

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ ХВОРИХ НА КРАСНУХУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІМУНОМАКСУ

І.В. Лоскутова, В.М. Фролов

*Луганський державний медичний університет
Відділ екологічної генетики і імунології Українського
наукового центру медичної генетики АМН України*

Вступ

Краснуха є широко поширеною вірусною інфекцією, яка характеризується високим рівнем захворюваності серед осіб молодого віку [8,11,15]. На сучасному етапі відмічається збільшення частоти краснухи у дорослих працездатного віку, при цьому це інфекційне захворювання має в них більш важкий перебіг ніж у дітей, з вираженою інтоксикацією, лихоманкою та нерідко ускладненнями [2,9,16,17].

Стан імунної системи при вірусних інфекціях, зокрема при краснусі, відіграє ключову роль в розвитку і перебігу патологічного процесу [14]. З іншого боку краснуха може привести до розвитку вторинного імунодефіцитного стану, який може індукувати ускладнення захворювання [10]. Дисбаланс імунної системи може бути і причиною розвитку резистентності до лікування традиційними засобами [7]. Продукція цитокінів (фактор некрозу пухлин - ФНПа, інтерлейкіни - ІЛ-1 β , ІЛ-6) відноситься до самих ранніх подій, що супроводжують взаємодію антигена з макрофагами [7,10]. Відомо, що розвиток запальної реакції реалізується безпосередньо продукцією промедіаторів запалення, які в умовах нормальної життєдіяльності організму існують лише у фізіологічних концентраціях і відповідальні за регуляцію функцій на клітинному і тканинному рівнях [10]. При цьому масивна дія антигенного подразника, зокрема вірусів, викликає гіперпродукцію прозапальних цитокінів, що чинять ушкоджуючу дію на тканини та є причиною виникнення системних порушень з боку різних органів і тканин, а також розвитку симп-

томів інтоксикації і гарячкового стану [13].

З метою корекції цитокінового профілю крові хворих на краснуху нашу увагу привернув сучасний імуноактивний препарат - Імуномакс [4], при цьому в наших попередніх роботах доведено позитивний вплив цього лікарського засобу на стан клітинної ланки імунітету у пацієнтів з краснушною інфекцією [6].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР "Імунологічні механізми, патогенез хронічних і рецидивуючих інфекцій, імунокорекція та імунореабілітація" (№ держреєстрації 0105U002307).

Метою роботи було вивчення цитокінового профілю крові хворих на краснуху при застосуванні сучасного імуноактивного препарату імуномаксу.

Матеріали і методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилось 66 хворих на краснуху віком від 18 до 38 років, серед них було 34 жінок і 32 чоловіка. Діагностика краснухи базувалася на типовій клінічній картині і епідеміологічному анамнезі захворювання. Підтвердження клінічного діагнозу проводили за допомогою імуноферментного аналізу та РСК (не менше чотирикратне підвищення титру специфічних антитіл в парних сироватках).

Для аналізу впливу імуномаксу на цитокіновий профіль крові хворих на краснуху всі пацієнти були розподілені на дві групи - основну (33 особи) і групу зіставлення (33 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю і тяжкістю захворювання. Лікування в обох групах включало детоксикуючі, протизапальні, антигістамінні препарати і полівітаміни. Пацієнтам основної групи додатково призначали імуномакс. Препарат починали вводити відразу після надходження хворого в стаціонар внутрішньом'язово по 200 ОД 1 раз на день 6 діб поспіль (усього на курс 1200 ОД препарату). При цьому до початку лікування тяжкий перебіг захворювання діагностовано у 22 (по 11 хворих в кожній групі) та середньотяжкий перебіг - у 44 (по 22 пацієнта в групі зіставлення та основній) осіб.

