

УДК 616.5.22-002: 579.862.1

ВПЛИВ ГАЛАВІТУ НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (ФНП α , IL-1 β) У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ПРОДУКЦІЮ В КУЛЬТУРАХ МОНОНУКЛЕАРІВ ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧУ БЕШИХУ

ЗЕЛЬОНІЙ І.І., ФРОЛОВ В.М.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

ВСТУП. В сучасних умовах суттєво зросла захворюваність на хронічні та рецидивуючі інфекційні хвороби шкіри, які обумовлені *Str. pyogenes*, що надає підставу навіть вважати про виникнення «ренесансу» стрептококових інфекцій [1, 2]. Бешиха є типовою інфекційно-алергічною хворобою стрептококової етіології, вельми актуальною для клінічної практики у зв'язку з убівітарною розповсюдженістю, високим рівнем захворюваності, значною частотою виникнення рецидивуючих і ускладнених форм та недостатньою ефективністю існуючих методів лікування, особливо в плані профілактики подальшого рецидивування [3]. В плані попередження частих рецидивів бешихи, основним профілактичним методом до сього часу вважається проведення біцилінопрофілактики [4]. Однак клінічний досвід показує, що при введенні біциліну навіть тривалий час, в більшості хворих не відмічається відновлення показників імунного статусу [5]. Крім того, для хворих на рецидивуючу бешиху (РБ) вельми характерна висока частота розвитку алергічних реакцій на медикаментозні препарати, зокрема антибактеріальні засоби, в тому числі по типу поліалергічних реакцій [6], що суттєво обмежує можливості використання в клінічній практиці застосування біцилінопрофілактики рецидивів бешихи.

Виходячи з цього, була б доцільною розробка принципово нових підходів до лікування бешихи в плані профілактики ускладнень та подальшого рецидивування бешихи з використанням сучасних препаратів імуноактивної дії [7]. До теперішнього часу практично не вивчалась чутливість імунокомпетентних клітин крові хворих на РБ до імуноактивних препаратів, та тому не розроблені методи диференційованої імунокорекції та імунореабілітації пацієнтів з даною патологією [8].

В цьому плані нашу увагу привернув сучасний імунорегулятор галавіт, що також оказує протизапальний та регенеруючий ефекти, та показав свою ефективність при багатьох клінічних патологіях [9]. Галавіт зареєстрований в Україні (№ держреєстрації UA/2826/01/01) та дозволений до використання в Україні в якості лікарського препарату [10]. До складу галавіту входить імуноактивна сполука у вигляді 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазін-1,4-діон натрієвої солі [11]. Первинним механізмом фармакологічного ефекту препарату є м'яка імунокорегуюча дія на системи фагоцитуючих макро-

фагів та нейтрофілоцитів [12]. Галавіт позитивно впливає також на гуморальну ланку імунітету, підвищуючи рівень імуноглобулінів класу G і його афінитет, регулює синтез антитіл та проліферативну активність природних кілерів (NK-клітин), стимулює синтез α - і γ -інтерферонів, оптимізує проліферативну функцію Т-лімфоцитів, підвищує неспецифічний захист організму, регулює синтез цитокінів (ЦК) макрофагами (IL-1, IL-6, ФНП α та інш.) і лімфоцитами (IL-2), стимулює бактерицидну активність нейтрофілів крові [13]. Галавіт володіє протизапальними та імуномодулюючими ефектами, що робить доцільним та перспективним застосування цього препарату у хворих з наявністю бешихового запалення [13]. Раніше нами було встановлено, що в гострому періоді бешихи закономірно відмічається підвищення вмісту у сироватці крові прозапальних ЦК, зокрема IL-1 β та ФНП α , причому у частини хворих підвищений рівень прозапальних ЦК зберігається після завершення гострого запального процесу у шкірі [14, 15]. Оскільки порушення імунологічних показників є важливими діагностичними та прогностичними критеріями при РБ, та, поперед усього, в плані подальшого рецидивування [16, 17] було б доцільним проаналізувати вплив галавіту на концентрацію прозапальних ЦК у сироватці крові та їхню продукцію в культурах мононуклеарів [18] хворих з даною патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалася у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: «Імунопатогенез ускладнених і рецидивуючих форм бешихи, диференційована імунокорекція та імунореабілітація» (№ держреєстрації 0110U002396).

Мета роботи: вивчити вплив галавіту на концентрацію прозапальних цитокінів (IL-1 β , ФНП α) у сироватці крові та їх продукцію в культурах мононуклеарів хворих на рецидивуючу бешиху.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилося 68 хворих на РБ у віці від 32 до 65 років, в тому числі 29 чоловіків (42,6%) та 39 жінок (57,4%). Тривалість загальної захворюваності на РБ складала серед обстежених від 6 до 12 років, частота рецидивів за останній календарний рік від 3 до 6,

