



I.I. Мироненко<sup>1</sup>, P.C. Івасівка<sup>2</sup>

## ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ І СТАН КЛІТИННОГО Й ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

<sup>1</sup>Запорізька медична академія післядипломної освіти,

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, клітинний і гуморальний імунітет, цитокіни, кверцетин.

**Ключевые слова:** негоспитальная пневмония, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокины, кверцетин.

**Key words:** community-acquired pneumonia, cellular and humoral immunity, cytokine, quercetin.

У 103 хворих на негоспітальну пневмонію вивчено вплив кверцетину на стан клітинного та гуморального імунітету, рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові. Проведені дослідження показали, що негоспітальні пневмонії перебігають на фоні підвищення прозапальних цитокінів, вторинного імунodefіциту, що проявляється зниженням загальних циркулюючих Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій: NK-клітин, Т-хелперів, Т-супресорів, збільшенням вмісту IgA й IgG та зниженням IgM. Застосування кверцетину в комплексній терапії хворих на негоспітальну пневмонію супроводжується більш вираженим зниженням прозапальних цитокінів IL-6, TNF- $\alpha$ , зниженням як загальної Т-лімфоцитопенії, так і їх субпопуляцій на фоні зростання вмісту імуноглобулінів класу IgM, зменшення імуноглобулінів класів IgA і IgG.

У 103 больных негоспитальными пневмониями изучено влияние кверцетина на состояние клеточного и гуморального иммунитета, уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Проведенные исследования показали, что негоспитальные пневмонии протекают на фоне повышения провоспалительных цитокинов, вторичного иммунодефицита, который проявляется снижением общих циркулирующих Т-лимфоцитов и их субпопуляций: NK-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров, увеличением содержания IgA и IgG и снижением IgM. Применение кверцетина в комплексной терапии больных негоспитальными пневмониями сопровождается более выраженным снижением провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$ , снижением как общей Т-лимфоцитопении, так и их субпопуляций на фоне возрастания содержания иммуноглобулинов класса IgM, уменьшения иммуноглобулинов классов IgA и IgG.

In 103 patients with community-acquired pneumonia the effect of antioxidant quercetin on the state of cellular and humoral immunity, levels of proinflammatory cytokines in serum were studied. Studies have shown that community-acquired pneumonia occurs against a background of increasing pro-inflammatory cytokines, secondary immunodeficiency, which manifests itself by the general decrease of circulating T-lymphocytes and their subpopulations: NK-cells, T-helpers, T-suppressors, and increase of content of IgA and IgG and decrease of IgM. Quercetin application in the treatment of patients with community-acquired pneumonia is accompanied by more pronounced decrease in proinflammatory cytokines IL-6, TNF- $\alpha$ , decrease in both total T-lymphocytopenia, and their subpopulations against the background of increase of the content of immunoglobulins IgM and decrease of immunoglobulins IgA and IgG.

Негоспітальна пневмонія – найбільш поширене гостре інфекційне захворювання. В останні роки у більшості країн світу, в тому числі й в Україні, відзначено зростання захворюваності на негоспітальні пневмонії, що пов'язують із забрудненням навколишнього середовища [7,9,12], поширенням звички до паління [2,5,6], алергізацією та змінами реактивності організму [6,10,13], збільшенням частоти епідемій грипу та гострих респіраторних захворювань [5,6,13], збільшенням тривалості життя [5,6].

Важливу роль у патогенезі негоспітальних пневмоній відіграє імунна система [3,4]. Спостережено порушення в системах клітинного та гуморального імунітету й дисбаланс у різних її ланках даної системи [3,4,11].

### МЕТА РОБОТИ

Визначення лікарських засобів, здатних контролювати стан клітинного й гуморального імунітету, рівень цитокінів і взаємовідношень між ними, що принципово змінить прогноз пацієнтів з негоспітальними пневмоніями. У зв'язку з цим, нашу увагу привернуло використання кверцетину з метою моделювання запалення та імунного стану.

### ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

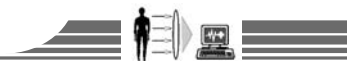
Під наглядом перебували 103 хворих на негоспітальну пневмонію, середній вік – 44,2 $\pm$ 1,7 роки. Серед хворих

у 51 діагностовано вогнищеву пневмонію, у 52 – крупозу. З метою контролю обстежено 40 здорових осіб відповідної статі та віку.

Діагностику негоспітальних пневмоній проводили на основі інструкції про діагностику, клінічну класифікацію та лікування негоспітальних пневмоній, затверджену Наказом МОЗ України за №128 від 19.03.2007р. із застосуванням клінічних, інструментальних, клініко-лабораторних і рентгенологічних методів дослідження.

