

ЗМІНИ ВМІСТУ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПОЛІПОЗНИЙ ЕТМОЇДИТ

Т.Ю.Запорожець, І.В.Лоскутова

Луганський державний медичний університет

Вступ

Розвиток хронічного поліпозного етмоїдиту (ХПЕ) пов'язаний із хронічним запаленням слизових оболонок носу при спадкової схильності до алергії (атопії) [2,4,7,8,13]. При алергічному запаленні виникає виразний і тривалий набряк слизової оболонки носу з розвитком запалення, яке характеризується мукоїдною дегенерацією підслизової оболонки, що приводить до формуванню поліпів у вузьких порожнинах гратчастого лабіринту, а клітинна інфільтрація представлена переважно еозінофілами [3,4,7,13]. Однак, етіологічна роль IgE-залежної алергії у розвитку ХПЕ вірогідно не доведена.

У той же час відомо, що продукуючий Th1-клітинами γ -ІФН є антагоністом IL-4 [1,5,6,9], що у свою чергу виступає в ролі основного індуктора синтезу IgE. Th2-клітини продукують IL-4, IL-5, а Th0 - синтезують IL-10, які є медіаторами гуморального імунітету [6,9,10,11,12]. Перевага відповідного типу Th-клітин в організмі під час імунної відповіді дуже важлива для ефективного пригнічення різних патогенів, внутрішньоклітинних і екзогенних. Принципово важливим є те, що цитокін IL-4, секретуючий Th2 викликає придушення функції Th1-клітин і зв'язаних з ними клітинноопосередкованих ефекторних механізмів імунітету [1,2,7,9]. Необхідно відмітити, що Th2-залежний тип імунного реагування вважається прогностично менш сприятливим у плані видужання [8,11,12]. У той же час повне видужання організму відбувається при переключенні на Th1-залежний шлях імунного реагування, що характеризується, насамперед, підвищенням виділення лімфоцитами γ -ІФН і IL-2.

Це супроводжується зниженням виділення клітинами пацієнта IL-4 і IL-10 [1,2,5,7,10].

За даними літератури відомо, що IL-4 пригнічує активність макрофагів і при хронічних захворюваннях визначення вмісту в сироватці крові ФНП α , γ -ІФН і IL-4 може служити маркером виразності запальної реакції, яка багато в чому визначає тяжкість перебігу періоду загострення хронічного захворювання і його прогноз. Протизапальний цитокін IL-10 є багатофункціональним цитокіном із різним впливом на більшість гемопоетичних клітин. Важливою властивістю IL-10 є пригнічення активації і ефекторної функції Т-клітин, природних кілерів, моноцитів і макрофагів, що зрештою призводить до завершення запального процесу. Крім того, визначення протизапальних цитокінів у сироватці крові хворих при вперше встановленому поліпозному процесі у слизовій оболонці навколо носових пазух виявиться надзвичайно важливим критерієм, що дозволяє індивідуально підійти до призначення адекватної протизапальної і імунокоригуючої терапії у хворих на ХПЕ, особливо в якості передопераційного лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Луганського державного медичного університету за темою "Клініко-імунологічна характеристика та оптимізація лікування хворих на поліпозний етмоїдит" (№ держреєстрації 0109U000376).

Метою роботи було вивчення динаміки концентрації протизапальних цитокінів у крові при хронічних поліпозних етмоїдитах, а також виявити їхнє патогенетичне значення в розвитку рецидивів хвороби.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 80 хворих на ХПЕ, з них у 32 осіб було вперше діагностовано захворювання і у 48 осіб встановлено розвиток рецидивів захворювання. При цьому із загальної кількості хворих із рецидивним перебігом ХПЕ у 15 (31,3%) хворих рецидиви хвороби розвинулися після оперативного втручання протягом першого року і у 33 (68,7%)

пацієнтів розвинулися пізні рецидиви поліпозу (на протязі 2-4 років після поліпектомії).

Клінічний перебіг ХПЕ характеризувався типовою симптоматикою: утрудненням носового дихання (100%), серозно-слизовим відділенням з носу (59,3%), порушенням нюху (32,6%), гугнявістю (20,9%), локалізованим головним болем (73,3%). При об'єктивному обстеженні хворих було виявлено привідчений рот, блідість шкіри обличчя, деформація носу та носової перетинки (12,8%), наявність поліпів, які виповнювали середній та загальний носові ходи (100%).

