

КЛИНИКО–ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИННО–МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА И ИМУНОФАНА У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ПОСЛЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Г.М. Хасанова¹, А.В. Тутельян², Д.А. Валишин³

¹ Городская клиническая больница № 13, Уфа

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

³ Башкирский государственный медицинский университет РосЗДРАВА, Уфа

Clinical-Immunologic Basis of using Vitaminous-Mineral Complex and Imunophan in Rehabilitation for Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

G.M. Khasanova¹, A.V. Tutelyan², D.A. Valishin³

¹ Municipal clinical Hospital № 13, Ufa

² Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Russian Consumer Good Supervisor, Moscow

³ Bashkir State Medical University of Russian Public Health Service, Ufa

Резюме. Изучена эффективность Имунофана, Мильгамы, Витрум-антиоксиданта в комплексной терапии реконвалесцентного периода геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Выявлено, что данная терапия способствует статистически достоверному уменьшению уровня TNF- α , IL-4, IL-10 и повышению уровней INF- γ и IL-2, оказывает нормализующее действие на показатели клеточного иммунитета, увеличивает ёмкость функционального резерва фагоцитов. Отмечается нормализация витаминного статуса при среднетяжелой форме геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) и значительное улучшение показателей обеспеченности витаминами при тяжелой форме ГЛПС. Положительное влияние на иммунитет, витаминный статус, содержание эссенциальных микроэлементов способствует клиническому улучшению течения заболевания.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, иммунитет, витамины, эссенциальные микроэлементы.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острая хантан-вирусная природноочаговая инфекция, широко распространенная в различных регионах Российской Федерации. На территории республики Башкортостан (РБ) природные очаги ГЛПС считаются самыми активными и крупными в России [1].

Учитывая современные представления об этиологии и патогенезе ГЛПС, лекарственная терапия должна сочетать воздействие на систему иммунитета и на коррекцию антиоксидантной защиты. В этом плане весьма привлекателен Имунофан.

Abstract. The efficiency of using Imunophan, Milgamma, Vitrum-antioxidant in a multimodality therapy during a recovery period for patients with hemorrhagic fever with renal syndrome has been studied. Statistically-valid the given therapy leads to the decrease of TNF- α , IL-4, IL-10 level, the increase of INF- γ and IL-2 levels, improves cellular immunity and increases an induction index and working balance of phagocytes. Stabilization of vitamin status was exposed with patients suffering from a middle form of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and significant improvement of a vitamin ratio with patients suffering from a bad form of HFRS. Positive influence on phylaxis, vitamin status, an essential microelement level leads to a clinical improvement of disease state.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, phylaxis, vitamins, essential microelements.

Иммунокорректирующий и антиоксидантный эффект Имунофана доказан при целом ряде инфекционных и неинфекционных заболеваний [2, 3]. Изучение клинико-иммунологической эффективности Имунофана при ГЛПС не проводилось.

Среди нарушений метаболизма, возникающих при ГЛПС, значительное место занимают нарушения баланса витаминов [4, 5]. Дефицит витаминов в современных условиях рассматривается как фактор, способствующий развитию различной патологии и усугубляющий степень тяжести многих заболеваний вследствие их патогенетической значимости в метаболических процессах. Обеспечен-

ности витаминами при ГЛПС посвящено немного работ и датируются они 1940–1970-ми гг. [4, 5]. Применение в терапии ГЛПС витаминов часто является эмпирическим и недостаточно обоснованным.