Визначення стану клітинного імунітету здійснювали методом імунофлуоресцентного тестування за допомогою наборів моноклональних антитіл фірми «Сорбент-сервіс» до популяції Т-лімфоцитів (CD3) та їх субпопуляцій: Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD11b), NK-клітин (CD16) і до популяції В-лімфоцитів (CD20). Стан гуморального імунітету визначали за рівнем сироваткових імуноглобулінів класів А, М і G. Вміст імуноглобулінів визначали за допомогою наборів реактивів UNIMATE 3 для імуноглобулінів А, М і G для кількісного їх визначення in vitro на апараті COBAS FARA. Точність визначення на COBAS FARA оцінювали з використанням 2 комерційних контрольних сироваток у відповідності з керівництвом NCCLS EP5-T.

Програма дослідження цитокінів включала визначення



Особливості змін цитокінів, клітинного та гуморального імунітету у хворих на негоспітальні пневмонії на фоні курсового лікування кверцетином

Показники	Контроль	Вогнищева пневмонія		Крупозна пневмонія		
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
IL-6 (пг/мл)	8,37±0,65	A	15,41±1,12*	8,31±1,21**	17,23±1,21*	9,97±1,17***
		B	15,03±1,15*	10,11±1,31**	16,70±1,16*	12,70±1,53**
TNF-α (пг/мл)	26,90±3,36	A	75,67±2,49*	61,13±1,13**	95,42±1,46*	66,27±1,72***
		B	75,90±2,47*	68,70±1,56**	94,90±1,68*	74,23±1,45**
CD 3 (%) (Т-загальні)	74,5±2,4	A	69,6±1,5	74,3±1,3	64,7±1,8*	72,4±1,7***
		B	69,4±1,9	71,5±1,6	65,4±2,0*	68,1±1,8*
CD 16 (%) (NK-кліт.)	12,3±1,2	A	11,7±0,8	12,3±0,8	9,6±0,5*	11,9±0,7**
		B	11,9±0,7	12,0±0,9	9,8±0,7*	10,7±0,5
CD 4 (%) (Т-хелпери)	38,2±0,9	A	36,6±1,4	38,1±0,7	30,7±0,8*	37,4±1,6***
		B	36,8±0,8	37,5±1,0	31,0±0,5*	33,5±1,1**
CD 11b (%) (Т-супрес.)	21,7±0,8	A	19,9±1,7	21,8±0,9	18,2±1,2*	21,3±1,3**
		B	21,1±0,8	21,3±1,2	18,3±1,3*	19,0±1,9
CD 20 (%) (В-лімф.)	12,5±1,0	A	12,9±1,2	12,5±1,2	18,9±2,1*	14,3±1,6**
		B	12,9±1,0	12,6±0,7	18,7±1,5*	15,3±2,1
IgA (г/л)	1,79±0,08	A	2,19±0,09*	1,85±0,07**	2,43±0,16*	1,87±0,09**
		B	2,17±0,08*	1,98±0,06	2,41±0,13*	1,95±0,11**
IgM (г/л)	1,36±0,05	A	1,30±0,12	1,34±0,09	1,26±0,09	1,33±0,10
		B	1,29±0,08	1,31±0,06	1,24±0,09	1,30±0,04
IgG (г/л)	12,01±0,49	A	14,31±0,47*	12,31±0,46**	16,43±1,11*	13,37±0,95**
		B	14,26±0,52*	13,06±0,48	16,40±1,18*	14,22±1,21

Примітки: \* – розбіжності достовірні ( $p < 0,05 - 0,001$ ) відносно контролю; \*\* – розбіжності достовірні ( $p < 0,05 - 0,001$ ) відносно даних до лікування; \*\*\* – розбіжності достовірні ( $p < 0,05 - 0,001$ ) групи А відносно групи Б; А – хворі, у комплекс лікування яких включено кверцетин; Б – хворі, які цей препарат не отримували.

рівнів IL-6, TNF-α методом твердофазного імуоферментного аналізу (ІФА) із застосуванням діагностичних тест-систем для визначення IL-6, TNF-α «Diameb».

Кверцетин призначали хворим внутрішньо по 1 г тричі на добу згідно з рекомендаціями. Курс лікування складав в середньому 16–20 днів. З метою контролю ефективності лікування виділено групи А, яким у комплекс лікування включали кверцетин, і контрольні групи Б, яким препарат не призначали, а також контрольна група – 40 здорових осіб відповідної статі.

Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики. Достовірність різниці середніх величин оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з наведених даних (табл. 1), у всіх хворих на негоспітальні пневмонії до лікування відносно здорових відзначено стан загальної Т-лімфоцитопенії, що у осіб з вогнищевим характером запалення в групі А складало 6,6%, в групі Б – 6,8%; у осіб з крупозними пневмоніями – відповідно 13,1% і 12,2%.

Водночас спостерігали зниження вмісту NK-клітин і Т-хелперів у всіх групах хворих. Так, вихідний рівень NK-клітин відносно здорових у хворих на вогнищеві пневмонії був знижений у групі А на 4,9%, в групі Б – на 3,2%, а Т-хелперів відповідно – на 4,2% та на 3,7%. У осіб з крупозними пневмоніями зниження цих показників відповідно складало: NK-клітин у групі А – на 21,9%, у групі Б – на 20,3%;

Т-хелперів – 19,6% та 18,8%. Разом з тим, у групах хворих на вогнищеву та крупозну пневмонії відзначено і зниження вмісту Т-супресорів, що становило відповідно в групах А – 8,3% і 16,1%, в групах Б – 2,8% і 15,7%.

Вміст циркулюючих В-лімфоцитів у периферичній крові при вогнищевих пневмоніях підвищувався несуттєво, а у хворих на крупозні пневмонії відзначено їх достовірне збільшення (в групі А – 51,2%, в групі Б – 49,6%).

Стан показників гуморального імунітету у обстежених хворих на негоспітальні пневмонії характеризувався підвищенням рівня імуноглобулінів класів А і G та зниженням імуноглобулінів класу M, що, відповідно, для хворих з вогнищевими пневмоніями складало в групах А +22,3%, +19,1% і -4,4%; в групах Б – +21,2%, +18,7% і -5,1%; у обстежених з крупозними пневмоніями: +35,7%, +36,8% і -7,3% та +34,6%, +8,7% і -8,8%.

У перші дні хвороби виявлено значне збільшення рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові. У осіб з вогнищевими пневмоніями рівень TNF-α збільшився на 181,3% і 182,1% в групах А і Б, у хворих на крупозні пневмонії – на 254,7% і 252,8% відповідно. Рівень IL-6 збільшився на 84,1% і 79,5% в групах А і Б хворих на вогнищеві пневмонії та на 105,8% і 99,5% у групах А і Б пацієнтів з крупозними пневмоніями.

Вплив кверцетину на стан клітинного й гуморального імунітету у хворих на негоспітальні пневмонії характеризувався збільшенням рівня циркулюючих загальних Т-лімфоцитів і NK-клітин, що складало, відповідно, у



обстежених з вогнищевими пневмоніями в групах А 6,7% і 5,1% та в групах Б – 3,0% і 0,8%; у хворих на крупозні пневмонії відповідно 11,9% і 23,9% та 4,1% і 9,2%.

Рівень Т-хелперів на фоні застосування кверцетину також мав тенденцію до зростання, що у осіб з крупозними пневмоніями була достовірною і складала 21,8%, була достовірно вищою, ніж у хворих групи Б. У обстежених з вогнищевими пневмоніями збільшення рівня Т-хелперів під впливом кверцетину було менш вираженим – 4,1%. У групах хворих Б також спостережено аналогічну тенденцію, що, однак, була менш істотною й відповідно складала 8,1% і 1,9%.

Показники вмісту Т-супресорів у хворих вогнищевими та крупозними пневмоніями несуттєво збільшувались відносно даних до лікування в групах А 9,5% і 17,0%; в групах Б 0,5% і 3,8%.

Аналіз вмісту циркулюючих В-лімфоцитів свідчив про тенденцію до їх зменшення в усіх групах. Рівень зниження В-лімфоцитів у обстежених в групах А з вогнищевими пневмоніями складав 3,1%, у хворих на крупозні пневмонії – 24,3%. У групах хворих Б також відзначено зниження рівня В-лімфоцитів, однак воно було виражене меншою мірою і складало відповідно 2,3% і 18,2%.

Динаміка показників гуморального імунітету (імуноглобуліни класів А, М і G) під впливом курсового лікування кверцетину мала різноспрямовані зміни.

Як видно з *таблиці 1*, рівень імуноглобулінів класів А та G у всіх групах мав тенденцію до зменшення, при цьому зміни вмісту імуноглобулінів класу А та G в групах А мали достовірний характер. Так, зменшення імуноглобулінів А та G у хворих з вогнищевими пневмоніями складало відповідно 15,5% і 13,9%; у хворих з крупозними пневмоніями – 23,0% і 18,6%. Збільшення імуноглобулінів класу М під впливом курсового лікування кверцетином у хворих з вогнищевими пневмоніями становило 3,0%, при крупозних пневмоніях – 5,5%.

