

УДК 57.083.3 — 616.21

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН РІВНЕЙ ДЕЯКИХ ЦИТОКІНІВ ТА СЕКРЕТОРНОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ А ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРТРОФІЧНОГО ФАРИНГІТУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ІМУНОКОРЕКЦІЇ

Коляда Т.І., Аттіков В. Є., Тупотілов О.В.,  
Вдовіченко Н.І., Егошина В.А.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології  
ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних  
наук України» м. Харків

За даними літератури, хронічний фарингіт зустрічається у 4,7% хворих на ЛОР-захворювання і виявляється у 14% школярів [1]. Поширеність хронічного риніту, фарингіту та назофарингіту в Україні за останні роки мала тенденцію до зростання [2]. Це може свідчити в тому числі й про недостатню ефективність лікування, що проводиться. Захворювання триває роками, має часті рецидиви. Дослідження особливостей системної та місцевої реакції імунної системи при лікуванні хронічного гіпертрофічного фарингіту має на меті підвищення ступіню адекватності терапевтичної тактики ведення пацієнтів з цією патологією.

### Мета роботи

Метою роботи було дослідження динаміки показників рівней ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ІФН- $\gamma$  та секреторного ІgА (sІgА) при лікуванні хронічного гіпертрофічного фарингіту із застосуванням імунокорекції шляхом одночасного застосування двох імуномодулюючих препаратів. В якості одного з таких препаратів використовувався Дерінат (Desoxiribonucleate sodium) - імуномодулятор, що системно впливає на клітинний і гуморальний імунітет, в якості іншого - мукозальна вакцина ІРС-19, що діє переважно місцево.

### Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом дослідження були хворі на хронічний гіпертрофічний фарингіт в стадії загострення у кількості 35 осіб, які лікувалися в отоларингологічному відділенні Обласної клінічної лікарні м. Харкова. Вік обстежених був у межах від 19 до 54 років. Пацієнти проходили імунологічне обстеження при надходженні до стаціонару, а також після закінчення стандартної терапії (через 14 діб), на 45 та 90 добу. У всіх пацієнтів з анамнезу виявлено, що тривалість захворювання перевищувала 4 роки (середня тривалість 5,2 $\pm$ 0,5 років). Контрольну групу склали 17 клінічно здорових людей.

Формулювання діагнозу проводили на підставі наказу МОЗ України № 181 від 24.03.2009р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «отоларингологія» [3].

Хворі випадковим чином були розділені на дві

групи для застосування різних методів лікування: 1 група (15 осіб) отримувала стандартну терапію, 2 група (20 осіб) додатково до стандартної терапії, отримувала імуномодулюючі препарати. Хворим з 2 групи в якості імуномодуляторів призначали мукозальну вакцину ІРС-19 упродовж двох тижнів, та одночасно з нею Дерінат упродовж місяця. За пропонованою схемою імунокорекції Дерінат застосовували після закінчення стандартного курсу терапії з п'ятнадцятої доби після початку лікування, протягом 1 місяця по 2 краплі у кожний носовий хід двічі на день. ІРС 19 застосовували через 30 діб після початку лікування упродовж двох тижнів, інтраназально по одній інгаляції у кожний носовий хід 3 рази на добу.

Дослідження рівней інтерлейкінів у сироватці крові та sІgА в ротоглоточному секреті здійснювали шляхом кількісного визначення методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи «ІФА-БЕСТ» ЗАТ «Вектор-Бест» (набір А-8752, А-8668) на імуноферментному аналізаторі Stat-Fax -303 (США) згідно з інструкціями, що додаються до тест-систем.

Ротоглотковий секрет збирали вранці натще, центрифугували при 120g протягом 12 хв, відокремлювали супернатант, стерилізували пропусканням через фільтри Millipore (Чехія) [4].

Оцінку ефективності проведеного лікування виконували за суб'єктивними показниками хворого, змінами рівней ІФН- $\gamma$  у сироватці крові та sІgА в ротоглоточному секреті, а також враховували частоту виникнення рецидивів (загострень) хронічного запалення слизової оболонки глотки протягом року після закінчення курсу лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного пакету Microsoft Excel 2003 на персональному комп'ютері із використанням методу Mann-Whitney U test.

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані дані досліджень секрету, отриманого з ротоглотки, виявили, що рівень sІgА у хворих з хронічним гіпертрофічним фарингітом при надходженні до стаціонару був майже в 1,8 рази вище (394,2 $\pm$ 43,2 мкг/мл), ніж в клінічно здорових осіб (214,6 $\pm$ 19,3 мкг/мл).