Цель исследования — клинико-иммунологическое обоснование применения витаминно-минерального комплекса и Имунофана для оптимизации терапии реконвалесцентного периода геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Материалы и методы

Наблюдались 232 реконвалесцента ГЛПС, находившихся на амбулаторном лечении в поликлиниках № 1 и № 2 Городской клинической больницы № 13 г. Уфы, из них 192 мужчины (82,8%) и 40 женщин (17,2%). Пациенты были распределены следующим образом:

- из 113 реконвалесцентов среднетяжелой формы ГЛПС 57 человек, наряду со стандартной терапией, получали иммуномодулятор Имунофан и витаминно-минеральный комплекс, у 29 из них изучался витаминно-минеральный баланс в летне-осенний период, у 28 человек — в зимний период. Контрольную группу для них составили 56 реконвалесцентов среднетяжелой формы ГЛПС, получающие стандартную терапию, из них 26 были обследованы в летне-осенний период, 30 человек — в зимний период;

- из 119 реконвалесцентов тяжелой формы ГЛПС 64 человека, наряду со стандартной терапией, получали иммуномодулятор Имунофан и витаминно-минеральный комплекс, у 31 из них изучался витаминно-минеральный баланс в летне-осенний период, у 33 человек — в зимний период. Контрольную группу для них составили 55 реконвалесцентов тяжелой формы ГЛПС, получающие стандартную терапию, из них 27 были обследованы в летне-осенний период, 28 человек — в зимний период.

В группу здоровых были включены 44 практически здоровых человека соответствующего возраста (в основном, врачи, преподаватели школ и вузов), в том числе в зимний период обследовано 21 человек, в летне-осенний период — 23 человека.

Возраст обследованных 18–55 лет (средний возраст $37,4 \pm 2,6$ лет). Из исследования исключались те лица, которые до заболевания ГЛПС имели болезни почек, печени, сердечно-сосудистой системы, нервной системы и эндокринологические заболевания.

Кровь для исследования брали из локтевой вены, утром натощак в объеме 9 мл. Определение витаминов E, A, C, B1 и B6 в сыворотке крови проводилось методом высокоэффективной жидкост-

ной хроматографии в лаборатории «Ситилаб — Башкортостан».

Для определения концентрации цитокинов (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) использовали наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Определение уровня цитокинов проводилось иммуноферментным методом, в соответствии с инструкцией производителя.

Интенсивность генерации фагоцитами АФК определяли с помощью регистрации уровня люминол-зависимой хемилюминесценции [6]. Регистрацию свечения проводили на приборе хемилюминомер «ХЛМ-003». Для оценки емкости резерва функциональной активности фагоцитов крови применялась формула: $X = (I_{\text{стим}} - I_{\text{сп}}) / I_{\text{сп}}$, где X — соотношение резерва функциональной активности и спонтанного свечения фагоцитов крови; $I_{\text{стим}}$ — максимальная интенсивность индуцированного свечения крови, $I_{\text{сп}}$ — максимальная интенсивность спонтанного свечения крови.

Имунофенотипирование клеток периферической крови осуществлялось методом прямой иммунофлуоресценции с помощью проточного цитофлуориметра «FACS Calibur» (фирма Becton Dickinson, США) с помощью реагентов фирмы «Becton Dickinson» с характеристикой основных маркеров иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, индекс CD4/8).

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартного статистического пакета программ Statistica 7.0 for Windows. Среднее значение M и ошибку среднего значения m вычисляли в Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Исследования, проведенные на 1 этапе, показали, что особенности иммунологической реактивности у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ГЛПС сразу после выписки из стационара характеризуются депрессией факторов естественной резистентности, T-клеточного звена системы иммунитета, нарушением соотношения цитокинов, что согласуется с данными других авторов [7, 8]. Изучение иммунологического статуса через 1–1,5 мес. после выписки из стационара (в этот срок обычно закрывается лист нетрудоспособности и реконвалесценты выписываются к труду) показало достоверное наличие иммунодефицита и дисбаланса цитокинов (табл. 1 и 2).

Исследование витаминного статуса у реконвалесцентов ГЛПС сразу после выписки из стационара показало наличие гиповитаминоза по витаминам A, E, B1, B6 и C как в зимний, так и в летне-осенний период, который был более выражен при тяжелом течении заболевания. В летне-осенний период количество лиц, выписанных из стацио-

нара с гиповитаминозом тиамина при тяжелой и среднетяжелой форме заболевания, составило 87,4% и 72,4% соответственно; с гиповитаминозом пиридоксина — 72,5% и 69,2%; с гиповитаминозом аскорбиновой кислоты — 71,7% и 66,3%; с гиповитаминозом токоферолов — 67,3% и 54,2%; с гиповитаминозом ретинола — 58,5% и 49,6%.