Імуномакс - це кислий пептидоглікан рослинного походження, який відноситься до фармакотерапевтичної групи імуномодулюючих засобів [4]. Фармакологічні властивості імуномаксу пов'язані з його імуномодулюючим ефектом, внаслідок чого цей препарат підсилює імунний захист від вірусних та бактеріальних інфекцій [3]. В експериментальних та обмежених клінічних дослідженнях встановлено, що імуномакс активує як тканинні макрофаги, так і циркулюючі в периферійній крові моноцити, а також нейтрофільні гранулоцити та НК-клітини, стимулює утворення антитіл проти чужорідних антигенів, підвищує продукцію низки цитокінів, зокрема IL-8, IL-1 β та ФНПа [3]. В експериментальних роботах показано також, що імуномакс підсилює захист від інфекцій, викликаних вірусами простого герпесу 1 та 2 типу, вірусом папіломи людини, парвовірусами та інш., а також бактеріями (*E.coli*, сальмонелами, стафілококом, хламідіями, мікоплазмами, уреоплазмами та інш.) [1,12]. Для клінічного застосування імуномаксу встановлені наступні показання: для корекції ослабленого імунітету; для лікування інфекцій, викликаних вірусами простого герпесу, хламідіями, мікоплазмами, уреоплазмами, іншими бактеріями і вірусами; для лікування патологічних станів, які викликані вірусом папіломи людини [4]. Імуномакс випускається ТОВ "Іммафарма" (РФ), затверджений Наказом МОЗ України № 834 від 15.12.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5276/01/01).

Визначення концентрації цитокінів (ФНПа, IL-1 β , IL-4, IL-6) в периферичній крові хворих проводили на лабораторному устаткуванні фірми Sanofi Diagnostic Pasteur (Франція) на базі Луганського обласного центру по профілактиці і боротьбі зі СНІД. Дослідження цитокінів проводили за допомогою сертифікованих в Україні тест систем виробництва "ProCon" (Протеиновый контур, СПб). Дослідження проводилися за допомогою виробника в динаміці - на 1-2 день хвороби (під час вступу хворого в стаціонар) і перед випискою. В якості контролю використовували 30 зразків сироватки донорів, які постійно

живуть в Луганську і не мають у крові маркерів інфікування вірусами парентеральних гепатитів, герпесу, цитомегаловірусів.

Одержані дані обробляли статистично на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo MHz із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Srtastica, при цьому при аналізі ефективності імуномаксу враховували основні принципи застосування статистичних методів в клінічних дослідженнях [5].

Отримані результати та їх обговорення

Клінічна картина краснухи була типовою і характеризувалася гострим початком захворювання, лихоманкою і вираженим синдромом інфекційного токсикозу (загальна слабкість, нездужання, головний біль, зниження апетиту, міалгії). Підвищення температури тіла 38,5-40,2°C зареєстроване у 29 (87,9%) хворих основної групи та у 30 (90,9%) пацієнтів групи зіставлення. Водночас у решти (12,1% і 9,1% відповідно) пацієнтів спостерігався субфебрилітет. У переважної більшості (по 28 осіб в кожній групі) обстежених хворих відмічалися катаральні явища у вигляді закладеності носа або нежиті, сухого кашлю, гіперемії слизових оболонок ротоглотки і кон'юнктиви. У всіх обстежених хворих діагностовано наявність полілімфаденопатії у вигляді збільшення та чутливості при пальпації задньошийних, кутощелепних, пахвових і підколінних лімфатичних вузлів. Елементи висипу з'являлися частіше на другу добу захворювання і локалізувалися на обличчі, животі і кінцівках. Висип мав дрібно плямистий або папульозний характер.

В результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено, що у хворих на краснуху спостерігалось підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові. Концентрація ФНПа була підвищена у обстежених хворих в середньому майже втричі від рівня референтної норми і складала в основній групі $286,2 \pm 14$ пг/мл (при нормі $96,0 \pm 4,5$ г/мл; $P < 0,001$) та групі зіставлення $-285,6 \pm 12$ пг/мл. Підвищення рівня ФНПа в сироватці крові при краснусі свідчить про активацію в організмі противірусного імунітету з розвит-

ком запальної реакції організму у відповідь на вірусний антиген. В той же час, надвисокий його рівень (що перевищує норму в 7-10 разів) спостерігався у окремих пацієнтів, у яких протягом двох-п'яти днів розвинулися ускладнення. Тому надвисоке зростання ФНП α в сироватці крові можна вважати критерієм високої достовірності розвитку ускладнень у хворих на краснуху.

