2,5***
10 ⁵ /л	1,08±0,09	1,88±0,20*	0,71±0,15**	1,50±0,14***

Примітка. Тут і в табл. 2 * вірогідність з I контрольною групою, ** вірогідність з групою хворих на системні васкуліти до лікування, *** вірогідність з II контрольною групою.

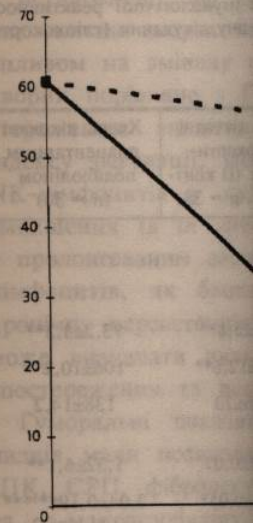


Рис. 2. Динаміка експресії васкуліти під впливом лікування глюкокортикоїдами.

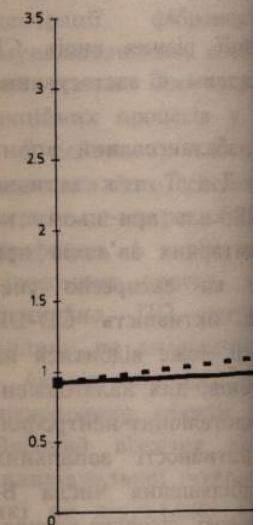


Рис. 3. Динаміка концентрації васкуліти під впливом лікування.

ПП має певний селек-
начає корекцію імун-
Отримані результати
тогенетичних методів

ної системи хворих на системні вас-
(глюкокортикоїдами та плацентарним

Хворі, ліковані глюкокорти- коїдами (II кон- троль, n = 38)	Хворі, ліковані плацентарним полібіоліном (n = 30)
40±3,8***	56,3±5,3***
0,6±0,05*	1,18±0,13***
15±2,2	29±2,8***
0,23±0,05*	0,61±0,04
45±3,8***	15±2,5***
0,67±0,05**	0,31±0,02*****
25,5±2,3*	39±2,6***
7,2±1,8*	15,2±2,0*****
3,54±0,06	2,6±0,05***
42,6±4,5	35,8±3,1*****
0,73±0,15	0,76±0,08***
5,3±0,2*	5,8±0,2*
0,08±0,01*	0,09±0,02**
6,5±1,9**	14,3±2,1***
0,16±0,03**	0,44±0,03***
29,4±2,4**	48,4±2,5***
0,71±0,15**	1,50±0,14*****

ю групою, ** вірогідність з групою
іст з II контрольною групою.

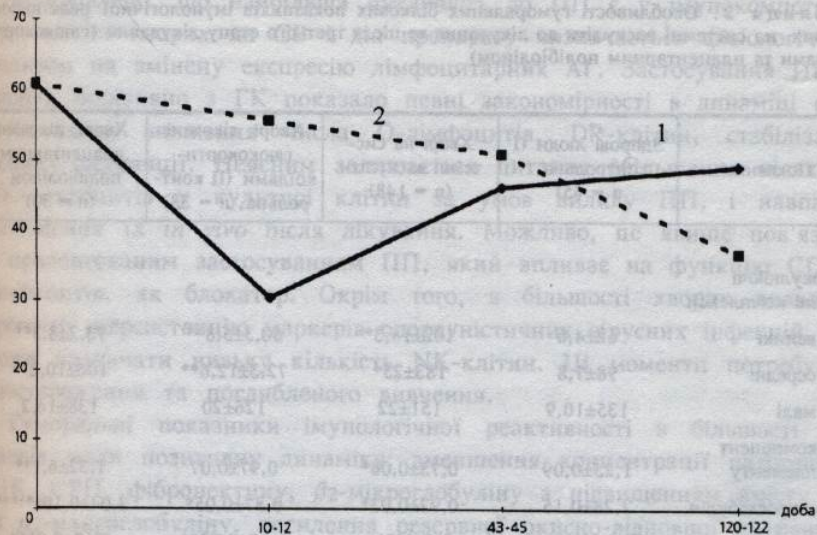


Рис. 2. Динаміка експресії антигену DR (% від загальної кількості лімфоцитів) під впливом лікування глюкокортикоїдами (1) та плацентарним полібіоліном (2) хворих на системні васкуліти.