Несомненный интерес представляет динамика витаминного статуса пациентов на фоне стандартной терапии с применением и без применения витаминотерапии. На фоне стандартной терапии у реконвалесцентов ГЛПС происходит стабилизация состояния, создаются условия для самовосстановления витаминного статуса.

Какую витаминную недостаточность и в какой срок организм способен восстановить самостоятельно, какое нарушение витаминного баланса требует обязательной фармакологической коррекции с помощью витаминных препаратов — вопросы, имеющие принципиальное значение для восстановительного лечения пациентов. Наши исследования показали, что без фармакологической коррекции у реконвалесцентов среднетяжелой формы ГЛПС через 1–1,5 мес. уровень витаминов Е, А, В1, В6 и С в летне-осенний и зимний периоды находился на нижней границе нормальных величин, но был достоверно ниже показателей здоровых лиц, кроме аскорбиновой кислоты, уровень которой в летне-осенний период достоверно не отличался от показателей здоровых лиц. У реконвалесцентов тяжелой формы ГЛПС через 1–1,5 мес. среднестатистическое восстановление витаминного баланса без фармакологической коррекции отмечалось только для витаминов В6 и С и только до нижней границы нормы. Однако различия с показателями здоровых лиц также были статистически достоверны, $p < 0,05$. Число реконвалесцентов тяжелой и среднетяжелой формы ГЛПС с дефицитом витаминов в сыворотке крови через 1–1,5 мес. амбулаторного лечения в летне-осенний период составили для тиамина 72,1% и 61,3% соответственно; для пиридоксина — 61,4% и 58,5%; для аскорбиновой кислоты — 64,5% и 53,7%; для токоферолов — 54,6% и 44,6%; для ретинола — 36,2% и 29,7%.

Нарушения иммунного ответа, дефицит витаминов и эссенциальных микроэлементов у реконвалесцентов среднетяжелой и тяжелой формы ГЛПС явились основанием для проведения иммунокорректирующей терапии и назначения витаминно-минерального комплекса.

Для коррекции витаминно-микроэлементного дисбаланса назначали Витрум антиоксидант по 1 таблетке 1 раз в день в течение 4 недель и Мильгаму по 2 мл в/м ежедневно № 10, затем по 1 драже 1 раз в день в течение 30 дней. Выбор данного препарата был продиктован тем, что Мильгама в

драже содержит бенфотиамин (жирорастворимую форму тиамина, которая лучше усваивается, чем водорастворимая форма) 100 мг и пиридоксин 100 мг. Мильгама в инъекционной форме содержит тиамин гидрохлорид и пиридоксин гидрохлорид по 100 мг, цианкобаламина гидрохлорид 1000 мкг, лидокаина 20 мг, данный состав обладает анальгезирующим действием, стимулирует регенерацию нервной ткани и способствует устранению дефицита витаминов группы «В». Витрум антиоксидант содержит ретинол 5000 МЕ, аскорбиновую кислоту 250 мг, токоферол 200 МЕ, цинк 10 мг, селен 20 мкг, марганец 2 мг, медь 1,1 мг. Таким образом, данные препараты содержат те витамины и микроэлементы, дефицит которых был выявлен у больных ГЛПС. Иммуномодулятор Имунофан назначали в дозе 50 мкг/мл внутримышечно один раз в сутки, через день (10 инъекций).

В качестве критериев эффективности назначения Имунофана и витаминно-минерального комплекса реконвалесцентам ГЛПС нами использованы следующие критерии:

1. Клинические — длительность повышенной умственной и физической утомляемости, слабости, повышенной раздражительности, нарушения концентрации внимания, головной боли, чувства тяжести в поясничной области и чувства усталости утром (в днях).

2. Лабораторные (иммунологический и витаминный статус) — субпопуляционный состав лимфоцитов крови, определение цитокинового профиля и емкости резерва фагоцитов, содержание токоферолов, ретинола, тиамина, пиридоксина и аскорбиновой кислоты в крови реконвалесцентов ГЛПС.