в тому числі 3-4 рецидива – у 40 осіб (58,8%) та 5-6 рецидивів – у 28 хворих (41,2%). Загальна кількість рецидивів складала від 9 до 15 – у 25 хворих (36,8%), 16-20 – у 30 пацієнтів (44,2%), 21-30 – у 10 осіб (14,7%), більше 30 рецидивів – у 3 обстежених (4,4%). Локалізація бешихового запалення у вигляді місцевого вогнища на шкірі в більшості обстежених осіб знаходилася на нижніх кінцівках – переважно гомілки та тилі стопи (57 осіб, тобто 83,8% випадків), локалізація місцевого вогнища бешихи на обличчі мала місце у 5 хворих (7,4%), верхніх кінцівках – у 4 осіб (5,9%), інша локалізація – у 2 (2,9%). При огляді в період останнього рецидиву бешихи еритематозна форма хвороби була у 34 пацієнтів (50,0%), еритематозно-геморагічна – у 14 (20,6%), еритематозно-бульозна – у 12 осіб (17,6%) та бульозно-геморагічна – у 8 обстежених (11,8%). Локалізована форма бешихи з ураженням 1 сегмента тіла (переважно гомілки або передпліччя) виявлена у 58 хворих (85,3%), розповсюджена форма з локалізацією на двох суміжних сегментах тіла (гомілки та стопи або передпліччі та плечі) відмічена у 10 хворих (14,7%). Середньотяжкий перебіг бешихи в період останнього зареєстрованого рецидива мав місце у 55 хворих (80,9%) випадків, тяжкий перебіг бешихи був у 13 хворих (19,1%).

При аналізі факторів, що мають характер таких, що повертають до виникнення РБ, в обстежених хворих виявлені: мікози стоп та оніхомікози – у 47 пацієнтів (69,1%), варикозне розширення вен нижніх кінцівок – у 32 хворих (47,1%), посттромбофлебичний синдром – у 14 обстежених (20,6%), хронічна екзема або хронічний алергічний дерматит – у 22 хворих (32,4%), трофічні виразки на нижніх кінцівках, найчастіше на гомілках – у 12 пацієнтів (17,6%), вперше виявлений цукровий діабет 2-го типу – у 17 хворих (25,0%), ожиріння II-III ст. – у 47 хворих (69,1%), частіше у жінок. Наявність вогнищ хронічної стрептокової інфекції (хронічний тонзиліт, отит, синусит, виражений карієс зубів, остеомієліт та інш.) встановлено у 55 обстежених хворих (80,8% випадків). При ретельному виявленні факторів, що провокують виникнення рецидивів бешихи, серед обстежених нами хворих було виявлено наявність різких температурних змін – переохолодження, перегрівання, значних коливань зовнішньої температури – у 47 осіб (69,2% випадків), тупих травм ділянки шкіри, на якому виникає місцеве вогнище бешихи – у 22 обстежених (32,4% випадків), тривала інсоляція – у 8 пацієнтів (11,8%), емоційні стресові реакції – у 6 обстежених (8,8%), гострі інфекційні хвороби (інтеркурентні інфекції, що виникали безпосередньо перед розвитком чергового рецидиву бешихи) – у 18 хворих (26,8% випадків). У 30 хворих (44,1%) встановлено наявність професійних факторів, що мали значення в якості таких, що

привертають до виникнення рецидивів бешихи. Це була праця, що зв'язана з постійним забрудненням та мікротравмами шкіри, ношенням гумового взуття, наявністю несприятливого мікроклімату на робочому місці, зокрема перегрівання та частих змін температурного режиму

Для реалізації мети дослідження обстежені хворі на РБ були розподілені на 2 групи – основну (35 осіб) та зіставлення (33 особи), рандомізовані за віком, статтю, частотою рецидивів бешихи за останній календарний рік та їхньою загальною кількістю, тяжкістю перебігу останнього рецидиву.

Пацієнти обох груп отримували загальноприйнятну терапію РБ у вигляді антибактеріальних препаратів широкого спектру дії, антигістамінних засобів, аскорбінової кислоти або аскорутину, протизапальні засоби, а саме мефенамову кислоту або амізон у середньотерапевтичних дозах; при необхідності призначали також фізіотерапевтичні процедури у вигляді УФВ або УВЧ на ділянку ураження шкіри [19]. При тяжкому перебізі бешихи проводили детоксикуючу терапію шляхом внутрішньовенного крапельного введення глюкозосольових розчинів з доданням аскорбінової кислоти, інсуліна, преднізолону (60-90 мг), сечогінних засобів (фурасемід), призначали ентеросорбенти [19]. Крім того, пацієнти основної групи отримували додатково імуноактивний препарат галавіт по 100 мг 1 раз на добу 3 дні поспіль, надалі 1 раз у 2-3 дні, загальним курсом – 18-20 ін'єкцій. Призначення галавіту хворим на РБ було обґрунтовано його попереднім тестуванням *in vitro* з використанням методу Е-РУК та адгерес-тесту для вивчення чутливості імунокомпетентних клітин крові хворих саме до цього препарату [20].