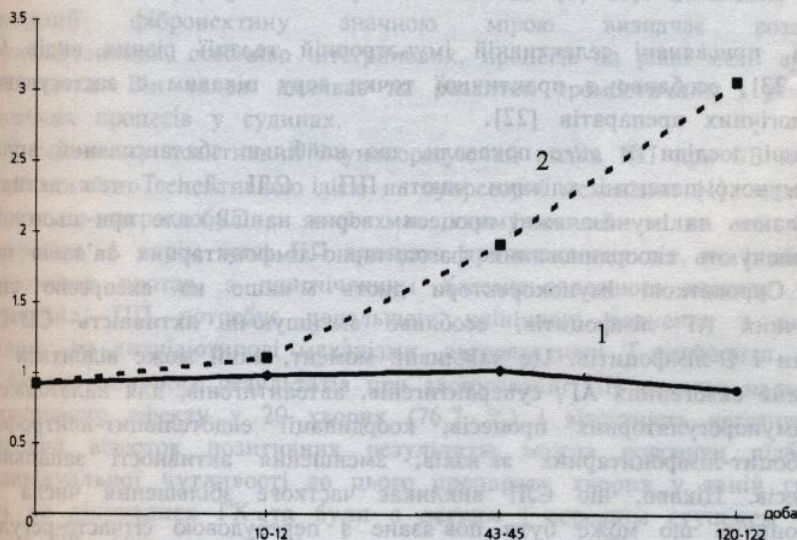


Рис. 3. Динаміка концентрації (г/л) α2-макроглобуліну в сироватці хворих на системні васкуліти під впливом лікування глюкокортикоїдами (1) та плацентарним полібіоліном (2).

ПП має певний селективний вплив на субпопуляції лімфоцитів і визна-
чає корекцію імунорегуляторних гуморальних білків.

Отримані результати дозволили більш диференційно підійти до па-
тогенетичних методів лікування СВ. За останній період з'явилися

Таблиця 2. Особливості гуморальних білкових показників імунологічної реактивності хворих на системні васкуліти до лікування та після третього етапу лікування (глюкокортикоїдами та плацентарним полібіоліном)

Показник	Здорові люди (І контрольна, n = 45)	Хворі на системні васкуліти (n = 148)	Хворі, ліковані глюкокортикоїдами (ІІ контрольна, n = 38)	Хворі, ліковані плацентарним полібіоліном (n = 30)
Циркуючі імунні комплекси				
великі	62±4,6	102±18,3*	50,3±5,8**	73,2±8,3**
середні	98±7,8	183±25*	72,3±12,6**	106±10,2**
малі	135±10,9	151±22	126±20	138±14,2
С3-компонент комплементу	1,25±0,09	0,73±0,06*	0,97±0,07	1,32±6,1**
α ₂ -макроглобулін	2,28±0,15	0,92±0,03*	0,87±0,05*	3,04±0,19*****
β ₂ -мікроглобулін	0,16±0,01	2,5±0,01*	1,17±0,02**	0,17±0,01**
С-реактивний білок	7,0±0,5	520±32*	9,0±0,09**	1,2±0,1**
Фібронектин	313±76,0	448±59*	342±58**	358±62**

праці, присвячені селективній імунотропній терапії різних видів СВ [17, 23], особливо з практичної точки зору цікавим є застосування серологічних препаратів [22].