Через два тижні лікування стандартними методами досліджувався рівень sІgА та спостерігалася зниження його рівня в 2,2 рази нижче показників контрольної групи (98,7 $\pm$ 9,3 мкг/мл проти 214,6 $\pm$ 19,3 мкг/мл у контролі). В подальшому у хворих 1-ї групи рівень sІgА незначно підвищувався, не досягаючи показників контролю, що свідчить про порушення реакцій гуморального імунітету при даному хронічному запальному процесі.

Клінічні зміни при комплексному лікуванні із використанням імуномодулюючих препаратів у пацієнтів 2-ї групи супроводжувалися підвищенням рівню sІgА (140,3 $\pm$ 13,8 мкг/мл через 45 діб після початку лікування та 243,6 $\pm$ 25,2 мкг/мл через 90 діб) з досягненням контрольних значень. При застосуванні імуномодулюючої терапії також спостерігалася при-

скорена нормалізація показників рівнів sIgA на 45 та 90 добу після початку лікування. Відхилення показників концентрації sIgA, а також зміни в співвідношенні представників окремих класів імуноглобулінів можуть бути підставою для встановлення діагнозу імунної недостатності, так званого вторинного імунодефіциту [5,6].

Збільшення концентрації sIgA свідчить про захисно-компенсаторний характер змін при гіпертрофічному запальному процесі, а її зниження може вказувати на недостатність функції місцевого імунітету [7,8].

До початку лікування у хворих на гіпертрофічний фарингіт спостерігалось суттєве підвищення рівня інтерлейкінів ІФН- $\gamma$ , ІЛ-8, а також ІЛ-4, ІЛ-10.

Рівень ІФН- $\gamma$  на момент надходження в стаціонар у хворих на хронічний гіпертрофічний фарингіт в 2,3 рази перевищував показник контрольної групи (20,8 $\pm$ 3,0 пг/мл проти 9,2 $\pm$ 1,1 пг/мл у контролі). При

застосуванні стандартного лікування його показники поступово зменшувалися: на 14 добу спостерігалось його зниження до рівня 16,3 $\pm$ 2,1 пг/мл, на 45 добу до 15,6 $\pm$ 1,7 пг/мл, на 90 добу він склав 11,1 $\pm$ 1,2 пг/мл, що перевищувало показник контрольної групи на 20%. Стосовно результатів досліджень змін рівню ІФН- $\gamma$  помітно, що у хворих спостерігається підвищення рівню цього показнику в порівнянні з контрольними значеннями, але відмінності незначні. На 90 добу концентрація ІФН- $\gamma$  статистично не вірогідно відрізняється від контрольного значення.

На тлі застосування імуномодуляторів на 45 добу рівень ІФН- $\gamma$  підвищився до 28,1 $\pm$ 3,5 пг/мл, на 90 добу знизився до рівня 18,9 $\pm$ 2,5 пг/мл, залишаючись підвищеним в 2,1 рази порівняно з контрольною групою.

Дані про динаміку показників при стандартній схемі лікування та застосуванні імуномодуляторів представлені в таблиці 1.

**Таблиця 1. Динаміка змін рівней деяких цитокінів та sIgA у хворих на хронічний гіпертрофічний фарингіт при стандартній схемі лікування (1 група) та із курсом лікування імуномодулюючими препаратами (2 група).**