При аналізі динаміки імуноглобулінів класів А, М і G в групах хворих Б також спостережено аналогічні тенденції, однак вони були виражені меншою мірою і становили відповідно для імуноглобулінів класів А та G: 8,7% і 19,1% та 8,4%; і 13,3%; для імуноглобулінів класу М 1,5% і 4,8%.

Під впливом курсового лікування кверцетином відзначено значно більш виражене зниження рівня прозапальних цитокінів. Так, рівень TNF- $\alpha$  залишався підвищеним на 127,2% і 146,3% у порівнянні з нормальними показниками, проте став вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчим, ніж у групі Б у хворих з вогнищевими та крупозними пневмоніями.

Відзначено тенденцію до більш вираженого зниження в сироватці крові IL-6 на фоні лікування кверцетином: на 46,10% і 42,13% та на 32,73% і 23,95% у групах А і Б хворих на вогнищеві та крупозні пневмонії (відповідно).

Проведені дослідження свідчать, що включення квер-

цетину в комплекс курсового лікування призводить до покращення стану клітинного й гуморального імунітету, сприяє зниженню рівня прозапальних цитокінів у хворих негоспітальними пневмоніями, що дозволяє підвищити ефективність їх лікування.

## ВИСНОВКИ

Негоспітальні пневмонії перебігають на фоні підвищення активності прозапальних цитокінів, вираженого Т-клітинного імунодефіциту та дисбалансу в ланці гуморального імунітету, що характеризується зниженням вмісту імуноглобулінів класу М та збільшенням імуноглобулінів класів А та G.

Включення кверцетину в комплексну терапію сприяє зниженню рівня прозапальних цитокінів, нормалізації Т і В-клітинного імунітету й зростанню вмісту імуноглобуліну класу М, сприяє зниженню вмісту імуноглобулінів класів А та G.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Дворецкий Л.И.* Внебольничная пневмония: диагностика и антибактериальная терапия / *Дворецкий Л.И.* // *Consilium medicum.* – 2006. – Т. 8, №3.
2. *Дзюблик О.Я.* Сучасні принципи діагностики та лікування негоспітальних пневмоній / *Дзюблик О.Я., Мухін О.О.* // *Мистецтво лікування.* – 2003. – №4. – С. 22–30.
3. *Клиническая иммунология для врачей / В.П. Лесков и др.* – М.: Фармарус Принт, 1997. – 128 с.
4. *Колесников А.П.* Иммунокорригирующая терапия при различных типах нарушений в иммунной системе у больных с осложненным течением острых воспалительных заболеваний легких / *Колесников А.П.* // VII Нац. конгресс по болезням органов дыхания. – М., 1997. – №0505.
5. *Норейко Б.В.* Заболевания бронхолегочной системы (диагностика и лечение) / *Норейко Б.В., Норейко С.Б.* – Донецк: Китис, 2000. – 102 с.
6. *Окорочков Н.А.* Диагностика болезней внутренних органов / *Окорочков Н.А.* – М.: Медицинская литература, 2000. – 447 с.
7. Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокomialну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія // Наказ МОЗ України від 19.03.2007р. №128.
8. *Рачина С.А.* Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей / *Рачина С.А., Козлов С.Н.* // *Фарматека.* – 2006. – №11 (126). – С. 12–18.
9. *Фещенко Ю. И.* Антибактериальная терапия хворих на негоспітальну пневмонію в амбулаторних умовах / *Фещенко Ю. И., Дзюблик О.Я.* // *Укр. пульмон. журн.* – 2006. – №1. – С. 5–8.
10. *Чучалин А.Г.* Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / *Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Страчунский Л.С. и др.* – М.: ООО «ИД «М-Вести», 2006. – 76 с.
11. *Чучалин А.Г.* Диагностика и лечение пневмоний с позиций медицины доказательств. I часть, II часть / *Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В.* // *Consilium medicum.* – 2002. – Т.4. – №12.
12. *Barlett J.G.* Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults / *Barlett J.G., Mundy L.M. et al.* // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – P. 347–382.
13. ERS task force in collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, №6. – P. 1138–1180.

## Відомості про авторів:

Мироненко І.І., к. мед. н., доцент каф. сімейної медицини з курсами дерматології та психіатрії ЗМАПО.

Івасівка Р.С., к. мед. н., асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини №1 ЛНМУ ім. Данила Галицького.

## Адреса для листування:

Мироненко І.І. 69065, м. Запоріжжя, б. Вінтера, 20, каф. сімейної медицини з курсами дерматології та психіатрії ЗМАПО.

Тел.: (061) 283 30 35, (067) 613 32 18.

E-mail: mivan@list.ru