Наші дослідження *in vitro* показали, що найбільш збалансований вплив на імунокомпетентні клітини мають ПП і СЛП. Л і Т теж активно впливають на імунозалежні процеси хворих на СВ, але при цьому не забезпечують скоординованих фагоцитарно-лімфоцитарних зв'язків при СВ. Сироваткові імунокоректори діють м'якше на експресію специфічних АГ лімфоцитів, особливо зменшуючи активність CD-DR клітин і О-лімфоцитів. Це важливий момент, який може відбитися на подання екзогенних АГ, суперантигенів, автоантигенів, для налагодження імунорегуляторних процесів, координації ендотеліоцит-нейтрофіл-тромбоцит-лімфоцитарних зв'язків, зменшення активності запальних процесів. Цікаво, що СЛП викликає часткове збільшення числа В-лімфоцитів, що може бути пов'язане з перебудовою сітчасто-регуляторних процесів імунної відповіді та посиленням продукції антиідіотипових АТ, і має важливий регулюючий вплив на автоімунні процеси [19].

Застосування вказаних імуномодуляторів стимулює фагоцитарну активність, але більш сильні імунотропні засоби Л і Т виснажують резервну спроможність нейтрофільних клітин до поглинання НСТ і перетворення його в диформаган, а ПП, навпаки, посилює цю активність.

Встановлено, що на них клітин хворих на впливом на змінену с хворих порівняно з П стереження: зниження індексу регуляції. Не NK-лімфоцитів у кул зменшення їх *in vivo* з пролонгованим засто лімфоцитів, як блока хронічну персистенцію може визначати низь спостереження та пог

Гуморальні показни падків мали позитивн ЦИК, СРП, фібронекти та α₂-макроглобуліну, фагоцитозу. ГК теж в імунної системи, але середковані процеси б

Особливості динамік хворих указують на лімфоцитів на формув центрації фібронекти імуноадгезивних, особл ної стінки. Він також ляційних процесів у с

В основному позитив пояснити його селектив через α₂-макроглобулі лімфоцитин. А окрім тог лізосомних протаз, з Звичайно, ПП потреб впливу на антиідіотип

Аналіз клінічних рез позитивного ефекту у Високий відсоток позн індивідуальної чутливо які не лікувалися ГК кості СВ. Позитивний 52,6 %. Ці факти с комплексне лікування розвитку.

Висновки

1. Імунотропні засоби імуноглобулін та плаце

показників імунологічної реактивності
третього етапу лікування (глюкокорти-

Хворі, ліковані глюкокорти- коїдами (II конт- рольна, n = 38)	Хворі, ліковані плацентарним полібіоліном (n = 30)
50,3±5,8**	73,2±8,3**
72,3±12,6**	106±10,2**
126±20	138±14,2
0,97±0,07	1,32±6,1**
0,87±0,05*	3,04±0,19***
1,17±0,02**	0,17±0,01**
9,0±0,09**	1,2±0,1**
342±58**	358±62**

ій терапії різних видів СВ
йору цікавим є застосування

йбільш збалансований вплив
і СЛІ. Л і Т теж активно
х на СВ, але при цьому не
лімфоцитарних зв'язків при
м'якше на експресію спе-
ншуючи активність CD-DR
нт, який може відбитися на
гоантигенів, для налагоджен-
ції ендотеліоцит-нейтрофіл-
ення активності запальних
скоге збільшення числа В-
перебудовою сітчасто-регуля-
осиленням продукції анти-
ий вплив на автоімунні про-

стимулює фагоцитарну ак-
оби Л і Т виснажують ре-
до поглинання НСТ і пе-
навіпаки, посилює цю ак-

Встановлено, що найбільша чутливість до ПП є у імунокомпетент-
них клітин хворих на СВ і дія препарату визначається фізіологічним
впливом на змінену експресію лімфоцитарних АГ. Застосування ПП у
хворих порівняно з ГК показало певні закономірності в динаміці спо-
стереження: зниження числа О-лімфоцитів, DR-клітин, стабілізація
індексу регуляції. Неясним залишається питання збільшення кількості
НК-лімфоцитів у культурі клітин за умов впливу ПП, і навпаки,
зменшення їх *in vivo* після лікування. Можливо, це явище пов'язане
з пролонгованим застосуванням ПП, який впливає на функцію CD16-
лімфоцитів, як блокатор. Окрім того, в більшості хворих виявлено
хронічну персистенцію маркерів опортуністичних вірусних інфекцій, що
може визначати низьку кількість НК-клітин. Ці моменти потребують
спостереження та поглибленого вивчення.

