

УДК 616.5.22-002:579.862.1

І.І. Зельоний**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧУ БЕШИХУ В ХОДІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКОПІДУ***ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

Зельоний І.І. Динаміка показників цитокінового профілю крові у хворих на рецидивуючу бешиху в ході медичної реабілітації при застосуванні лікопиду // Український морфологічний альманах. - 2014. - Том 17, № 2. - С. 39-42.

Вивчений вплив лікопиду на показники цитокінового профілю крові у хворих на рецидивуючу бешиху (РБ). Встановлено, що застосування лікопиду у комплексі медичної реабілітації (МР) хворих з РБ сприяє нормалізації рівня прозапальних та протизапальних цитокінів, що свідчить про патогенетичну обгрунтованість застосування лікопиду при проведенні МР у хворих на РБ.

Ключові слова: рецидивуюча бешиха, лікопід, цитокіни, імунокорекція.

Зеленый И.И. Динамика иммунологических показателей у больных рецидивирующей рожей в ходе медицинской реабилитации при применении ликопида // Український морфологічний альманах. - 2014. - Том 17, № 2. - С. 39-42.

Изучено влияние ликопида на показатели цитокінового профиля крови у больных рецидивирующей рожей (РР). Установлено, что применение ликопида в комплексе медицинской реабилитации (МР) больных РР способствует нормализации уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокінов, что свидетельствует о патогенетической обоснованности применения ликопида при проведении МР у больных РР.

Ключевые слова: рецидивирующая рожа, ликопид, цитокіны, иммунокоррекция.

Zelenyi I.I. Dynamic of cytokine blood profile indexes at the patients with recurrent erysipelas during medical rehabilitation at licopid application // Український морфологічний альманах. - 2014. - Том 17, № 2. - С. 39-42.

The influence of licopid on cytokine blood profile indexes at the patients with recurrent erysipelas (RE) was investigated. It was detected that application licopid at complex medical rehabilitation (MR) provided normalisation of proinflammatory and antiinflammatory cytokines, that testify about pathogenetic basically of licopid application at MR at the patients with RE.

Key words: recurrent erysipelas, licopid, cytokines, immunocorrection.

Вступ. Незважаючи на значні успіхи у вивченні патогенезу та розробці нових методів лікування інфекцій стрептокової етіології, бешиха на сьогодні залишається убіквітарно розповсюдженим інфекційним захворюванням з чітко вираженою тенденцією до рецидивування [1, 2, 4, 11]. Найбільш ефективним методом профілактики рецидивуючої бешихи (РБ) вважають введення хворим біциліна або інших антибактеріальних препаратів пролонгованої дії, до яких чутливі β -гемолітичні стрептококи, що є збудниками РБ [10, 14]. В той же час було встановлено, що лише проведення біцилінопрофілактики не забезпечує відновлення імунного статусу організму хворих на РБ [14, 15]. Тому за останні роки все більшу увагу дослідників та практичних лікарів привертає застосування імуноактивних препаратів з метою покращення імунного статусу хворих на бешиху та зниження внаслідок цього імовірності розвитку в подальшому рецидивів бешихи [2, 9].

В цьому плані нашу увагу привернула можливість використання нового імуноактивного препарату лікопиду. Лікопід – це препарат, який відноситься до фармакотерапевтичної групи імуностимуляторів та цитокінів [3]. Діючою речовиною даного препарату є глюкозамініламураміддешептид, що є біологічно активною речовиною та стимулює функціональну активність фагоцитів (нейтрофілів, макрофагів), посилює проліферацію Т- і В-лімфоцитів, підвищує син-