Вміст IL-1 β в сироватці крові хворих на краснуху основної групи складав $118,4 \pm 6,5$ пг/мл та групи зіставлення $117,8 \pm 7,2$ пг/мл, тобто був підвищений в середньому в 2 рази в порівнянні з фізіологічною нормою (при нормі $58,0 \pm 1,8$ пг/мл; $P < 0,01$). Рівень IL-6 в периферичній крові був вище норми в середньому в 3 рази (при нормі $62,8 \pm 1,3$ пг/мл; $P < 0,001$), складаючи $188,1 \pm 8,3$ пг/мл та $186,7 \pm 9,4$ пг/мл відповідно по групах спостереження (табл.1).

Таблиця 1

Цитокінетичний профіль крові у хворих на краснуху до початку лікування (M \pm m)

Показники	Норма	Групи спостереження		P
		основна (n=33)	зіставлення (n=33)	
ФНП α , пг/мл	$96,0 \pm 4,5$	$286,2 \pm 14^{***}$	$285,6 \pm 12^{***}$	$>0,1$
IL-1 β , пг/мл	$58,0 \pm 1,8$	$118,4 \pm 6,5^{**}$	$117,8 \pm 7,2^{**}$	$>0,1$
IL-4, пг/мл	$47,2 \pm 1,6$	$21,3 \pm 1,5^*$	$22,1 \pm 1,4^*$	$>0,1$
IL-6, пг/мл	$62,8 \pm 1,3$	$188,1 \pm 8,3^{***}$	$186,7 \pm 9,4^{***}$	$>0,1$

Примітка: в табл.1-2 стовпчик P - ймовірність різниці між основною групою та групою зіставлення, ймовірність різниці відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$.

Водночас в гострий період хвороби відмічено істотне зниження вмісту IL-4 в сироватці крові. Так, рівень IL-4 в середньому складав в основній групі $21,3 \pm 1,5$ пг/мл, що було в 2,2 рази нижче за норму (при нормі $47,2 \pm 1,6$ пг/мл; $P < 0,05$); в групі зіставлення - $22,1 \pm 1,4$ пг/мл ($P < 0,05$). Індивідуальний аналіз показав, що у всіх обстежених з середньотяжким і у 16 (72,7%) пацієнтів з тяжким перебігом захворювання рівень IL-4 мав тенденцію до зниження по відношенню до норми, в той же час, у решти (у 6 осіб з тяжким перебігом та ускладненнями) хворих концентрація IL-4 знаходилась на нижній межі норми.

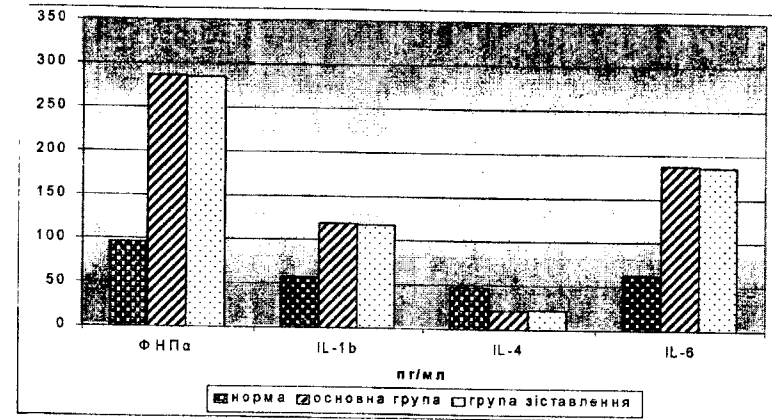


Рис.1. Цитокінетичний профіль крові у хворих на краснуху до початку лікування.

Таким чином, у хворих на краснуху при вступі до стаціонару відмічалось підвищення вмісту прозапальних цитокінетичних - ФНП α , IL-1 β і IL-6 у сироватці крові з переважанням зниженого рівня протизапального цитокінетичного - IL-4, при цьому зміни цитокінетичного профілю крові носили однотиповий характер в обох групах дослідження ($P > 0,1$), що свідчило про їхню тождність в імунологічному плані.