Гуморальні показники імунологічної реактивності в більшості ви-
падків мали позитивну динаміку: зменшення концентрації патогенних
ЦІК, СРП, фібрoneктину, β_2 -мікроглобуліну з підвищенням вмісту С3
та α_2 -макроглобуліну, посилення резервної окисно-відновної активності
фагоцитозу. ГК теж в основному нормалізували гуморальні показники
імунної системи, але вплив на фагоцитоз, як і на лімфоцитарноопо-
середковані процеси був імуносупресивний.

Особливості динаміки вмісту регуляторних білків за умов лікування
хворих указують на їх вплив через CD4 та CD8 субпопуляції
лімфоцитів на формування імунної відповіді [5, 15]. Зниження кон-
центрації фібрoneктину значною мірою визначає розвиток
імуноадгезивних, особливо інтегринових, процесів на рівні медії судин-
ної стінки. Він також впливає на розвиток тромботичних і ремо-
ляційних процесів у судинах.

В основному позитивний імунокорегуючий вплив ПП при СВ можна
пояснити його селективною дією на супресорні механізми [1], можливо
через α_2 -макроглобулін, який має стимулюючий вплив на CD8-
лімфоцити. А окрім того, ПП властива протизапальна дія, як інгібітора
лізосомних протаз, з пригніченням Хагеман-залежного каскаду [15].
Звичайно, ПП потребує подальшого клінічного вивчення з огляду
впливу на антиідіотипові механізми, автореактивні Т-лімфоцити.

Аналіз клінічних результатів при застосуванні ПП показав наявність
позитивного ефекту у 20 хворих (76,7 %) і відсутність негативного.
Високий відсоток позитивних результатів можна пояснити підбором
індивідуальної чутливості до цього препарату хворих у даній групі,
які не лікувалися ГК та були з легким і середнім ступенем тяж-
кості СВ. Позитивний ефект при застосуванні ГК спостерігався у
52,6 %. Ці факти свідчать про необхідність впровадження ПП у
комплексне лікування хворих на СВ, особливо в початкових фазах
розвитку.

Висновки

1. Імунотропні засоби левамизол, тималін, сироватковий людський
імуноглобулін та плацентарний полібіолін *in vitro* стимулюють експ-

ресію специфічних антигенів лімфоцитів у хворих на системні васкуліти, але найбільш селективною фізіологічна дія є в плацентарного полібіоліну.

2. Хворі на системні васкуліти мають розбалансовану експресію лімфоцитарних антигенів та імунорегуляторних білків, послабленість резервних окисно-відновних механізмів фагоцитозу, гіперпродукцію імунних комплексів.

3. Плацентарний полібіолін послаблює експресію АГ на CD-DR-клітини, зменшує кількість О-лімфоцитів, посилює окисно-відновний потенціал фагоцитозу, регулює баланс гуморальних імунозалежних білків, особливо α_2 -макроглобуліну в хворих на системні васкуліти легкої та середньої форми.

За сприяння та допомогу в проведенні імунофлуоресцентних, імуоферментних досліджень висловлюю щире подяку професорові Інституту імунології та експериментальної терапії (м. Вроцлав, Польща) Софії Блах; за виконання імуохімічних досліджень лікарю - імунологу Львівської обласної дитячої спеціалізованої лікарні П.Н.Синишин.