Показники		Хворі на хронічний гіпертрофічний фарингіт				Контрольна група (n=17)
		До лікування	Через 14 діб	Через 45 діб	Через 90 діб	
1		2	3	4	5	6
sIgA, мкг/мл	1 група (n=15)	394,2 $\pm$ 43,2 <sup>1</sup>	98,7 $\pm$ 9,3 <sup>1</sup>	109,5 $\pm$ 9,7 <sup>1</sup>	110,3 $\pm$ 11 <sup>1</sup>	214,6 $\pm$ 19,3
	2 група (n=20)	385,5 $\pm$ 36,6 <sup>1</sup>	102,3 $\pm$ 9,8 <sup>1</sup>	140,3 $\pm$ 13,8 <sup>1,2</sup>	243,6 $\pm$ 25,2 <sup>2</sup>	
ІФН- $\gamma$ , пг/мл	1 група (n=15)	20,8 $\pm$ 3,0 <sup>1</sup>	16,3 $\pm$ 2,1 <sup>1</sup>	15,6 $\pm$ 1,7 <sup>1</sup>	11,1 $\pm$ 1,2 <sup>2</sup>	9,2 $\pm$ 1,1
	2 група (n=20)	19,4 $\pm$ 3,1 <sup>1</sup>	16,1 $\pm$ 2,1 <sup>1</sup>	28,1 $\pm$ 3,5 <sup>1,2,3</sup>	18,9 $\pm$ 2,5 <sup>1,3</sup>	
ІЛ-4, пг/мл	1 група (n=15)	41,7 $\pm$ 3,5 <sup>1</sup>	22,1 $\pm$ 2,2 <sup>1,2</sup>	10,9 $\pm$ 1,8 <sup>1,2</sup>	6,1 $\pm$ 1,7 <sup>2</sup>	5,4 $\pm$ 1,2
	2 група (n=20)	41,1 $\pm$ 3,4 <sup>1</sup>	19,8 $\pm$ 2,1 <sup>1,2</sup>	25,4 $\pm$ 2,7 <sup>1,2,3</sup>	8,1 $\pm$ 1,8 <sup>2</sup>	
ІЛ-8, пг/мл	1 група (n=15)	23,1 $\pm$ 2,2 <sup>1</sup>	13,9 $\pm$ 1,4 <sup>1,2</sup>	16,3 $\pm$ 1,7 <sup>1,2</sup>	14,3 $\pm$ 1,5 <sup>1,2</sup>	8,4 $\pm$ 1,5
	2 група (n=20)	24,6 $\pm$ 2,3 <sup>1</sup>	15,1 $\pm$ 1,6 <sup>1,2</sup>	20,1 $\pm$ 1,8 <sup>1,3</sup>	10,1 $\pm$ 1,2 <sup>2,3</sup>	
ІЛ-10, пг/мл	1 група (n=15)	11,6 $\pm$ 2,2 <sup>1</sup>	15,1 $\pm$ 2,9 <sup>1</sup>	5,2 $\pm$ 1,1 <sup>1,2</sup>	2,4 $\pm$ 0,6 <sup>2</sup>	2,6 $\pm$ 0,7
	2 група (n=20)	11,1 $\pm$ 1,9 <sup>1</sup>	15,4 $\pm$ 3,0 <sup>1</sup>	12,9 $\pm$ 2,1 <sup>2,3</sup>	6,3 $\pm$ 1,1 <sup>1,2,3</sup>	

Примітки: 1. Дані вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізняються від групи контролю. 2. Дані вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізняються від групи хворих до лікування. 3. Дані вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізняються від групи хворих, що проходили стандартне лікування (1 групи).

Отримані дані підкреслюють доцільність подальшого поглибленого вивчення у хворих на хронічний гіпертрофічний фарингіт в стадії загострення продукції ІФН- $\gamma$ , що є поліфункціональним імуномодулюючим лімфокином, активує ріст і диференціювання клітин різних типів і забезпечує підвищення ефективності імунної відповіді.

При первинному імунологічному обстеженні хворих рівень ІЛ-4 в сироватці крові був підвищений в 7,7 разів (41,7 $\pm$ 3,5 пг/мл проти 5,4 $\pm$ 1,2 пг/мл в контролі), ІЛ-8 у 2,7 рази (23,1 $\pm$ 2,2 пг/мл проти 8,4 $\pm$ 1,5 пг/мл

в контролі),

ІЛ-10 в 4,5 рази (11,6 $\pm$ 2,2 пг/мл проти 2,6 $\pm$ 0,7 пг/мл в контролі). Значне підвищення про- і протизапальних цитокінів а також їх дисбаланс може свідчити про наявність вогнища хронічного запалення в стадії загострення. Після проведеної терапії за стандартною методикою цитокіновий профіль значно змінився: зміст ІЛ-4 і ІЛ-8 знизився (відповідно до 22,1 $\pm$ 2,2 і 13,9 $\pm$ 1,4 пг/мл), рівень протизапального ІЛ-10 піднявся до рівня 15,1 $\pm$ 2,9 пг/мл, що може бути пов'язано з його імуносупресивною дією на тлі проведеної терапії. На

45 добу кількість ІЛ-4 зменшилась до  $10,9 \pm 1,8$  пг/мл, ІЛ-10 до  $5,2 \pm 1,1$  пг/мл. При цьому зміст ІЛ-8 збільшився до  $16,3 \pm 1,7$  пг/мл. На 90 добу рівні ІЛ-4 і ІЛ-10 достовірно не відрізнялися від показників контрольної групи. Залишався підвищеним ІЛ-8, зміст якого перевищував контрольні показники в 1,7 рази, що вказує на збереження реакції хронічного запалення.