Для реалізації мети дослідження в обох групах обстежених хворих на РБ вивчали рівень протизапальних цитокінів IL-1 β та ФНП α та їхню продукцію в системі *in vitro*. Мононуклеари виділяли з венозної крові пацієнтів в градієнті щільності фікол-верографіна (1,076-1,078), ретельно відмивали від сироватки в середовищі 199. Після цього відмиті мононуклеари крові хворих на бешиху ресуспензували в культуральному середовищі RPM/1640, котре в своєму складі містило 3% ембріональної сироватки телят і 3% L-глутаміну з додаванням гентаміцину в концентрації 40 мкг/мл і 2-меркаптоетанолу. Інкубація клітинної суспензії мононуклеарів здійснювалася протягом доби в CO₂-інкубаторі при температурі +30°C у точній відповідності з рекомендаціями проф. Г.М. Дранніка і д.мед.н. В.Є. Дріянської [21]. Для інкубації використовували суспензії мононуклеарів периферичної крові з концентрацією клітин 1,5x10⁶/мл середовища. При цьому інкубація кожної культури мононуклеарів здійснювалася в двох варіантах: без стимуляції (для визначення спонтанної продукції цитокінів) і з наявністю стимульованої

ФГА продукції ЦК. Визначення концентрації IL-1 β та ФНП α у сироватці крові в надосадовій рідині культур мононуклеарів після її центрифугування здійснювали методом ІФА на імуноферментному аналізаторі PR2100 фірми «Sanofi Diagnostic Pasteur» (Франція) з використанням наборів для ІФА виробництва «Протеїновий контур» (Procon) [22], сертифікованих в Україні.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 2,33 GHz за допомогою одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica 6,0) [23], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробовуваннях лікарських препаратів [24].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку проведення лікування у хворих на РБ спостерігалася типова клінічна картина рецидиву захворювання [25], яка характеризувалася наявністю лихоманки, симптомів інфекційного токсикозу (загальна слабкість, нездужання, дифузний головний біль, зниження та навіть відсутність апетиту, у частини хворих - запаморочення), скаргами на біль в ураженій ділянці кінцівці, почуття розпирання. При огляді встановлено наявність на шкірі ураженої ділянки червоної або червоно-багрової плями з чіткими межами, запального валика на межі зі здоровою шкірою, різко болісного при пальпації, набряку ураженої шкіри. У частини хворих на тлі еритеми відмічалася наявність дрібних геморагій (петехій), в інших випадках розміри геморагій були більш значними. При еритематозно-бульозній формі бешихи на тлі еритематозних ділянок шкіри відмічалася наяв-

ність бульозних елементів різних розмірів з вмістом жовтого кольору; при бульозно-геморагічній формі бешихи вміст бул був часто кров'яним. При наявності фонові патології у вигляді варикозної хвороби вен гомілок або лімфостазу також відмічались типові клінічні прояви даних хвороб.

При проведенні імунологічних досліджень на тлі клінічної маніфестації рецидиву бешихи було встановлено, що вміст вивчених прозапальних ЦК у сироватці крові в обох групах до початку лікування був суттєво підвищеним. При нормі концентрації ФНП α (39,6 \pm 2,1) пг/мл в цей період обстеження вміст цього ЦК у сироватці складав у хворих на РБ основної групи (216,5 \pm 9,4) пг/мл, тобто був підвищений в середньому в 5,47 рази стосовно норми (P<0,001) та в групі зіставлення – (208,6 \pm 8,6) пг/мл, що в 5,27 рази перевищує норму (P<0,001). Рівень IL-1 β у сироватці крові при нормі (18,8 \pm 1,3) пг/мл був підвищений в періоді розпалу рецидива бешихи в основній групі в середньому в 4,6 рази стосовно нормальних значень та складав при цьому (86,5 \pm 3,6) пг/мл (P<0,001), в групі зіставлення концентрація IL-1 β при виникненні рецидива бешихи була підвищена в середньому в 44,4 рази стосовно норми та досягала при цьому (82,7 \pm 3,5) пг/мл (P<0,001). Показово, що не було встановлено вірогідних розбіжностей між вмістом обох вивчених ЦК (IL-1 β і ФНП α) в основній групі та групі зіставлення до початку лікування (P>0,05), що свідчить про однотиповість проаналізованих груп в імунологічному плані, що важливо для проведення подальшого дослідження.

При проведенні імунологічних досліджень в тесті *in vitro* продукція вивчених прозапальних ЦК - IL-1 β і ФНП α у хворих на бешиху як спонтанна, так і стимульована, були меншими, ніж у здорових донорів (табл. 1).

Таблиця 1

Продукція ЦК в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на РБ *in vitro* до початку лікування (M \pm m)

Найменування ЦК	Характер продукції ЦК	Групи хворих на РБ		P ₂
		основна (n=35)	зіставлення (n=33)	
IL-1 β , пг/мл	спонтанна	227,3 \pm 4,6 P ₁ <0,001	218,1 \pm 5,4 P ₁ <0,001	>0,05
	норма	(36,8 \pm 0,8) пг/мл		
	стимульована	271,7 \pm 2,1 P ₁ <0,001	277,9 \pm 1,8 P ₁ <0,001	>0,05
	норма	(106,1 \pm 3,5) пг/мл		
ФНП α , пг/мл	спонтанна	140,2 \pm 4,2 P ₁ <0,001	136,7 \pm 4,8 P ₁ <0,001	>0,05
	норма	(48,6 \pm 1,4) пг/мл		
	стимульована	316,4 \pm 3,5 P ₁ <0,001	320,6 \pm 2,4 P ₁ <0,001	>0,05
	норма	(141,3 \pm 3,8) пг/мл		

Примітки: P₁ – вірогідність різниці між показниками хворих та нормою;
P₂ – між основною групою та групою зіставлення хворих на РБ (у табл. 1, 2).