Результаты исследований представлены в таблицах 1–3.

Как видно из таблицы 3, у всех реконвалесцентов, получавших иммуномодулятор и рациональную коррекцию витаминного и микроэлементного баланса, достоверно быстрее прошли такие клинические симптомы, как повышенная умственная и физическая утомляемость, слабость, повышенная раздражительность, нарушение концентрации внимания, головная боль, чувство усталости утром, в сравнении с группами контроля.

Кроме того, выявлена достоверная разница в продолжительности болей в поясничной области в опытной и в контрольной группе.

Результаты исследования иммунологических показателей и витаминного статуса при среднетяжелой и тяжелой форме ГЛПС в группе с включением в комплексную терапию Имунофана, Мильгамы и Витрум-антиоксиданта и в группе, где проводилась только базисная терапия, представлены в таблицах 1 и 2. Выявлено достоверное различие у опытной и контрольной группы в улучшении

Таблица 1

Иммунологический, витаминный статус и содержание эссенциальных микроэлементов у реконвалесцентов среднетяжелой формы ГЛПС на фоне комплексной терапии с включением Имунофана, Мильгамы и Витрум-антиоксиданта (M±m)

Показатели	Здоровые (n = 30)	Опытная группа (n = 36)		Контрольная группа (n = 34)	
		После выписки	Через 1 месяц	После выписки	Через 1 месяц
Емк. резерва фагоцитов	21,7±0,6	11,3±0,7**	20,1±0,8 #	11,3±0,7**	16,7±0,9*
CD3+, %	61,93±1,18	51,35±1,48*	63,22±1,15 #	51,35±1,48*	54,39±1,23*
CD4+, %	44,18±0,53	37,4±0,72*	45,13±0,33 #	37,4±0,72*	42,25±0,28*
CD8+, %	29,4±0,61	33,13±0,52*	29,7±0,46 #	33,13±0,52*	31,5±0,21*
CD16+, %	14,24±0,12	12,1±0,31*	14,45±0,17 #	12,1±0,31*	13,5±0,19*
ИРК	1,5±0,24	1,13±0,15	1,5±0,31	1,13±0,15	1,34±0,27
INF-γ, пг/мл	10,2±1,15	6,92±1,23*	9,4±1,35	6,92±1,23*	7,85±1,16
TNF-α, пг/мл	2,4±0,45	15,3±1,92*	4,2±0,78 #	15,3±1,92*	9,8±2,13*
IL-2, пг/мл	7,8±0,36	6,51±0,24*	7,6±0,38 #	6,51±0,24*	7,06±0,41
IL-4, пг/мл	3,64±0,52	10,91±0,24**	5,12±0,6 #	10,91±0,24**	8,96±0,61*
IL-10, пг/мл	12,2±0,75	56,82±3,14**	18,7±0,33 #	56,82±3,14**	28,45±2,31*
Цинк, мг/л	0,89±0,01	0,77±0,02**	0,87±0,02 #	0,73±0,02**	0,77±0,05*
Селен, мкг/л	115,2±0,05	58,2±0,18**	82,5±3,1* #	58,1±0,21**	68,3±2,9**
Е, мг/дл летне-осенний / зимний период	1,31±0,05 1,16±0,05	0,72±0,04** 0,69±0,03**	1,29±0,02 # 1,12±0,04 #	0,72±0,04** 0,69±0,03**	0,86±0,02** 0,83±0,03**
А, мкг/дл летне-осенний / зимний период	59,4±2,6 50,3±2,4	29,9±2,1** 27,8±2,4**	56,3±1,8 # 51,1±2,2 #	29,9±2,1** 27,8±2,4**	32,3±1,1** 29,8±2,1**
В1, мкг/л летне-осенний / зимний период	62,2±2,6 59,3±1,4	25,2±1,4** 22,5±2,4**	57,6±2,7 # 55,3±1,6 #	25,2±1,4** 22,5±2,4**	34,15±3,1** 30,6±1,7**
В6, мкг/л летне-осенний / зимний период	22,3±1,1 19,5±0,9	9,23±0,2** 8,5±0,2**	19,5±1,6 # 17,7±0,6 #	9,23±0,2** 8,5±0,2**	14,74±1,2* 12,13±0,4*
С, мкг/мл летне-осенний / зимний период	12,1±0,4 10,4±0,3	9,86±0,3** 8,4±0,3**	11,9±0,4 10,3±0,6 #	9,86±0,3** 8,4±0,3**	10,83±0,5 9,1±0,4*