V.V.Chopyak

THE UPON OF IMMUNOTROPIC THERAPY IN PATIENT WITH SYSTEMIC VASCULITIS

148 patients with systemic vasculitis (SV) were observed. In 90 of them «in vitro» we evaluated the action of immunotropic mediators (levamisol, timalin, human plasma immunoglobulin, placental polybiolin) - to evaluate the expression of lymphocyte antigens and oxyde-renewal phagocyte activity. It was estimated, that the major sensitivity patients - do have lymphocytes to placental polybiolin. We studied the influence of this preparation in SV patients, and its effectivity was compared with glucocorticoids. It was estimated, that placental polybiolin has selective action upon T-lymphocytes subpopulations, improves antigens expression on operating variations of T-lymphocytes, stabilises humorally-regulatory protein figures. Its application effectivity makes 76,7 % comparing to glucocorticoids (52,6 %) in patients with light and middle degrees of systemic vasculities hardness-individually sensitive to placental polybiolin.

Medical University of Lviv,
Ministry of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беседин В.Н. Корекция нарушений гомеостаза у беременных с поздним токсикозом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - К., 1990. - 30 с.
2. Внутренние болезни: Пер. с англ. - М.: Медицина. - 1996. - Книга 7. - 720 с.
3. Егоров А.М. Новые направления в развитии иммунологических методов анализа. - В кн.: Итоги науки и техники. - С. Биотехнологии. - 1990. - Т. 24. - С. 3-200.
4. Земсков А.М., Войтекунас Е.Б., Никитин А.В. и др. Иммунологический статус. Критерии его оценки, принцип назначения иммунокорректирующих препаратов: Метод. указ. - Воронеж, 1989. - 40 с.

5. Криворучко Г.А., Минин полибиоліна: Метод. реф. дис. ... канд. мед. наук.
6. Надашкевич О.Н. Плацентарний полібіолін: дис. ... канд. мед. наук.
7. Петров Р.В., Хаитов С.Т. Иммунодепрессивные средства в клинической практике: Метод. реф. дис. ... канд. мед. наук.
8. Полтырев А.С. Актуальные вопросы терапии системных заболеваний // Терап. архив.
9. Чоп'як В.В. Методи імунофлуоресцентного дослідження системних васкулітів: Метод. реф. дис. ... канд. мед. наук.
10. Ballou M., Rarke A. Th. J. Allergy Clin. Immunol.
11. Chakravarty K. Mortality - P. 20-22.
12. De Remec R. Wegener's Clin. Proc. - 1985. - 60.
13. Hadder J.W., Smith D. № 20. - P. 2964-2969.
14. Harley N., Ihle B. Wege - 1990. - 20, № 1. - P. 1-10.
15. Jame S.A. Interaction be № 2. - P. 163-166.
16. Jayne D. Theatment of s 1991. - № 5. - P. 1137-1142.
17. Leavitt R.Y., Fauci A.S. J. Rheumatol. - 1989. - 16, № 1. - P. 1-10.
18. Loch H., Lindstrom F. J. Rheumatol. - 1989. - 16, № 1. - P. 1-10.
19. Rodey G.E. Anti-iditypic - 32. - P. 361-376.
20. Ronda N. Intravenous im // Vox. Sang. - 1993. - 64, № 1. - P. 1-10.
21. Steppat D., Parpatt L., C tive studies. - In: 95 Tag - 1993. - P. 1-10.
22. Tomino Y., Sakai H., globulin in patients with P. 42-48.
23. Wankowior A. Penspe selektywnej // Nowa Kli - 1993. - P. 1-10.

Львів. мед. ун-т
М-ва охорони здоров'я Укр

в у хворих на системні вас-
логічна дія є в плацентарного
ють розбалансовану експресію
яторних білків, послабленість
фагоцитозу, гіперпродукцію

експресію АГ на CD-DR-
ів, посилює окисно-відновний
гуморальних імунізалежних
их на системні васкуліти лег-

оведені імунофлуоресцентних,
о ширю подяку професорові
ї терапії (м. Вроцлав, Поль-
імічних досліджень лікарю -
ціалізованій лікарні П.Н.Си-

were observed. In 90 of them
unotropic mediators (levamisol,
centar polybiolin) - to evaluate
and oxyde-renewal phagocyte
sensitivity patients - do have
studied the influence of this
fectivity was compared with
centar polybiolin has selective
improves antigens expression
stabilises humorally-regulatory
makes 76,7 % comparing to
light and middle degrees of
sensitive to placental poly-

менных с поздним токсикозом: Авто-

1996. - Книга 7. - 720 с.