В групі, що отримувала імуномодулюючі терапії препарати, цитокиновий профіль істотно відрізнявся від такого в групі, що отримувала лише стандартне лікування. Так, на 45 добу рівні цитокинів ІЛ-4, ІЛ-8 і ІЛ-10 в сироватці крові перевищували показники, отримані при стандартному лікуванні: рівень ІЛ-4 становив  $25,4 \pm 2,7$  пг/мл проти  $10,9 \pm 1,8$  пг/мл при стандартному лікуванні, ІЛ-8 склав  $20,1 \pm 1,8$  пг/мл проти  $16,3 \pm 1,7$  пг/мл при стандартному лікуванні, ІЛ-10 склав  $12,9 \pm 2,1$  пг/мл проти  $5,2 \pm 1,1$  пг/мл при стандартному лікуванні. На 90 добу ІЛ-4 і ІЛ-8 знизилися практично до показників групи контролю, відмінності між ними статистично не достовірні ( $p > 0,05$ ), але зміст ІЛ-10 зберігався на рівні  $6,3 \pm 1,1$  пг/мл, що в 2,4 рази перевищувало контрольні значення.

При спостереженні протягом 90 діб в групі, що не отримувала імуномодулюючих препаратів, частота рецидивів захворювання дорівнювала 26,7%, а в групі поєднаної імуномодуляції рецидивів захворювання не було зареєстровано, що вказує на ефективність запропонованого підходу до лікування хронічного гіпертрофічного фарингіту.

#### Висновки

1. Збільшення концентрації sIgA свідчить про захисно-компенсаторний характер змін при гіпертрофічному запальному процесі. Ймовірно, що зниження sIgA вказує на недостатність функції місцевого імунітету, а його підвищена кількість – на дисбаланс в імунній системі.
2. Результати дослідження сироватки крові виявили достовірне підвищення про- і протизапальних цитокинів у хворих за рахунок переважання продукції прозапальних цитокинів при загостренні хронічного запалення лімфоїдної тканини глотки.
3. Показано, що після проведеного стандартного лікування у хворих з гіпертрофічним фарингітом зміст ІФН- $\gamma$  у крові та sIgA у ротоглотковому секреті не досягає рівнів контрольної групи, тому воно забезпечує короткочасний ефект, виражений у зниженні рівней цитокинів в сироватці крові на 45 та 90 добу після початку лікування, та частковому відновленні показників місцевого імунітету ротоглотки.
4. При спільному застосуванні Деринату і ІРС-19 спостерігалось прискорення відновлення балансу клітинної та гуморальної ланки імунітету та відсутність рецидивів захворювання за весь період спостереження, що може бути підтвердженням підвищення ефективності лікування хронічного гіпертрофічного фарингіту.
5. Отримані дані вказують на доцільність сумісного застосування препаратів ІРС-19 та Деринату при хронічних гіперпластичних захворюваннях верхніх диха-

льних шляхів, зокрема хронічного гіпертрофічного фарингіту.

#### References

1. Maydannik VG Diagnosis, treatment and prevention of inflammatory respiratory diseases in children. [Text] / V.G. Maydannik, Y.V. Mitin // - K.: ООО "IC Medprominfo", 2006. – 288 p.
2. Medical demography and organization of health care population in 2010: results of the health care system and the implementation of the program of economic reforms for 2010-2014 "Prosperous society, competitive economy, effective government." - Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, 2011. - 104 p. electronic resource, Access mode: [http://moz.gov.ua/docfiles/Med\\_demo\\_situation\\_2010.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/Med_demo_situation_2010.pdf)
3. An order is Ministry of health care of Ukraine № 181 from 24.03.2009 "About claim of protocols of grant of medicare after speciality "otolaryngology". [Text] // Kyiv.– 2009.
4. Zabolotny D.I. Research oropharyngeal secretion in patients with chronic inflammatory and allergic diseases of the upper respiratory tract: method. recommendations. [Text] / D.I. Zabolotny, O.F. Melnikov, S.V. Timchenko, D.D. Zabolotnaya // - Kyiv, 2008. - 27 p.
5. Melnikov O. F. Concept diagnosis of immune deficiency on the basis of determining the level of protective proteins in secretions [Text] / O. Melnikov, D. I. Zabolotny // Clinical Immunology. Allergy. Infectiology. - 2006. - № 3. -P. 63 - 66
6. Hoffman V.R. Of the immune system in acute and chronic diseases of the respiratory tract ENT organs. [Text] / W. R. Hoffman, B.C. Smirnov // Immunodeficiency states - St. Petersburg. 2000. - P. 163 - 187.
7. Makovetska A.K. The study of the state of the local immunity of mucous membranes of the respiratory tract in patients with allergic disorders. [Text] / A.K. Makovetska, O.V. Vysotsky, V.D. Ivanov // Proceedings of the plenum "Environmentally caused damage to health: methodology, the value and prospects of the assessment. - Moscow. - December 22-23, 2005. - P.436-438
8. Melnikov O.F. A new conceptual approach to the diagnosis of immune deficiency on the basis of the determination of secretory immunoglobulin A in infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract [Text] / O.F. Melnikov, D.I. Zabolotnyi // Zh. Ear, Nose and Throat Diseases. - 2002. - № 6. - P. 2-6