Як відображено у таблиці 1, спонтанна продукція IL-1 β культурами мононуклеарів у хворих на РБ основної групи була підвищеною в середньому в 6,17 рази стосовно норми для даного показника ($P < 0,001$), в групі зіставлення рівень спонтанної продукції IL-1 β був в 5,93 рази вище, ніж у здорових донорів ($P < 0,001$). При стимуляції продукції IL-1 β рівень даного ЦК в надосадовій рідині збільшувався у хворих на РБ основної групи в середньому в 1,2 рази в порівнянні з вихідною концентрацією цього ЦК ($P < 0,05$), в групі зіставлення – в 1,27 рази ($P < 0,05$); при цьому в порівнянні з показником норми для стимульованої продукції IL-1 β , що складає (106,1 \pm 3,5) пг/мл, вміст IL-1 β в основній групі був вище норми в 2,56 рази ($P < 0,001$) та в групі зіставлення – в 2,62 рази ($P < 0,001$). Оскільки у практично здорових кратність зростання продукції IL-1 β мононуклеарами при стимуляції ФГА складає 2,88 \pm 0,1 рази, можна вважати, що при суттєвому підвищенні вихідної спонтанної продукції цього ЦК, відповідь на стимуляцію мононуклеарів хворих на РБ була суттєво знижена – в середньому в 2,4 \pm 0,12 рази в основній групі ($P < 0,001$) та в 2,27 \pm 0,11 рази в групі зіставлення ($P < 0,001$).

Аналогічна тенденція була виявлена при вивченні здібності мо-нонуклеарів периферійної крові хворих на РБ до синтезу іншого прозапального цитокіна - ФНП α . Рівень спонтанної продукції даного ЦК в основній групі хворих на РБ був в 2,88 рази вище за норму ($P < 0,001$) та складав в середньому (140,2 \pm 4,2) пг/мл, в групі зіставлення спонтанна продукція ФНП α була в 2,8 рази вище за норму та дорівнювала (136,7 \pm 4,8) пг/мл ($P < 0,001$). Кратність відмінностей між цими показниками складала 1,5 рази при $P < 0,01$.

При стимуляції продукції ФНП α рівень цього ЦК в надосадовій рідині збільшувався у хворих на РБ основної групи в середньому в 2,26 рази в порівнянні з вихідною концентрацією ($P < 0,001$). У хворих групи зіставлення кратність збільшення вмісту ФНП α при стимуляції продукції цього ЦК складала 2,35 рази ($P < 0,001$). У порівнянні з показником норми для стимульованої продукції ФНП α , в хворих на РБ основної групи рівень даного ЦК складав в середньому (316,4 \pm 3,5) пг/мл, що було в 2,2 рази вище відповідного значення норми ($P < 0,001$), у хворих групи зіставлення – в середньому (320,6 \pm 2,4) пг/мл, що перевищувало норму в 2,25 рази ($P < 0,001$). Оскільки у практично здорових осіб кратність зростання продукції ФНП α мононуклеарами при стимуляції ФГА складає 2,9 \pm 0,12 рази, слід відмітити, що виявлено суттєве підвищення висхідного рівня спонтанної продукції цього ЦК, що взагалі характерно для хвороб з вираженим запальним компонентом, до яких відноситься бешиха [25]. В той же час відповідь на стимуляцію мононуклеарів хворих на РБ можна вважати вірогідно

зниженою, оскільки кратність зростання вмісту ФНП α у відповідь на стимуляцію ФГА в основній групі менш норми в 1,3 рази ($P < 0,05$) та в в групі зіставлення – в 1,29 ($P < 0,05$).

При проведенні повторного імунологічного дослідження після завершення лікування чергового рецидива бешихи було встановлено позитивний вплив імуноактивного препарату галавіту на рівень прозапальних цитокінів у хворих на РБ (табл. 2). Дійсно, в основній групі хворих, яка отримувала в курсі лікування імунокорекцію за допомогою галавіту, відмічено зниження вмісту обох проаналізованих прозапальних ЦК у сироватці крові до верхньої межі норми ($P > 0,05$). При цьому концентрація ФНП α у сироватці крові хворих на РБ на момент завершення імунокорекції з використанням галавіту складала в середньому в основній групі (45,1 \pm 2,5) пг/л, тобто в ході лікування знижалася в 4,8 рази ($P < 0,001$). В групі зіставлення на момент завершення лікування концентрація ФНП α залишалася вірогідно підвищеною стосовно норми та складала в середньому (56,4 \pm 2,1) пг/мл, що було в 3,7 рази нижче вихідного показника ($P < 0,001$), але водночас в 1,42 рази вище відповідного показника норми ($P < 0,05$). Вміст ФНП α в цей період обстеження у сироватці крові ($P < 0,001$) у хворих основної групи був в середньому в 1,25 рази нижче, ніж у пацієнтів групи зіставлення ($P < 0,05$) та відповідав верхньої межі норми.