Визначення концентрації протизапальних цитокінів (IL-4 та IL-10) у периферичній крові проводили на лабораторному обладнанні "Эфос- 9305" (РФ). Для дослідження цитокінів використовували реагенти виробництва "PгоСоп" ("Протеиновый контур"; СПб).

Визначення цитокінів проводили в динаміці - при оберті хворого за медичною допомогою та в період ранньої реконвалесценції після поліпектомії (на 5-6 день). Донорам контрольної групи проводили одноразове дослідження цитокінів (IL-4 та IL-10). Кількісна оцінка результатів проводилася методом побудови каліброваної кривої, що відбиває залежність оптичної щільності від концентрації для стандартного препарату і яка дозволяє порівнювати з ним досліджувані зразки. Дослідження проводились за методиками виробника.

Отримані результати та їх обговорення

Нами проаналізовані результати дослідження рівня протизапальних цитокінів (IL-4 та IL-10) у сироватці крові обстежених хворих на ХПЕ (табл.1).

Таблиця 1

Рівень протизапальних цитокінів у крові хворих на ХПЕ (M±m)

	Середнє значення	Межі коливань
	Норма	
IL-4 (n=18)	26,0±1,8	15,0 - 49,0 пг/мл
IL-10 (n=18)	18,0±1,4	12,5 - 26,8 пг/мл
	Обстежені хворі на ХПЕ	
IL-4 (n=80)	65,1±3,8	8,5 - 450,5 пг/мл
IL-10 (n=80)	18,0±1,4	8,5 - 194,0 пг/мл

За норму визначено середній рівень IL-4 у крові здорових донорів - 26,0±1,8 пг/мл, який коливався від 15,0 до 49,0 пг/мл. В обстежених хворих простежувалось підвищення рівня IL-4 у крові, який перевищував референтну норму в середньому у 2,5 рази і дорівнював 65,1±3,8 пг/мл (P<0,05).

Індивідуальний аналіз довів, що у більшості обстежених (47 чол. - 58,8%) спостерігався високий рівень цитокіну - 96,9±7,3 пг/мл, розбіжності показника від 30,5 до 128,0 пг/мл. Необхідно зазначити, що у 7 (8,8%) обстежених спостерігався надвисокий рівень IL-4 (середнє значення складало 180,5±10,3 пг/мл) і мали місце коливання від 150,0 до 450,5 пг/мл (табл. 2). Отже, між високим та надвисоким рівнями цитокіну відмічався так званий цитокіновий "провал". Домінування продукції IL-4 над іншими цитокінами відбувається при наявності позаклітинних патогенів та алергенів. Це приводить до посилення Th2 імунної відповіді з презентацією антигену В-клітинами і розвитку алергічного запалення. Гіперпродукція IL-4 пригнічує клітинний імунітет, синтез та активацію α-ІФН [1,2,5,6,7,10].

У 20 (25,0%) пацієнтів вміст цитокіну не перевищував 28,2±2,2 пг/мл, що було в межах референтної норми. У 6 (7,4%) пацієнтів при наявності виразних клінічних ознак поліпозного процесу в навколососових пазухах рівень цитокіну дорівнював 10,7±1,9 пг/мл, що було розцінено нами як його дефіцит (табл. 2).

Таблиця 2
Градації IL-4 у крові хворих на ХПЕ (пг/мл)

	Розподіл за рівнем цитокіну						
	низький	нормальний	високий	надвисокий			
середнє значення	10,7±1,9	28,2±2,2	96,9±7,3	180,5±10,3			
Градації	8,0-15,0	15,1-24,0	24,1 - 30,0	30,5-79,0	80,0-128,0	150,0-249,0	250,0-450,5
Обстежені хворі	1/1,2	5/6,3	20/25	28/35,0	19/23,7	5/6,3	2/2,5
Норма	26,0±1,8 пг/мл						

Примітка: в табл. 2 і 3 у чисельнику - абсолютна кількість пацієнтів, у знаменнику - % до числа обстежених хворих.