* – статистически достоверное различие со здоровыми, p<0,05;

** – статистически достоверное различие со здоровыми, p<0,01;

– статистически достоверное различие между подгруппами, p<0,05.

Таблица 2

Иммунологический, витаминный статус и содержание эссенциальных микроэлементов у реконвалесцентов тяжелой формы ГЛПС на фоне комплексной терапии с включением Имунофана, Мильгамы и Витрум-антиоксиданта (M±m)

Показатели	Здоровые (n = 30)	Опытная группа (n = 35)		Контрольная группа (n = 38)	
		После выписки	Через 1 месяц	После выписки	Через 1 месяц
Емк. резерва фагоцитов	21,7±0,6	11,3±0,7**	18,7±0,6* #	11,3±0,7**	14,2±0,5**
CD3+, %	61,93±1,18	49,87±1,32**	60,41±1,15 #	49,73±1,29**	52,9±1,24*
CD4+, %	44,18±0,61	32,3±0,95*	43,52±0,31 #	32,6±0,72*	39,5±0,43*
CD8+, %	29,4±0,61	35,13±0,48*	31,1±0,34 #	35,2±0,52*	32,4±0,27*
CD16+, %	14,24±0,12	12,6±0,42*	14,04±0,21 #	12,8±0,31*	13,2±0,35*
ИРК	1,5±0,24	0,92±0,15	1,4±0,16	0,93±0,11	1,22±0,12
INF-γ, пг/мл	10,2±1,15	4,52±1,35*	8,61±1,22 #	4,54±1,11*	5,24±1,12*
TNF-α, пг/мл	2,4±0,45	31,2±2,42*	6,13±0,34* #	31,1±2,31*	13,2±2,72*
IL-2, пг/мл	7,8±0,36	5,14±0,28*	7,22±0,21 #	5,21±0,31*	6,24±0,13*
IL-4, пг/мл	3,64±0,52	15,42±0,62**	7,82±0,41* #	15,44±0,54**	10,34±0,46*
IL-10, пг/мл	12,2±0,75	64,24±4,31**	21,5±0,29* #	64,23±4,32**	31,42±2,64*
Цинк, мг/л	0,89±0,01	0,64±0,05**	0,83±0,09 #	0,64±0,04**	0,71±0,04*
Селен, мкг/л	115,2±0,05	48,3±0,41**	74,36±1,9* #	48,2±0,52**	52,7±3,2**
Е, мг/дл летне-осенний / зимний период	1,31±0,05 1,16±0,05	0,36±0,02** 0,33±0,03**	1,08±0,03* # 0,9±0,02* #	0,38±0,03** 0,33±0,05**	0,71±0,03** 0,67±0,05**
А, мкг/дл летне-осенний / зимний период	59,4±2,6 50,3±2,4	28,5±2,1** 26,7±2,5**	51,7±2,9 # 43,4±2,7 #	28,1±2,5** 26,7±2,1**	29,5±0,9** 27,5±2,2**
В1, мкг/л летне-осенний / зимний период	62,2±2,6 59,3±1,4	25,2±1,4** 22,5±2,4**	55,4±2,2 # 52,9±2,9 #	25,2±1,4** 22,5±2,4**	30,1±2,4** 28,4±1,9**
В6, мкг/л летне-осенний / зимний период	22,3±1,1 19,5±0,9	9,23±0,2** 8,5±0,2**	18,4±1,9 # 15,6±1,8 #	9,23±0,2** 8,5±0,2**	13,4±1,5* 9,4±0,3*
С, мкг/мл летне-осенний / зимний период	12,1±0,4 10,4±0,3	9,86±0,3** 8,4±0,3**	11,6±0,2 # 10,1±0,4 #	9,86±0,3** 8,4±0,3**	10,4±0,3 8,9±0,2*

* – статистически достоверное различие со здоровыми, p<0,05;

** – статистически достоверное различие со здоровыми, p<0,01;

– статистически достоверное различие между подгруппами, p<0,05.