Вміст іншого прозапального ЦК - IL-1 β у сироватці на момент завершення лікування з додатковим призначенням галавіту у хворих основної групи складав в середньому (24,6 \pm 2,5) пг/мл, тобто знижався у порівнянні з вихідним рівнем в 3,5 рази ($P < 0,001$), та при цьому відповідав верхньої межі норми. В групі зіставлення, яка не отримувала імуноактивних препаратів, концентрація IL-1 β у сироватці крові хворих на РБ складала в цей період обстеження у середньому (41,4 \pm 2,3) пг/мл, тобто знижалася в ході лікування в 2,0 рази ($P < 0,01$), однак залашилася вище норми в 2,2 рази ($P < 0,01$). На момент завершення лікування рівень IL-1 β у сироватці крові хворих основної групи (яка отримувала галавіт) був в середньому в 1,68 рази нижче, ніж у пацієнтів групи зіставлення ($P < 0,05$).

Отже, включення до загального курсу лікування чергового рецидиву бешихи імунокорекції за допомогою галавіту сприяє суттєвому покращенню вивчених імунологічних показників в плані нормалізації вмісту прозапальних IL-1 β та ФНП α у сироватці крові. У групі зіставлення, яка не отримувала імунокорегуючих препаратів, незважаючи на деяку позитивну динаміку, вміст вказаних прозапальних ЦК залишався вірогідно вище норми, що свідчило про неповну завершеність запального процесу у місцевому вогнищі бешихи.

Досить цікаві дані були також отримані при вивченні особливостей продукції ЦК в культурах мононуклеарів *in vitro* після завершення лікування. Показово, що у хворих основної групи (яка

отримувала галавіт) показники як спонтанної, так і стимульованої секреції прозапальних ЦК – ФНП α та IL-1 β знизилися до верхніх меж норми (P>0,05), як це видно з таблиці 2.

Таблиця 2

Продукція цитокінів в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на РБ *in vitro* після завершення лікування (M \pm m)

Найменування цитокіну	Характер продукції цитокінів	Групи хворих на бешиху		P ₂
		основна (n=35)	зіставлення (n=33)	
IL-1 β , пг/мл	спонтанна	39,9 \pm 1,5 P ₁ >0,05	59,8 \pm 1,2 P ₁ <0,05	<0,05
	норма	(36,8 \pm 0,8) пг/мл		
	стимульована	114,7 \pm 2,8 P ₁ >0,05	84,8 \pm 1,9 P ₁ <0,01	<0,05
	норма	(106,1 \pm 3,5) пг/мл		
ФНП α , пг/мл	спонтанна	51,9 \pm 1,6 P ₁ >0,05	64,4 \pm 2,1 P ₁ <0,05	<0,05
	норма	(48,6 \pm 1,4) пг/мл		
	стимульована	148,6 \pm 4,8 P ₁ >0,05	88,1 \pm 2,2 P ₁ <0,01	<0,01
	норма	(141,3 \pm 3,8) пг/мл		

Як відображено у таблиці 2, у хворих на РБ основної групи рівень спонтанної продукції IL-1 β знизився у порівнянні з висхідним значенням у середньому в 5,7 рази та досяг значення (39,9 \pm 1,5) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося (P>0,05). Стимульована продукція IL-1 β у обстежених пацієнтів основної групи зменшувалася в середньому в 2,37 рази та складала (114,7 \pm 2,8) пг/мл, тобто дорівнювала верхньої межі норми даного показника (P>0,05). У хворих групи зіставлення спонтанна продукція IL-1 β зменшилася в ході лікування у порівнянні з вихідним рівнем в 3,65 рази та складала при цьому в середньому (59,8 \pm 2,2) пг/мл, що, однак, було більше за відповідний показник у практично здорових донорів в середньому в 1,63 рази (P<0,05). Стимульована продукція IL-1 β у хворих на РБ групи зіставлення на момент завершення лікування складала в середньому (84,8 \pm 1,9) пг/мл, що було в 3,28 рази нижче вихідного значення даного показника в 1,25 рази та в той же час в 1,23 рази менше норми (P<0,05).

Аналогічна тенденція відмічена й стосовно іншого прозапального ЦК – ФНП α . На момент завершення лікування у хворих на РБ основної групи рівень спонтанної продукції цього ЦК складав (51,9 \pm 1,6) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося (P<0,05), в той час як у пацієнтів з РБ групи зіставлення цей показник дорівнював (64,4 \pm 2,1) пг/мл та було в 1,33 рази вище рівня спонтанної продукції ФНП α у практично здоро-

вих донорів (P<0,05). Стимульована продукція ФНП α у осіб з РБ групи зіставлення на момент завершення лікування складала в середньому (88,1 \pm 2,2) пг/мл, що було в 3,44 рази нижче висхідного значення та в 1,6 рази нижче норми (P<0,01).