УДК 57.083.3 - 616.21

#### ДОСЛІДЖЕННЯ ЗМІН РІВНЕЙ ДЕЯКИХ ЦИТОКИНІВ ТА SIgA ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРТРОФІЧНОГО ФАРИНГІТУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ІМУНОКОРЕКЦІЇ

Коляда Т.І., Аттіков В. Є., Тупотілов О.В., Вдовіченко Н.І., Егошина В.А.

Встановлено, що при даній патології відбувається достовірне підвищення про-і протизапальних цитокинів у хворих за рахунок переважання продукції прозапальних цитокинів при загостренні хронічного запалення лімфоїдної тканини глотки. Виявили, що після проведеного стандартного лікування у хворих з

гіпертрофічним фарингітом зміст ІФН- $\gamma$  в крові і sIgA в ротоглоточного секреті не досягає рівнів контрольної групи, забезпечується короткочасний ефект, виражений у зниженні рівнів цитокінів в сироватці крові на 45 і 90 добу після початку лікування, а також часткове відновлення показників місцевого імунітету ротоглотки. При спільному застосуванні Деринату і ІРС-19 спостерігалось прискорення відновлення балансу клітинного та гуморального ланки імунітету, відсутність рецидивів захворювання за весь період спостереження, що може бути підтвердженням підвищення ефективності лікування хронічного гіпертрофічного фарингіту.

**Ключові слова:** цитокіни, хронічний гіпертрофічний фарингіт, імунокорекція .

**УДК 57.083.3 - 616.21**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЕЙ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ И SIgA ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

**Коляда Т.И., Аткиков В.Е., Тупотилов А.В., Вдовиченко Н.И., Егошина В.А.**

Установлено, что при данной патологии происходит достоверное повышение про- и противовоспалительных цитокинов у больных за счет преобладания продукции провоспалительных цитокинов при обострении хронического воспаления лимфоидной ткани глотки. Обнаружили, что после проведенного стандартного лечения у больных с гипертрофическим фарингитом содержание ИФН- $\gamma$  в крови и sIgA в ротоглоточном секрете не достигает уровней контрольной группы, обеспечивается кратковременный эффект, выраженный в снижении уровней цитокинов в сыворотке крови на 45 и 90 сутки

после начала лечения, и частичном восстановлении показателей местного иммунитета ротоглотки. При совместном применении Дерината и ИРС-19 наблюдалось ускорение восстановления баланса клеточного и гуморального звена иммунитета, отсутствие рецидивов заболевания за весь период наблюдения, что может быть подтверждением повышения эффективности лечения хронического гипертрофического фарингита.

**Ключевые слова:** цитокины, хронический гипертрофический фарингит, иммунокоррекция.

**UDC 57.083.3 - 616.21**

**STUDY OF CHANGES IN LEVELS OF SOME CYTOKINES AND SIgA IN CHRONIC HYPERTROPHIC PHARYNGITIS WITH THE USE OF IMMUNOCORRECTION**

**Kolyada T.I., Attikov V.E., Tupotilov A.V., Vdovichenko N.I., Egoshina V.O.**

Found that in this pathology is a significant increase in pro-and anti-inflammatory cytokines in patients due to the predominance of pro-inflammatory cytokines during exacerbation of chronic inflammation of the lymphoid tissues of the pharynx . Found that after the standard treatment for patients with hypertrophic pharyngitis content IFN- $\gamma$  levels and sIgA in the oropharyngeal secretions reaches levels of the control group , provided intermittent effect in terms of reducing cytokine levels in the serum of 45 and 90 days after initiation of treatment and partial restoration of local immunity oropharynx. In a joint application Derinat and IRS-19 was observed acceleration of restoring the balance of cellular and humoral immunity, no recurrence of the disease for the entire period of observation, that the efficiency of treatment of chronic hypertrophic pharyngitis.

**Key words:** cytokines, chronic hypertrophic pharyngitis, immunotherapy.