Клинические критерии эффективности применения Имунофана, Мильгамы и Витрум-антиоксиданта в комплексной терапии реконвалесцентов ГЛПС

Длительность клинических проявлений (дни)	Реконвалесценты среднетяжелой формы ГЛПС, подгруппа лечения (n = 36)	Реконвалесценты среднетяжелой формы ГЛПС, подгруппа сравнения (n = 34)	Реконвалесценты тяжелой формы ГЛПС, подгруппа лечения (n = 35)	Реконвалесценты тяжелой формы ГЛПС, подгруппа сравнения (n = 38)
Повышенная умственная и физическая утомляемость	14,2±1,9*	28,3±2,1	27,4±1,5*	46,5±2,3
Слабость	16,4±1,8*	29,5±3,1	29,3±1,2*	41,2±1,5
Повышенная раздражительность	8,4±0,7*	14,6±1,4	13,5±0,9*	19,3±2,1
Нарушение концентрации внимания	12,4±0,7*	21,5±1,2	18,6±1,1*	37,8±2,3
Головная боль	14,2±0,6*	27,5±2,3	19,6±1,5*	36,9±1,2
Чувство тяжести в поясничной области	19,5±1,9*	21,3±2,1	29,4±1,4*	32,1±1,7
Чувство усталости утром	16,8±1,2*	29,5±2,1	26,7±1,9*	39,6±2,6

* – статистически достоверное различие между подгруппами, $p < 0,05$.

таких иммунологических показателей, как ёмкость резерва фагоцитов, увеличение количества Т-лимфоцитов (CD3+), хелперов/индукторов (CD4), натуральных киллеров (CD16+) и снижение супрессоров (CD8), причем в опытной группе количество изучаемых субпопуляций лимфоцитов практически не отличалось от их уровня у здоровых людей.

Анализ динамики уровня циркулирующих цитокинов у реконвалесцентов среднетяжелой и тяжелой формы ГЛПС на фоне применения Имунофана и витаминно-минерального комплекса выявил значительное снижение уровней TNF- α , IL-4, IL-10 и повышение уровней INF- γ и IL-2. Различия между показателями данных цитокинов в опытной и контрольной группе были достоверны, $p < 0,05$. Кроме того, выявлено, что в контрольной группе уровень TNF- α , IL-4, IL-10 был достоверно выше, чем в группе здоровых, $p < 0,05$, а в опытной группе среднетяжелой формы ГЛПС показатели изучаемых цитокинов достоверно не отличались от показателей здоровых лиц, что указывает на наступление иммунологической реабилитации на фоне проводимой коррекции у реконвалесцентов ГЛПС среднетяжелой формы.

Для изучения взаимосвязей между показателями иммунной системы, витаминного и микроэлементного статуса проведен корреляционный анализ.

У реконвалесцентов среднетяжелой формы ГЛПС выявлена положительная корреляционная связь ($r = 0,61$ при $p < 0,05$) между содержанием цинка и селена, что указывает на функциональный синергизм этих микроэлементов. Между уровнем цинка и витамином А выявлена положительная корреляционная связь ($r = 0,65$ при $p < 0,05$). Между ёмкостью резерва функциональ-

ной активности фагоцитов обнаружена прямая средняя корреляционная связь с селеном ($r = 0,56$ при $p < 0,05$), с цинком ($r = 0,52$ при $p < 0,05$), с витамином Е ($r = 0,57$ при $p < 0,05$) и с витамином А ($r = 0,55$ при $p < 0,05$). Между уровнем IL-2 выявлена сильная положительная связь с концентрацией селена ($r = 0,7$ при $p < 0,05$) и средняя положительная связь с цинком ($r = 0,68$ при $p < 0,05$) и с витамином Е ($r = 0,51$ при $p < 0,05$). Уровень естественных киллеров (CD16+) положительно связан с концентрацией тиамина ($r = 0,53$ при $p < 0,05$), пиридоксина ($r = 0,6$ при $p < 0,05$), с токоферолом ($r = 0,57$ при $p < 0,05$) и с ретинолом ($r = 0,62$ при $p < 0,05$).