Отримані дані стосовно динаміки продукції прозапальних ЦК в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на РБ можна вважати дуже цікавими. Дійсно, якщо при проведенні імунотерапії за допомогою галавіту відмічається чітко виражена тенденція до нормалізації як спонтанної, так і стимульованої ФГА продукції прозапальних ЦК (IL-1 β та ФНП α), то при проведенні лише загальноприйнятого лікування без імунотерапії рівні цих ЦК, а також їхня спонтанна продукція в культурах мононуклеарів залишається вірогідно вище норми, тоді як стимуляція продукції за допомогою ФГА не забезпечує нормального зростання вищевказаних ЦК. Інтимні механізми цього феномена підлягають подальшому вивченню. Можливо, вони пов'язані зі стимуляцією в цьому періоді хвороби продукції протизапальних ЦК, зокрема IL-10, який є антагоністом продукції прозапальних ЦК. В той же час можна вважати, що отримані дані дозволяють вважати проведення імунотерапії за допомогою галавіту при лікуванні хворих на РБ патогенетично обґрунтованим.

В клінічному плані використання галавіту сприяє зменшенню частоти ранніх (протягом 6

місяців) рецидивів бешихи. Серед обстежених хворих основної групи протягом цього періоду диспансерного нагляду відмічений лише 1 рецидив бешихи (2,86%), тоді як в групі зіставлення – 4 рецидива (12,5%), тобто в 4,4 частіше ($P < 0,01$).

Отже, отримані дані свідчать, що проведення імунокорекції за допомогою галавіту у хворих на РБ, патогенетично обґрунтоване та клінічно ефективно, оскільки застосування цього препарату сприяє як зниженню частоти рецидивів, так і нормалізації концентрації прозапальних цитокінів (ФНП α , IL-1 β) у сироватці крові та продукцію в культурах мононуклеарів хворих на РБ