огических методов анализа. - В кн.:
- Т. 24. - С. 3-200.

Иммунологический статус. Критерии
ощих препаратов: Метод. указ. - Во-

9. Фізіол. журн. 1997. Т. 43, № 5-6

5. Криворучко Г.А., Миндюк М.В., Логинский В.Е. Получение и клиническое применение полибиолина: Метод. реком. - Львов, 1976. - 15 с.
6. Надашкевич О.Н. Плацентарный полибиолин в терапии ревматоидного артрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - К., 1988. - 23 с.
7. Петров Р.В., Хаитов Р.В., Манько В.М. и др. Методические материалы по экспериментальному и клиническому испытанию иммуномодулирующего действия фармакологических средств: Метод. реком. - М., 1984. - 37 с.
8. Полтырев А.С. Актуальные проблемы патогенеза васкулитов при ревматических заболеваниях // Терап. архив. - 1990. - № 9. - С. 147-151.
9. Чоп'як В.В. Методи індивідуального підбору імунотропних препаратів у хворих на системні васкуліти: Метод. реком. - Львів, 1986. - 16 с.
10. Ballou M., Rarke A. The use of intravenous immunoglobulin in collagen vascular disorders // J.Allergy Clin. Immunol., 1989. - 84. - P. 608-612.
11. Chakravarty K. Mortality in systemic vasculitis // Rheumatology in Europe. - 1996. - 25, № 1. - P. 20-22.
12. De Remec R. Wegener's granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents // Clin. Proc. - 1985. - 60. - P. 27-32.
13. Hadder J.W., Smith D.L. Immunomodulation and Immunotherapy // JAMA. - 1992. - 268, № 20. - P. 2964-2969.
14. Harley N., Ihle B. Wegener's granulomatosis-use of cyclosporin - A // Austral. and N.Z.J.Med. - 1990. - 20, № 1. - P. 71-73.
15. Jame S.A. Interaction between cytokines and alfa 2 - macroglobulin // Immunology. - 1990. - № 2. - P. 163-166.
16. Jayne D. The treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulins // Lancet. - 1991. - № 5. - P. 1137-1139.
17. Leavitt R.Y., Fauci A.S. Systemic vasculitis // Clin. Immunol. - 1988. - № 1. - P. 125-141.
18. Loch H., Lindstrom F. Wegener's granulomatosis: treatment failure on conventional therapy // J.Rheumatol. - 1989. - 16, № 4. - P. 544-546.
19. Rodey G.E. Anti-idiotypic antibodies and regulation of immune response // Transfusion. - 1992. - 32. - P. 361-376.
20. Ronda N. Intravenous immunoglobulin therapy of autoimmune and systemic inflammatory disease // Vox. Sang. - 1993. - 64. - P. 65-72.
21. Steppat D., Parpatt L., Cross N. Intermittierende und kontinuierliche Nulomatose - Eineprospektive studies. - In: 95 Tagung der Deuts. Gesellsh. fur Inn.Med. 2. - Berlin, 1989. - S. 276-276.
22. Tomino Y., Sakai H., Takaya M. et al. Solubilisation of CIC with human serum, gamma-globulin in patients with systemic vasculitis // Clin. and Exp. Immunol. - 1984. - 58, № 1. - P. 42-48.
23. Wankowicz A. Perspektywy leczenia chorob autoimmunologicznych w kierunku terapii selektywnej // Nowa Klinika. - 1995. - № 3. - P. 51-55.

Львів. мед. ун-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 6.03.97