тез специфічних антитіл. Фармакологічна дія забезпечується шляхом посилення вироблення інтерлейкінів, TNF α , гамма-інтерферону, колонієстимулюючих факторів, підвищенні активності природних клітин-кілерів [3]. Показаннями до застосування лікопиду є патологічні стани, що супроводжуються вторинними імунодефіцитами, а саме гнійно-запальні захворювання шкіри та м'яких тканин, включаючи гнійно-септичні післяопераційні ускладнення, герпетичні інфекції будь-якої локалізації, хронічні вірусні гепатити В і С [3]. У доступній літературі є лише поодинокі роботи, щодо ефективності лікопиду в хворих на бешиху [8, 13], при цьому доцільним та перспективним вважається дослідження можливого впливу даного препарату на стан цитокінової регуляції імунної відповіді у хворих на РБ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР «Імунопатогенез ускладнених і рецидивуючих форм бешихи, імунокорекція та імунореабілітація» (№ держреєстрації – 0110U002396).

Метою дослідження було вивчення динаміки показників цитокінового профілю крові у хворих на рецидивуючу бешиху в ході медичної реабілітації при застосуванні сучасного імуноактивного препарату лікопиду.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено дві групи хворих на РБ у віці від 30 до 55 років. Усі хворі, що знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи – основну (45 осіб) та зіставлення (44 пацієнта). Усі обстежені хворі постійно мешкали у великому промисловому регіоні Донбасу, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я та показники імунної системи [7]. Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу хвороби, локалізацією місцевого запального процесу на шкірі, частотою та загальною кількістю попередніх рецидивів бешихи. Пацієнти обох груп в гострому періоді захворювання отримували загальноприйнятту терапію, яка включала антибактеріальні, антигістамінні препарати, протизапальні засоби (амізон або мефенамову кислоту у середньотерапевтичних дозах), аскорбінову кислоту або аскорутін, при необхідності з метою детоксикації також призначали сольові розчини [2]. Після завершення лікування хворих в гострому періоді бешихи при необхідності проведення медичної реабілітації (МР) та наявності при імунологічному обстеженні ознак ВІДС здійснювали біциклінопрофілактику рецидивів у відповідності до існуючих рекомендацій [2].

Крім того, пацієнти основної групи в ході МР додатково отримували імуноактивний пре-

парат лікопід усередину по 10 мг (1 таблетці 1 раз на добу натщесерце за 30 хвилин до вживання їжі протягом 10 діб посіпль).

Для оцінки імунокорегуючої дії лікопиду було вивчено його вплив на показники цитокинового профілю крові (ЦПК), а саме концентрацію прозапальних та протизапальних цитокинів (ЦК) (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) у крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ „Протеиновый контур” (ProCon) (РФ – СПб) [12].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 2,33 GHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica 6,0) [4], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробовуваннях лікарських препаратів [5].

Отримані результати та їх обговорення.

У результаті проведених імунологічних досліджень у хворих, що знаходилися під наглядом, були встановлені порушення з боку показників ЦПК, що до початку МР були однотипові в обох групах, які були під наглядом – основний та зіставлення (табл. 1).

Таблиця 1. ЦПК хворих з РБ до початку МР (M \pm m)

Показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=45)	зіставлення (n=44)	
ФНП α , пг/мл	39,6 \pm 2,2	72,8 \pm 2,3***	71,7 \pm 2,1***	>0,05
IL-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,2	46,4 \pm 1,5***	45,7 \pm 1,7***	>0,05
IL-2, пг/мл	20,8 \pm 2,1	43,7 \pm 2,2***	42,9 \pm 2,0***	>0,05
IL-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	57,7 \pm 1,3*	57,3 \pm 1,3*	>0,05
IL-6, пг/мл	22,7 \pm 1,6	40,1 \pm 1,7***	39,7 \pm 2,0***	>0,05
IL-10, пг/мл	17,2 \pm 1,3	25,2 \pm 1,4**	25,0 \pm 1,1**	>0,05

Вищезазначені порушення принципово характеризувалися значним підвищенням рівня прозапальних ЦК у сироватці крові на тлі менш значного збільшення концентрації протизапальних ЦК. При цьому не було встановлено вірогідних розбіжностей між вмістом вивчених показників цитокинового профілю крові у крові обох обстежених груп хворих з РБ.