ВИСНОВКИ

1. При проведенні імунологічних досліджень в періоді клінічної маніфестації чергового рецидиву бешихи було встановлено підвищення вмісту прозапальних ЦК у сироватці крові: ФНП α – в основній групі в середньому в 5,47 рази, в групі зіставлення – в 5,27 рази відносно норми; IL-1 β – в основній групі в середньому в 4,6 рази, в групі зіставлення – в 4,4 рази стосовно норми, що свідчить про активацію синтезу прозапальних ЦК у хворих на РБ.
2. У хворих на РБ до початку лікування виявлено підвищення спонтанної продукції прозапальних ЦК в культурах мононуклеарів: в основній групі IL-1 β – в середньому в 6,17 рази стосовно норми, ФНП α – в 2,88 рази; в групі зіставлення IL-1 β – в 5,93 рази, ФНП α – в 2,8 рази. При стимуляції продукції прозапальних ЦК ФГА в культурах мононуклеарів встановлено зростання рівня IL-1 β в надосадовій рідині у хворих на РБ основної групи в середньому в 1,2 рази в порівнянні з вихідною концентрацією, в групі зіставлення – в 1,27 рази; ФНП α у хворих основної групи в середньому в 2,26 рази, у хворих групи зіставлення – в 2,35 рази; при цьому вміст IL-1 β в надосадовій рідині культур мононуклеарів хворих основної групи був вище норми в 2,56 рази, групи зіставлення – в 2,62 рази, рівень ФНП α в хворих на РБ основної групи був в 2,2 рази вище норми, у хворих групи зіставлення – в середньому в 2,25 рази. Отже, відповідь на стимуляцію продукції IL-1 β мононуклеарів хворих на РБ була знижена стосовно норми в основній групі в середньому в $2,4 \pm 0,12$ рази та в групі зіставлення – в $2,27 \pm 0,11$ рази. Таким чином, кратність зростання вмісту ФНП α у відповідь на стимуляцію ФГА в основній групі була менш норми в 1,3 рази та в групі зіставлення – в 1,29 рази.
3. При проведенні імунологічного дослідження після завершення лікування було встановлено, що в основній групі хворих, яка отримувала в курсі т імунокорекцію за допомогою галавіту, відмічено зниження вмісту ФНП α та IL-1 β до верхньої межі норми ($P > 0,05$). Рівень спонтанної продукції IL-1 β в культурах мононуклеарів знизився у порівнянні з висхідним значенням у середньому в 5,7 рази та досяг значення ($39,9 \pm 1,5$) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося. Стимульована продукція IL-1 β у обстежених пацієнтів основної групи зменшувалася в середньому в 2,37 рази та складала ($114,7 \pm 2,8$) пг/мл, тобто дорівнювала верхній межі норми даного показника ($P > 0,05$) рівень спонтанної продукції цього ФНП α складав ($51,9 \pm 1,6$) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося.
4. В групі зіставлення на момент завершення лікування концентрація ФНП α у сироватці крові була в 3,7 рази нижче вихідного показника, але водночас в 1,42 рази вище відповідного показника норми, вміст IL-1 β знижалася в ході лікування в 2,0 рази ($P < 0,01$), однак залишилася вище норми в 2,2 рази ($P < 0,01$), та в 1,68 рази вище ніж у хворих основної групи. Спонтанна продукція IL-1 β в культурах мононуклеарів зменшилася в ході лікування у порівнянні з вихідним рівнем в 3,65 рази, але була більше норми в середньому в 1,63 рази, стимульована продукція IL-1 β була в 3,28 рази нижче вихідного значення даного показника в 1,25 рази та в той же час в 1,23 рази менше норми ($P < 0,05$). Рівень спонтанної продукції ФНП α був в 1,33 рази вище норми, стимульована продукція ФНП α була в 3,44 рази нижче висхідного значення та в 1,6 рази нижче норми.
5. Таким чином, проведення імунокорекції у хворих на РБ з використанням сучасного імуноактивного препарату галавіту позитивно впливає на показники цитокінового профілю крові: сприяє нормалізації вмісту прозапальних ЦК ((TNF α , IL-1 β) в сироватці крові та оптимізує продукцію цих ЦК у культурах мононуклеарів периферійної крові. При застосуванні лише загальноприйнятого лікування рецидивів бешихи не відмічається нормалізації показників цитокінового профілю та продукції прозапальних ЦК мононуклеарами.
6. В клінічному плані ефективність імунокорекції за допомогою галавіту підтверджується зменшенням частоти розвитку ранніх рецидивів бешихи в середньому в 4,4 рази, що дозволяє вважати використання галавіту в комплексі лікування хворих на РБ патогенетично обґрунтованим та клінічно ефективним.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Bernard P.* Management of common bacterial infections of the skin / P. Bernard // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2008. - Vol. 21, № 2. – P. 222-228.
2. *Bisno A.L.* Streptococcal infections of skin and soft tissues / A.L. Bisno, D.L. Stevens // *N. Engl. J. Med.* – 2006. - Vol. 334. - P. 240-245.
3. *Захараш М.П.* Бешиха / М.П.Захараш, С.Ю. Малиновський // *Лікарська справа.* – 2006. – №3. – С. 17-18.
4. Диагностика, лечение и профилактика рожистой инфекции / В.М. Фролов, В.В. Гебеш, Н.А. Пересадин [и др.]: методич. рекомендації. – Киев, 1991. – 38 с.
5. *Фролов В.М.* Лечение и профилактика рецидивирующей рожи / В.М. Фролов, И.И. Зеленый // *Журнал практического врача.* – 1997. – № 1. – С. 25-27.
6. *Черкасов В.Л.* Рожа / В.Л. Черкасов, В.М. Фролов [2-е изд.]. – М.: изд-во ММА им. И.М. Сеченова, 1993. – 216 с.
7. *Белова Е.А.* Иммуномодулирующая терапия больных первичной и рецидивирующей рожой / Е.А. Белова, Н.Н. Дворникова, Н.Г. Лищук // *Вестник новых медицинских технологий.* - 2007. -Т. 14, № 3. - С. 127-128.
8. *Бубнова Н.А.* Результаты оценки иммунного статуса у больных рожистым воспалением / Н.А. Бубнова, М.А. Шатиль // *Амбулаторная хирургия.* – 2005. - № 3. – С. 40-42.
9. Галавит. Клиническое использование и механизмы действия. - М.: Арт-лестница, 2003. - 109 с.
10. Галавіт: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 14.03.05 р. Наказом МОЗ України № 106.
11. *Донцов В.И.* Галавит – новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом / В.И. Донцов, А.А. Подколзин // *Ежегодник Национального геронтологического центра.* – 2001. – Вып. 4. – С. 70 – 80.
12. *Алятин Ю.С.* Роль галавита (тамерита) в лечении больных хроническим вирусным гепатитом / Ю.С. Алятин, М.Х.Турьянов // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2003. - № 5. – С. 22.
13. *Фролов В.М.* Галавіт – фармакологічна активність та клінічне застосування (огляд літератури і власні дані) / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // *Український медичний альманах.* – 2008. – Т. 11, № 4. – С. 145-148.
14. *Зельоний І.І.* Интерлейкіновий профіль у хворих на бешиху / І.І. Зельоний // *Український медичний альманах.* – 2004. – Т.7, № 6. – С. 57-58.
15. *Зельоний І.І.* Цитокиновий спектр крові у хворих на бешиху з наявністю гнійно-запальних ускладнень хірургічного профілю, та його корекція / І.І. Зельоний // *Імунологія та алергологія.* - 2006. - № 3. - С.76.
16. Иммунологические методы диагностики и прогнозирование исходов рожистого воспаления / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.И. Ногачевский [и др.]: методич. рекомендації. – Киев, 1991.-14 с.
17. Иммунопатогенез развития рецидивов первичной рожи / И.П. Балмасова, Н.И. Дунда, О.Ф. Еремина, М.М. Гульяев: материалы I ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 30 марта – 1 апреля 2009 г.) / *Инфекционные болезни.* – 2009. – Т. 7. – С. 20-21.
18. *Кетлинский С.А.* Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина // *Иммунология.* – 1995. – № 3. – С. 30-43.
19. *Фролов В.М.* Патогенез и диагностика рожистой инфекции / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев. – Воронеж: изд-во ВГУ, 1986. – 160 с.
20. Определение чувствительности иммунокомпетентных клеток больных к иммунокорригирующим препаратам / А.Ф. Блюгер, Х.М. Векслер, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин: методич. рекомендації. - Рига, 1990. – 28 с.
21. Цитокиновое звено иммунитета и секреторные ингибиторы лейкоцитарных протеиназ у больных хроническим пиелонефритом, возможности использования галавита для иммунокоррекции / А.Г. Дранник, В.Е. Дриянская, Н.А. Колесник [и др.] // *Імунологія та алергологія.* – 2008. - № 2. – С. 4-7.
22. Тест системы ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), TNF α (ФНО α) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
23. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
24. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
25. *Gvozdzenović E.* Erysipelas today / E. Gvozdzenović, O. Dulović // *Med Pregl.* – 2009 – Vol. 60. – P. 282-286.
26. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // *Иммунология.* – 1997. – №5. – С. 7-14.