Застосування імуномаксу у хворих на краснуху сприяло поліпшенню суб'єктивного стану хворих вже наприкінці другої або на третю добу після призначення препарату, що при подальшому спостереженні підтверджувалось об'єктивними даними стосовно позитивної динаміки зворотного розвитку синдрому інфекційного токсикозу. У хворих на краснуху основної групи, що додатково отримували імуноактивний препарат імуномакс, пришвидшувалась ліквідація проявів загальнотоксичного синдрому, у тому числі лихоманки, спостерігалось більш швидке зменшення розмірів і ліквідація болісності регіонарних лімфатичних вузлів, не відмічалось ускладнень і, таким чином, проведене лікування обумовлювало прискорення одужання хворих на краснуху. Так, призначення імуномаксу в комплексі лікування хворих на краснуху сприяло скорочен-

ню тривалості збереження загальної слабкості в 1,6 рази ($P < 0,01$), нездужання - в 2,1 рази ($P < 0,01$), лихоманки - 1,9 рази ($P < 0,01$), головного болю - 1,7 рази ($P < 0,05$), зниженню апетиту - в 2 рази ($P < 0,01$), зниження працездатності - 1,9 рази ($P < 0,01$), болісності заушних і задньошийних лімфатичних вузлів - в 2,3 рази ($P < 0,01$), збільшення цих груп лімфатичних вузлів - в 2,4 рази ($P < 0,01$). Частота розвитку артропатичного синдрому зменшувалася в 4,4 рази ($P < 0,01$). Отже, отримані дані свідчили про позитивний вплив імуномаксу на клінічний перебіг краснухи у дорослих. Одужання хворих в основній групі відзначено в середньому на 10 добу від початку лікування, тоді як в групі зіставлення майже на 16 добу; таким чином мало місце скорочення терміну одужання на $5,5 \pm 0,2$ койко-дні ($P < 0,01$).

Використання імуномаксу в комплексі лікуванні хворих на краснуху сприяло ліквідації дисбалансу цитокінового профілю крові у хворих основної групи.

Таблиця 2

Цитокіновий профіль крові у хворих на краснуху після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи спостереження		P
		основна (n=33)	зіставлення (n=33)	
ФНПа, пг/мл	96,0 \pm 4,5	98,7 \pm 3,8	169,1 \pm 2,1*	<0,05
IL-1 β , пг/мл	58,0 \pm 1,8	61,3 \pm 2,1	110,2 \pm 1,7*	<0,05
IL-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	68,5 \pm 2,5*	46,2 \pm 1,1	<0,05
IL-6, пг/мл	62,8 \pm 1,3	64,9 \pm 1,9	112,6 \pm 1,4*	<0,05

Так, введення імуномаксу хворим основної групи дозволило зменшити концентрацію ФНПа в 2,9 рази по відношенню з початковим високим рівнем, тобто до верхньої межі норми ($P > 0,1$), причому дія препарату спостерігалася вже на першу добу після його введення і клінічно це виявлялося зниженням вираженості інфекційної інтоксикації і поступовою нормалізацією температури тіла. У пацієнтів групи зіставлення кратність зниження цього показника відносно вихідного значення складала лише 1,7 рази, а рівень ФНПа складав $169,1 \pm 2,1$ пг/мл, тобто на момент завершення лікування залишався в 1,8 рази вище норми ($P < 0,05$) (рис.2).

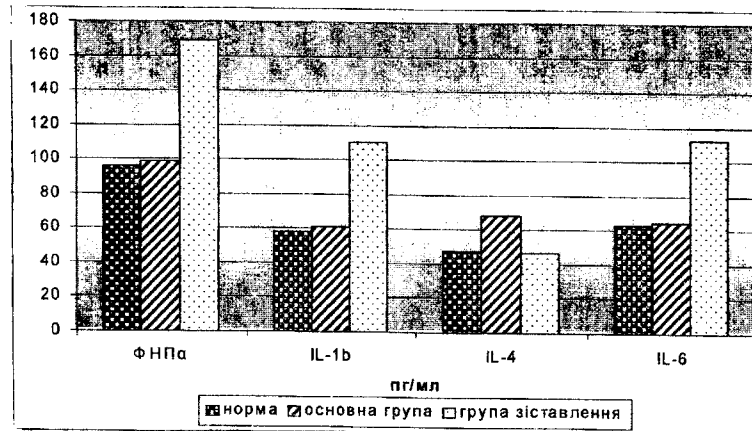


Рис.2. Цитокіновий профіль крові у хворих на краснуху після завершення лікування

При вивченні рівня IL-1 β та IL-6 у крові хворих основної групи також спостерігалось їх вірогідне зниження у переважній більшості пацієнтів відносно початкових показників, причому після завершення курсу лікування вміст цих цитокінів відповідав верхній межі норми ($P > 0,1$). Концентрація IL-4 в основній групі на момент завершення лікування з використанням імуномаксу зросла в 3,2 рази і перевищувала референтну норму в 1,45 раз ($P < 0,05$). В той же час в групі зіставлення на кінець завершення традиційного лікування кратність збільшення рівня IL-4 дорівнювала лише 2,1 рази, тобто концентрація цього про-тизапального цитокіна не перевищувала норми ($P > 0,1$), що свідчить про незавершеність запального процесу.