Так, рівень прозапального ЦК ФНП α у крові був вище норми у осіб основної групи в 1,84 рази (P<0,001) та досягав значення в середньому (72,8 \pm 2,3) пг/мл, а у осіб групи зіставлення – в 1,81 рази (P<0,001), дорівнюючи в середньому (71,7 \pm 2,1) пг/мл. Рівень іншого прозапального ЦК - IL-1 β у сироватці крові хворих основної групи на момент початку МР перевищувала значення норми в середньому в 2,47 рази (P<0,001), складаючи при цьому (46,4 \pm 1,5) пг/мл, а у групі зіставлення – в 2,43 рази (P<0,001), дорівнюючи при цьому в середньому (45,7 \pm 1,7) пг/мл. Концентрація ЦК IL-6 була збільшена у 1,77 рази відносно норми у осіб, які склали основну групу та рівнялася (40,1 \pm 1,7) пг/мл; у групі зіставлення - у 1,75 рази та дорівнювала (39,7 \pm 2,0) пг/мл

(P<0,001). Вміст IL-2 у пацієнтів основної групи до початку МР дорівнював в середньому (43,7 \pm 2,2) пг/мл, що перевищувало значення норми для даного показника в 2,1 рази (P<0,001). В групі зіставлення концентрація IL-2 до початку проведення терапії перевищувала значення норми для даного показника в 2,06 рази (P<0,001) та складала при цьому у середньому (42,9 \pm 2,0) пг/мл. До початку лікування у обстежених хворих на РБ концентрація протизапального ЦК IL-4 у сироватці крові була збільшена у середньому в 1,22 рази стосовно норми у основній групі (P<0,05) і складала при цьому (57,7 \pm 1,3) пг/мл, в групі зіставлення кратність підвищення цього показника складала в 1,21 рази стосовно норми (P<0,05) та він дорівнював (57,3 \pm 1,3) пг/мл. Концентрація ЦК IL-10 була збільшена у 1,47 рази відносно норми у основній групі хворих та в 1,45 рази у групі зіставлення (P<0,01), складаючи відповідно (25,2 \pm 1,4) пг/мл та (25,0 \pm 1,1) пг/мл.

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення курсу МР було встановлено, що в основній групі мала місце

чітка позитивна динаміка проаналізованих показників ЦПК, що характеризувалася зниженням концентрації прозапальних ЦК на фоні помір-

ного зменшення вмісту протизапальних ЦК (табл. 2).

Таблиця 2. ЦПК хворих на РБ після завершення МР ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=45)	зіставлення (n=44)	
ФНП α , пг/мл	39,6 \pm 2,2	41,2 \pm 1,7	62,9 \pm 1,9***	<0,001
ІЛ-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,2	19,2 \pm 1,3	36,2 \pm 1,7***	<0,001
ІЛ-2, пг/мл	20,8 \pm 2,1	21,5 \pm 1,9	35,1 \pm 2,0***	<0,001
ІЛ-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	47,9 \pm 1,5	54,7 \pm 1,7*	<0,05
ІЛ-6, пг/мл	22,7 \pm 1,6	23,3 \pm 1,5	33,8 \pm 1,4**	<0,01
ІЛ-10, пг/мл	17,2 \pm 1,3	17,8 \pm 1,2	23,5 \pm 1,1**	<0,01