Аналізуючи отримані показники в залежності від терміну розвитку рецидиву захворювання після поліпектомії. Так, у пацієнтів з вперше встановленим діагнозом поліпозного процесу у навколоносових пазухах вміст сироваткового ІЛ-4 в середньому складав $37,5 \pm 2,2$ пг/мл, що було 1,4 разів вище за норму ($P < 0,01$). Причому в означеній групі більшість хворих мала нормальний або підвищений рівень цитокіну, у жодного хворого не зареєстровано надвисокий вміст протизапального цитокіну ІЛ-4 у крові.

У пацієнтів з розвинутими рецидивами ХПЕ після поліпектомії протягом першого року спостерігалось зростання рівню ІЛ-4 до $168,4 \pm 10,1$ пг/мл, а при рецидивуванні захворювання через 3-4 роки - лише до $110,2 \pm 9,3$ пг/мл. Протизапальний цитокін ІЛ-4 викликає активацію В-клітин і їхню диференціацію в продуценти імуноглобулінів класів G і E [7,9,10], що підтверджує наявність у хворих з рецидивними формами ХПЕ наявність алергічного компоненту.

Коливання рівню ІЛ-10 у сироватці крові здорових осіб були від 12,5 до 26,8 пг/мл, тому вміст у середньому складав $18,0 \pm 1,4$ пг/мл, що визначено за референтну норму. В обстежених хворих на ХПЕ відмічалось кратність зростання концентрації цитокіну складала 1,8 і дорівнювала $32,5 \pm 2,2$ пг/мл ($P < 0,05$), а розбіжності його значення були в межах від 8,0 до 86,0 пг/мл (табл. 1).

У 23 (28,8%) хворих відмічався високий вміст цитокіну у крові - $33,6 \pm 4,1$ пг/мл, (від 30,0 до 85,0 пг/мл). У 10 (12,5%) обстежених мав місце надвисокий рівень цитокіну з розбіжністю показників від 91,0 пг/мл до 194,0 пг/мл, середній показник дорівнював $110,1 \pm 9,5$ пг/мл ($P < 0,001$). Гіперпродукція ІЛ-10 у хворих з клінічними ознаками ХПЕ було розцінено, як неефективна імунна відповідь, оскільки у таких пацієнтів мало місце виникнення повторних рецидивів поліпозу після поліпектомії. У більшості обстежених хворих (45 чол. - 56,3%) рівень ІЛ-10 зберігався в межах референтної норми і складав у середньому $19,6 \pm 2,9$ пг/мл ($P > 0,05$), а коливання показника були від 16,0 до 22,5 пг/мл. Водночас, у 2 (2,5%) пацієнтів при виразних

проявах поліпозного процесу у слизовій оболонці навколоносових пазух, відмічався дефіцит ІЛ-10 у крові і середній рівень означеного цитокіну дорівнювався $9,5 \pm 1,5$ пг/мл ($P > 0,5$), а розбіжності показника - від 8,5 до 15,9 пг/мл (табл. 3).

Таблиця 3

Градації ІЛ-10 у крові хворих на ХПЕ (пг/мл)

	Розподіл за рівнем цитокіну					
	низький	нормальний	високий		надвисокий	
середнє значення	$9,5 \pm 1,5$	$19,6 \pm 2,9$	$33,6 \pm 4,1$		$110,1 \pm 9,5$	
градації	8,5-15,9	16,0-22,5	33,0-59,9	60,0-85,0	91,0-110,0	110,1-194,0
обстежені хворі	2/2,5	45/56,3	15/18,8	8/10,0	7/8,8	3/3,7
норма	$18,0 \pm 1,4$ пг/мл					

При динамічному спостереженні, через 5-6 діб після поліпектомії, зберігалися різноспрямовані зміни з боку вмісту у крові протизапальних цитокінів. У всіх хворих із рецидивними формами ХПЕ спостерігалось підвищення рівня ІЛ-4 у крові у середньому в 2,6-4,5 рази. Так, у 64,6% обстежених хворих з ранніми рецидивами захворювання рівень ІЛ-4 у крові зростав в 4,5 рази від референтної норми, у 18,7% осіб підвищення концентрації ІЛ-4 у крові відмічалось майже утричі від норми, у решти хворих (16,7%) вміст вивченого цитокіну залишався на початковому рівні. У хворих із пізніми рецидивами поліпозного процесу у навколоносових пазухах було зареєстровано зростання рівня ІЛ-4 у крові в 1,5-2 рази, тобто компенсаторні імунні механізми сприяли клінічно благоприємному перебігу хвороби. При збільшеному рівні протизапального цитокіну ІЛ-4, що мало місце у хворих з рецидивним перебігом поліпозного процесу у слизовій оболонці, можна вважати про Th2 тип імунного реагування, зв'язаного, насамперед, з антитілами і спрямованого, як правило, проти позаклітинних чужорідних антигенів.