У реконвалесцентов тяжелой формы ГЛПС отмечается повышение интенсивности связей между компонентами иммунитета, витаминами и микроэлементами. Между ёмкостью резерва функциональной активности фагоцитов обнаружена прямая сильная корреляционная связь с селеном ($r = 0,7$ при $p < 0,05$), с цинком ($r = 0,71$ при $p < 0,05$), с витамином Е ($r = 0,74$ при $p < 0,05$) и с витамином А ($r = 0,69$ при $p < 0,05$). Между уровнем IL-2 выявлена сильная положительная связь с концентрацией селена ($r = 0,74$ при $p < 0,05$), с цинком ($r = 0,71$ при $p < 0,05$) и средняя положительная связь с витамином Е ($r = 0,68$ при $p < 0,05$). Между уровнем естественных киллеров (CD16+) установлена положительная связь с концентрацией тиамина ($r = 0,62$ при $p < 0,05$), пиридоксина ($r = 0,66$ при $p < 0,05$), с токоферолом ($r = 0,63$ при $p < 0,05$) и с ретинолом ($r = 0,67$ при $p < 0,05$). Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем Т-лимфоцитов (CD3+) и концентрацией витамина Е ($r = 0,58$ при $p < 0,05$).

При проведении витаминотерапии препаратами Мильгама, Витрум-антиоксидант в течение месяца

уровень токоферолов, ретинола, тиамина, пиридоксина и аскорбиновой кислоты достоверно не отличался от показателей здоровых лиц как в летне-осенний, так и в зимний период у реконвалесцентов среднетяжелой формы ГЛПС. У реконвалесцентов тяжелой формы ГЛПС в опытной группе уровень токоферолов был достоверно ниже, чем у здоровых лиц, что указывает на необходимость проведения дальнейшего восстановления баланса витамина Е. Возможно, это связано с продолжающимися процессами перекисидации и повышенным расходом данного витамина у реконвалесцентов тяжелой формы ГЛПС. Важное значение токоферола, ретинола и аскорбиновой кислоты для иммунитета связано с их антиоксидантными свойствами и защитой мембраны фагоцитов от разрушающего действия свободнорадикальных форм кислорода.

Наши данные о связи витаминов А, С и Е с показателями иммунитета согласуются с исследованиями других авторов [9, 10]. По литературным данным, ретиноиды способны стимулировать киллерную активность и пролиферацию Т-лимфоцитов, изменяя субпопуляционные соотношения этих клеток в сторону преобладания Т-хелперов [9]. Дополнительное введение α -токоферола повышает активность естественных киллеров, тормозит развитие некоторых аутоиммунных реакций, стимулирует секрецию Т-лимфоцитами цитокина IL-2, активирующего пролиферацию как Т-, так и В-лимфоцитов [10].

После курса лечения препаратами Имунофан, Мильгама и Витрум-антиоксидант число реконвалесцентов тяжелой и среднетяжелой формы ГЛПС с дефицитом витаминов в летне-осенний период составил для тиамин 61,7% и 54,2% соответственно; для пиридоксина — 52,4% и 49,7%; для аскорбиновой кислоты — 56,3% и 42,6%; для токоферолов — 43,2% и 31,7%; для ретинола — 28,4% и 19,2%. Таким образом, количество лиц с гиповитаминозами значительно уменьшилось.

Выводы

1. У реконвалесцентов ГЛПС сразу после выписки из стационара отмечается гиповитаминоз по витаминам А, Е, В1, В6 и С как в зимний, так и в летне-осенний период, более выраженный при тяжелом течении заболевания.