У хворих на РБ основної групи, які отримували лікопід, вміст ФНП α зменшився в ході МР в 1,77 рази та складав після МР в середньому (41,2 \pm 1,7) пг/мл, що дорівнювало верхньої межі норми, концентрація ІЛ-1 β у сироватці крові знизилася в ході проведення МР в середньому в 2,42 рази та складала на момент завершення лікування (19,2 \pm 1,3) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося, рівень ІЛ-2 знизився в ході МР в 2,03 рази та рівнявся в середньому (21,5 \pm 1,9) пг/мл, що практично не відрізнялося від норми, концентрація ІЛ-4 в ході МР зменшилася в середньому в 1,2 рази та складала на момент завершення МР в середньому (48,9 \pm 1,5) пг/мл, вміст ІЛ-6 у сироватці крові знизився в середньому в 1,72 рази та дорівнював (23,3 \pm 1,5) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося; рівень ІЛ-10 у сироватці крові осіб основної групи зменшився в 1,42 рази та досяг значення в середньому (17,8 \pm 1,2) пг/мл, що також вірогідно від норми не відрізнялося. В цілому отримані дані свідчили про нормалізацію співвідношення між прозапальними та протизапальними ЦК у сироватці крові пацієнтів основної групи, що отримували лікопід у курсі МР.

У хворих на РБ, які склали групу зіставлення, мала місце лише незначна тенденція до відновлення показників ЦПК, тому після завершення курсу МР у обстежених цієї групи показники ЦПК суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи. Так, концентрація ФНП α в осіб групи зіставлення зменшилася стосовно висхідного значення в 1,14 рази та на момент завершення МР дорівнювала в середньому (62,9 \pm 1,9) пг/мл, але при цьому залишалася у 1,59 рази вище норми та в 1,53 рази більше рівня даного ЦК у хворих основної групи ($P < 0,001$), вміст ІЛ-1 β в сироватці крові осіб групи зіставлення знизився в ході МР лише в 1,26 рази та в цей період обстеження складав в середньому (36,2 \pm 1,7) пг/мл, але при цьому залишався у 1,93 рази вище норми та в 1,89 рази більше відповідного показника

норми ($P < 0,001$), рівень ІЛ-2 у сироватці крові зменшився в 1,22 рази в ході МР та досяг значення (35,1 \pm 2,0) пг/мл, що при цьому перевищувало норму в 1,69 рази та в 1,63 рази більше відповідного показника у основній групі ($P < 0,001$), концентрація ІЛ-4 зменшилася у середньому в 1,04 рази та на момент завершення курсу МР залишалася вище нормальних значень у 1,16 рази та рівня ІЛ-4 у хворих основної групи в 1,14 рази ($P < 0,05$), рівень ІЛ-6 знизився в 1,17 рази та дорівнював (33,8 \pm 1,4) пг/мл, та був при цьому в 1,49 рази вище норми та в 1,45 рази більше концентрації ІЛ-6 у хворих основної групи; вміст ІЛ-10 зменшився лише в 1,06 рази та складав (23,5 \pm 1,1) пг/мл, та при цьому залишався в 1,37 рази вище норми та в 1,32 рази більше значень цього ЦК у основній групі ($P < 0,05$). Отже, як видно з отриманих даних, у хворих на РБ, що склали групу зіставлення, незважаючи на позитивну динаміку, нормалізації вивчених показників ЦПК не відбувалося. За даними диспансерного нагляду протягом 6 місяців в основній групі черговий рецидив бешихи мав місце лише у 2 хворих (4,4%), тоді як в групі зіставлення – у 5 пацієнтів (11,9%), тобто в 2,7 рази частіше ($P < 0,001$).

Отже, отримані дані свідчать, що включення сучасного імуноактивного препарату лікопиду до комплексу МР хворих на РБ можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним, оскільки застосування даного препарату сприяє нормалізації показників імунного гомеостазу.

Висновки

1. У хворих на РБ до початку проведення МР мають місце порушення з боку показників імунного гомеостазу, а саме ЦПК, що полягали у а саме суттєвому збільшенні рівня прозапальних ЦК на тлі незначного підвищення протизапальних ЦК.