Таким чином, виходячи з отриманих даних, можна вважати проведення комплексного лікування хворих на краснуху з використанням сучасного імуноактивного препарату імуномаксу клінічно доцільним та патогенетично обґрунтованим, оскільки воно сприяє прискоренню ліквідації інфекційно-токсичного синдрому, швидкому одужанню хворих на краснуху інфекцію, зменшує частоту ускладнених форм цієї хвороби та забезпечує ліквідацію дисбалансу цитокінового профілю крові.

Висновки

1. У більшості обстежених хворих на краснуху в гострий період відмічається підвищення концентрації прозапальних (ФНПа, ІЛ-1β та ІЛ-6) цитокинів в сироватці крові, на фоні помірного зниження рівня протизапального ІЛ-4 цитокину. Ступінь підвищення вмісту прозапальних цитокинів у крові корелював з тяжкістю перебігу захворювання.

2. В клінічному плані включення сучасного імуноактивного засобу імуномаксу до комплексної терапії краснухи сприяє прискоренню ліквідації інфекційно-токсичного синдрому й більш швидкому одужанню обстежених хворих, зменшує частоту виникнення ускладнених форм цієї хвороби.

3. Використання імуномаксу в комплексі лікування хворих на краснуху, сприяє нормалізації цитокинового профілю крові - зниженню рівня прозапальних (ФНПа, ІЛ-1β та ІЛ-6) цитокинів і, навпаки, підвищенню вмісту протизапального ІЛ-4.

4. У подальшому можна вважати доцільним вивчення впливу імуномаксу на гуморальну ланку системного імунітету у хворих на краснуху.

Література

1. Буданов П.В. Принципы лечения папилломавирусной инфекции / П.В. Буданов, С.В. Вороной, А.Г. Асланов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т. 3, № 4. - С.70-75.
2. Зверев В.В. Проблемы кори, краснухи и эпидемического паротита в Российской Федерации / В.В. Зверев, Н.В. Юминова // Вопросы вирусологии. - 2004. - № 3. - С.8-11.
3. Імуномакс: зміцнює імунітет, захистить від інфекцій. - Київ, 2007. - 16 с.
4. Імуномакс: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена Наказом МОЗ України № 834 від 15.12.2006 р.
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. Лоскутова І.В. Вплив імуномаксу на стан клітинної ланки імунітету у хворих на краснуху / І.В.Лоскутова, В.М.Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. - Київ; Луганськ, 2009. - Вип. 3 (90). - С. 189-198.

7. Новиков Д.К. Противовирусный иммунитет / Д.К. Новиков // Иммунопатология, аллергол., инфектол. - 2002. - № 1. - С. 5-15.

8. Поляков В.Е. Актуальные проблемы краснушной инфекции / В.Е. Поляков, Т.Н. Смирнова, С.И.Казакова // Педиатрия. - 2004. - № 1. - С. 84-96.

9. Постовит В.А. Детские капельные инфекции у взрослых / В.А.Постовит. - М. : Медицина, 1998. - С. 104-144.

10. Потапнев М.П. Иммунорегуляторные цитокины, иммунокомпетентные клетки и патогенез инфекционных заболеваний / М.П. Потапнев // Здоровоохранение. - 1997. - № 4. - С.27-31.

11. Справочник по инфекционным болезням / под ред. проф. Ю.В.Лобзина и проф. А.П.Казанцева. - СПб.: Комета, 1997. - С. 429-433.

12. Тищенко А.Л. "Имуномакс" в терапии рецидивирующей генитальной папилломавирусной инфекции / А.Л. Тищенко, Н.С. Сергеева, М.Ю. Кралин // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т. 11. , № 27. - С. 1526-1527.

13. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противоинойфекционной защите организма / И.С. Фрейдлин // Соросовский образ. журн. - 1996. - Т.7. С. 19-25.

14. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (механизмы и клинко-епидемиологические аспекты) / Фролов А.Ф. - Винница : Винницкий медицинский университет им Н.И. Пирогова, 1995. - 233 с.

15. Best J.M. Rubella / J.M. Best // Semin. Fetal. Neonatal. Med. - 2007. - Vol.12 (3). - P.182-192.

16. Reef S. Rubella mass campaigns / S. Reef // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 2006. - Vol.304. - P. 221-229.

17. Rubella and congenital rubella (German measles) /

R.F. Edlich, K.L. Winters, W.B. Long [e.a.]//J. Long. Term. Eff. Med. Implants. - 2005. - Vol.15 (3). - P.319-328.

Резюме

Лоскутова І.В., Фролов В.М. Цитокиновий профіль крові хворих на краснуху при застосуванні імуномаксу.

У хворих на краснуху в гострому періоді захворювання відмічається підвищення концентрації прозапальних (ФНО α , ІЛ-1 β і ІЛ-6) цитокинів у сироватці крові, на фоні зниження рівня протизапального цитокіна ІЛ-4. Включення імуноактивного препарату імуномаксу до лікувального комплексу хворих на краснуху сприяє швидкій ліквідації клінічної симптоматики, нормалізації цитокинового профілю крові і зменшує частоту виникнення ускладнень захворювання.

Ключові слова: краснуха, цитокіни, лікування, імуномакс.

Резюме

Лоскутова И.В., Фролов В.М. Цитокиновый профиль крови больных краснухой при применении иммуномакса.

У больных краснухой в остром периоде заболевания отмечается повышение концентрации провоспалительных (ФНО α , ІЛ-1 β и ІЛ-6) цитокинов в сыворотке крови, на фоне снижения уровня противовоспалительного ІЛ-4 цитокина. Включение иммуноактивного препарата иммуномакса в лечебный комплекс у больных с краснухой способствует быстрой ликвидации клинической симптоматики, восстановлению цитокинового профиля крови и уменьшает частоту осложнений заболевания.

Ключевые слова: краснуха, цитокины, лечение, иммуномакс.

Summary

Loskutova I.V., Frolov V.M. Cytokines' profile of blood of patients with rubella at application of immunomax.

At patients with rubella the rise of concentration of proinflammatory (TNF α , ІЛ-1 β and ІЛ-6) cytokines and the decline of level of antiinflammatory ІЛ-4 cytokine of blood were marked in the sharp period of disease. The inclusion of immunofan in the complex of medical treatment at patients with rubella is promoted of rapid liquidation of clinical symptoms and normalization of cytokines' profile of blood.

Key words: rubella, cytokines, treatment, immunomax.

Рецензент: д.мед.н., проф.Г.М.Дранник

УДК: 617.735-002:616.379-008.64-085(048.8)

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ МИЛЬГАМА И ФАКОВИТ НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Т. В. Олейник

Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького

Вступление

Одним из тяжелых проявлений сахарного диабета (СД) является диабетическая ретинопатия (ДР). Практически у всех больных СД в различные сроки после его возникновения развивается поражение сетчатки, что является причиной снижения и потери зрительных функций. В связи с увеличением числа больных диабетом и продолжительности их жизни ДР стала одной из ведущих причин слабовидения и слепоты. Это обусловлено трудностями ранней диагностики, широким распространением и тяжестью исхода болезни. Также в развитии ДР играет роль недостаточная эффективность существующих методов медикаментозной терапии этого заболевания [1, 2].

При сахарном диабете в сетчатке повышается интенсивность метаболических процессов, которые происходят в основном за счет повышения концентрации глюкозы. Также отмечается гипоксия сетчатки и повышенное содержание глюкозы, которая тормозит аэробную фазу окисления, усиливает гликолиз и снижает эффективность энергетического обмена. Это приводит к накоплению промежуточных продуктов обмена (пирувата, лактата) в сетчатке и в задних слоях стекловидного тела, обуславливая возникновение местного ацидоза, который оказывает неблагоприятное влияние как на ретикулярную гемодинамику, так и на метаболизм сетчатки [4, 26].

Наиболее характерным и ранним офтальмологическим проявлением диабетической ретинопатии являются микроаневризмы.