РЕЗЮМЕ

**ВЛИЯНИЕ ГАЛАВИТА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (ФНО ,
IL-1β) в СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ПРОДУКЦИЮ
В КУЛЬТУРАХ МОНОНУКЛЕАРОВ БОЛЬНЫХ
РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ РОЖЕЙ**

Зеленый И.И., Фролов В.М.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

При проведении иммунологических исследований на фоне клинической манифестации рецидива рожи было установлено повышение провоспалительных цитокинов (ЦК) (ФНО α , IL-1 β) в сыворотке крови, а также уровня спонтанной продукции этих ЦК в культурах мононуклеаров. При общепринятом лечении сохранялся повышенный уровень провоспалительных ЦК в крови на фоне на снижения стимулируемой продукции в культурах мононуклеаров. Использование галавита при лечении рецидивирующей рожи способствует нормализации цитокинового профиля крови и их продукции в культурах мононуклеаров.

Ключевые слова: рецидивирующая рожа, провоспалительные цитокины, галавит, иммунокоррекция.

RESUME

**INFLUENCE OF GALAVIT ON PROINFLAMMATORY
CYTOKINES (TNF α , IL-1 β) IN THE SERUM AND
PRODUCTION IN MONONUCLEARES CULTURES OF
THE PATIENTS WITH RECCURENT ERYSIPELAS**

Zeleniy I.I., Frolov V.M.

SI «Lugansk state medical university»

During the leadthrough of immunological researches on a background clinical manifestation of relapse the increase proinflammatory cytokines (CK) (TNF α , IL-1 β) in the serum, and also level of spontaneous products of these CK in the mononucleares cultures. At general accepted treatment took place increase level proinflammatory CK at serum on background decline stimulated product of CK at mononucleares cultures. Application of galavit at the treatment of recurrent erysipelas provided to normalization cytokines profile of the blood and production CK in the mononucleares cultures.

Keywords: relapse erysipelas, proinflammatory cytokines, galavit, immunocorrection.

УДК: 616.007.74 – 14

**ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГЕННИХ КОМПЛЕКСІВ УМОВНО – ПАТОГЕННИХ
ГРИБІВ З МЕТОЮ КОМПЛЕКСНОЇ ОЦІНКИ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ
ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВІЛ – ІНФЕКЦІЮ**

ГУНЬКО Б.А., ЗАЙКОВ С.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

ВІЛ-інфекція – тривала інфекційна хвороба, яка розвивається внаслідок інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) та характеризується прогресуючим ураженням імунної системи [2, 8, 10, 12]. Лікування, догляд та підтримка людей, які живуть з ВІЛ, є невід'ємним компонентом ефективної програми лікування ВІЛ-інфікованих та профілактики прогресування ВІЛ-інфекції [2, 7, 13]. При цьому визначення імунного статусу є обов'язковим компонентом обстеження ВІЛ-інфікованих, оскільки при ВІЛ-інфекції і тим більше при СНІДі страждають всі ланки імунної системи, а визначення стану кожної з них може надати значну допомогу при уточненні стадії хвороби, оцінити ефективність лікування, та прогнозувати перебіг захворювання [2, 8, 14]. Сучасні методи дослідження (серологічні, молекулярно-генетичні, імуноферментні), які застосовуються з цією метою, хоч і є достовірними, але в силу таких обставин як наркоманія, асоціальний спосіб життя, безробіття, перебування у місцях позбавлення волі, фінансова неспроможність не завжди доступні пацієнтам [1, 7, 12, 15].

В зв'язку з цим нашу увагу привернули методи оцінки стану клітинної ланки імунної системи за допомогою шкірного тестування з мітогенами, у якості яких нами були застосовані антигенні комплекси умовно патогенних грибів. Даний вибір був зумовлений тим, що пригнічення функції Т-лімфоцитів, властиве ВІЛ-інфекції – це основний фон розвитку всіх форм грибкових інфекцій [7, 12, 16], які відносяться до числа найбільш розповсюджених опортуністичних інфекцій і реєструються у 90% ВІЛ-інфікованих, особливо при рівні CD4+ -лімфоцитів < 200 клітин в 1 мкл крові, а генералізація грибкової інфекції спричиняє смерть 40-50 % хворих [3, 7].

Саме тому метою нашого дослідження було підвищення якості діагностики порушень клітинної ланки імунітету у хворих на ВІЛ-інфекцію за допомогою шкірного тестування з антигенними комплексами умовно-патогенних грибів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебувало 87 (78 чоловіків і 9 жінок) ВІЛ-інфікованих. Середній вік обстежених становив (31,2 \pm 5,0) років. Ін-