2. При проведенні імунологічного дослідження на момент завершення курсу МР встановлено, що в основній групі хворих на РБ, від-

мічена позитивна динаміка вивчених показників ЦПК, а саме нормалізація концентрації прозапальних та протизапальних ЦК у сироватці крові під впливом імунокорекції з використанням лікопіду.

3. У хворих на РБ групи зіставлення позитивна динаміка проаналізованих показників ЦПК в ході МР була суттєво менш виражена, тому концентрація ІЛ-1 β , ФНП \square , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 та ІЛ-10 залишалася вірогідно вище норми.

4. Таким, отримані дані свідчать, що включення сучасного імуноактивного препарату лікопіду до комплексу МР хворих на РБ можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним, оскільки застосування даного препарату сприяє нормалізації показників імунного гомеостазу.

5. Перспективою подальших досліджень можна вважати продовження досліджень стосовно ефективності сучасного імуноактивного препарату в комплексі медичної реабілітації хворих на РБ, зокрема його можливий вплив на показники інтерферонового статусу організму.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Біляева О.О. Бешиха: особливості клінічного перебігу, структури та частоти захворювання / О.О. Біляева, О.В. Кравченко, В.В. Погрібняк // Хірургія України. – 2005. – № 4. – С. 95-99.
2. Диагностика, лечение и профилактика розжистой инфекции: метод. рекомендации / В.М. Фролов, В.В. Гебеш, Н.А. Пересадин [и др.]. - Киев: МЗ Украины, 1991. – 38 с.
3. Інструкція для медичного застосування препарату лікопід / затверджено Наказом МОЗ України № 702 від 01.10.2009 р.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. – 320 с.
5. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
6. Никольский И.С. Имунный статус как динамическое отражение реакции организма / И.С. Никольский, В.В. Никольская, Л.И. Тарануха // Імунологія та алергологія. – 2007. – № 2. – С. 87.
7. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могильный // Довкілля та здоров'я. - 1997. – № 3. – С. 33-35.
8. Патент 50474 України МПК⁷ А61К35/78. Спосіб медичної реабілітації осіб, які переохворіли на бешиху / В.М. Фролов, І.І. Зельоний - № 2002010514; заявл. 15.10.2002; опубл. 15.10.2002. – Бюл. № 10.
9. Пересадин Н.А. Рожистая инфекция: современная клиническая характеристика, анализ предрасполагающих и провоцирующих факторов / Н.А. Пересадин, Л.Ф. Антонова, Я.Л. Юган // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, № 6. – С. 119-123.
10. Рожа (диагностика, лечение, профилактика рецидивов): методич. рекомендации / В.Л. Черкасов, В.М. Фролов, Р.Р. Рыскинд, А.В. Смоляницкий. – М.: МЗ СССР, 1991. – 23 с.
11. Современные клинические аспекты рожи (1981-2009 гг.) / С.А. Потекаева, А.А. Еровиченков, С.А. Салдугей, Г.И. Анохина : матер. П ежегодн. Всерос. конгресса по инфекционным болезням (Москва, 29-31 марта 2010 г.) // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8. – С. 253.
12. Тест системы ProCon ІЛ1 β (ІЛ-1 β), TNF α (ФНО α), ІЛ4 (ІЛ-4), ІЛ10 (ІЛ-10) [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
13. Титарева Л.В. Терапевтическая эффективность изменения в иммунном статусе при лечении больных рожей ликопидом: дис. ... канд. мед. наук (специальность: фармакология, клиническая фармакология – 14.00.25) / Л.В. Титарева. – Курск, 2008. – 105 с.
14. Фролов В.М. Рожа / В.М. Фролов, В.Л. Черкасов. – М.: изд-во ММА, 1993. – [2-е изд.]. – 216 с.
15. Gvozdzenović E. Erysipelas today / E. Gvozdzenović, O. Dulović // Med. Pregl. – 2009. – V. 60. – P. 282-286.

Надійшла 19.02.2014 р.

Рецензент: проф. А.М.Петруня