2. Без фармакологической коррекции у реконвалесцентов среднетяжелой формы ГЛПС через 1–1,5 мес. уровень витаминов Е, А, В1, В6 и С в летне-осенний и зимний периоды находится на нижней границе нормальных величин и достоверно ниже показателей здоровых лиц. У реконвалесцентов тяжелой формы ГЛПС через 1–1,5 мес. среднестатистическое восстановление витаминного баланса без фармакологической коррекции отмечалось только для витаминов В6 и С и только

до нижней границы нормы. Различия с показателями здоровых лиц также были статистически достоверны, $p < 0,05$.

3. Назначение Имунофана, Мильгама и Витрум-антиоксиданта в комплексной терапии реконвалесцентного периода среднетяжелой и тяжелой формы ГЛПС способствует статистически достоверному уменьшению уровня TNF- α , IL-4, IL-10 и повышению уровней INF- γ и IL-2, оказывает нормализующее действие на показатели клеточного иммунитета, увеличивает ёмкость функционального резерва фагоцитов. Отмечается нормализация витаминного статуса при среднетяжелой форме ГЛПС и значительное улучшение показателей обеспеченности витаминами при тяжелой форме ГЛПС. Положительное влияние на иммунитет, витаминный статус, содержание эссенциальных микроэлементов способствует клиническому улучшению течения заболевания.

Литература

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / под ред. Р.Ш. Магазова. — Уфа: Гилем, 2006. — 240 с.
2. Лебедев, В.В. Опыт применения иммунокорригирующего препарата «Имунофан» для лечения дифтерии / В.В. Лебедев [и др.] // Тер. архив. — 1996. — Т. 68, № 2. — С. 66–68.
3. Слепова, О.С. Применение нового пептидного препарата Имунофан при лечении глазных заболеваний / О.С. Слепова [и др.] // Офтальмологический журнал. — 1997. — № 1. — С. 5–8.
4. Константинов, А.А. Патогенетическое значение нарушений некоторых сторон обмена веществ у больных дальневосточной геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.А. Константинов // Микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1959. — № 5. — С. 127.
5. Концевая, Н.Г. Некоторые показатели белкового обмена и витаминного баланса у больных дальневосточной геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Н.Г. Концевая [и др.] // Вопросы медицинской химии. — 1970. — Т. 16, № 4. — С. 376–381.
6. Фархутдинов, Р.Р. Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине / Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских. — Уфа: МДМ АРК, 1995. — 54 с.
7. Валишин, Д.А. Гормонально-иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д.А. Валишин. — М., 1999. — 31 с.
8. Бурганова, А.Н. Сравнительная оценка некоторых видов этиотропной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Бурганова. — Уфа, 2001. — 116 с.
9. Альбанова, В.И. Лечение ретиноидами / В.И. Альбанова, В.И. Ноздрин, Л.Н. Поляченко // Российский медицинский журнал. — 1996. — № 6. — С. 41–44.
10. Плещитый, К.Д. Влияние витамина Е на содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови и некоторые показатели неспецифической резистентности / К.Д. Плещитый, Г.Т. Сухих, Т.В. Давыдова // Вопросы питания. — 1984. — № 4. — С. 42–44.

Авторский коллектив:

Хасанова Гузель Миргасимовна — врач-инфекционист высшей категории Городской клинической больницы №13, к.м.н., докторант кафедры инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии ИПО Башкирского государственного медицинского университета; тел.: 8(347)240-13-13, факс: 8(347)64-45-13, e-mail: nail_ufa1964@mail.ru;

Тутельян Алексей Викторович — заведующий лабораторией внутрибольничных инфекций и эпидемиологического надзора ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», д.м.н.; тел.: 8(495)305-57-55; e-mail: bio-tav@yandex.ru;

Валишин Дамир Асхатович — заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии ИПО Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор, главный инфекционист МЗРБ; тел.: 8(347)250-18-83, факс: (347) 250-28-96; e-mail: damirval@yandex.ru.