В періоді ранньої післяопераційної реконвалесценції у хворих з вперше встановленим ХПЕ виявлено знижений вміст ІЛ-10 у порівнянні з референтною нормою майже удвічі ($P < 0,01$),

а у порівнянні з хворими з рецидивами рівень ІЛ-10 у крові складав 41,2 3,3 пг/мл, що перевищило нормальну концентрацію у 2,3 разів.

Таким чином, спостерігається підвищення рівня протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів у крові, що є відповіддю організму на антигенну стимуляцію. В той же час, стабільно високий рівень ІЛ-4 у хворих на ХПЕ можна враховувати як прогностично негативний критерій щодо подальшого рецидивування захворювання.

Висновки

1. У обстежених хворих на ХПЕ не залежно від форми захворювання відмічалось зростання рівню протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10)

2. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між формою поліпозного процесу у слизовій оболонці навколоносових пазух і ступенем зростання протизапальних цитокінів імунітету, що є показником розвитком імунодефіцитного стану.

3. У подальшому можна вважати перспективним та доцільним вивчення ефективності використання імуноактивного препарату субаліну та імуномаксу для імунокорекції у хворих на рецидивні форми хронічного поліпозного етмоїдиту.

Література

1. Возианов А.Ф. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф.Возианов, А.К.Бутенко, К.П.Зак. - Київ: Наукова думка, 1998. - 320 с.
2. Давтян Т.К. Некоторые особенности иммунологических показателей при полипозном этмоидите / Т.К.Давтян, А.К.Шукурян, Г.Л.Хандалян // Вестник оториноларингологии. - 1999. - № 2. - С. 15-18.
3. Ланцев А.А. Эпидемиология полипозных риносинуситов / А. А. Ланцев, С. В. Рязанцев, Б. М. Цецарский. - СПб, 1999. - С.12-15.
4. Лопатин А.С. Современная теория патогенеза полипозного риносинусита / А.С.Лопатин // Вестник оториноларингологии. - 2003. - № 3. - С. 110-114.

5. Несмеянов В.А. Цитокины иммунной системы. Белки и пептиды / В.А. Несмеянов. - М.: Наука, 1995. - 126 с.
6. Потапнев М.П. Иммунорегуляторные цитокины, иммунокомпетентные клетки и патогенез инфекционных заболеваний / М.П.Потапнев // Здоровоохранение. - 1997. - № 4. - С.27-31.
7. Тальшинский А.М. Особенности иммунных расстройств при полипозно-эпидемическом риносинусите / А.М.Тальшинский, Ш.И.Гувалов // Журнал вушних, носових та горлових хвороб. - 2004. - № 4. - С. 89-90.
8. Филатов В.Ф. Полипозный этмоидит / В.Ф.Филатов, С.В.Филатов // Вестник оториноларингологии. - 1999. - № 2. - С. 11-14.
9. Фрейдлин И.С. Дефекты цитокиновой сети и принципы их коррекции / И.С. Фрейдлин // Иммунология. - 1998. - №6. - С.23-25.
10. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии / А. А. Ярилин // Иммунология. - 1997. - № 5. - С. 7-17.
11. Balkwill F.R. The cytokine network / F.R.Balkwill, F.Burke // Immunol. Today. - 1989. - Vol.10, № 9. - P.299-304.
12. Dinarello Ch. The biological properties of interleukin-1 / Ch. Dinarello // Europ. Cytokine Network. - 1994. - Vol.5, № 6. - P. 369-376.
13. Ikonomidis I. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin / I.Ikonomidis, F.Andreotti, E.Economou // Circulation. - 1999. - Vol.100, № 8. - P. 793-800.
14. Keith P.K. Nasal polyps / P.K.Keith, M.Conway, S.Evans // J.Allergy Clin.Immunol.- 1994.- № 93. - P. 567-574.

Резюме

Запорожець Т.Ю., Лоскутова І.В. Зміни протизапальних цитокінів у хворих на хронічний поліпозний етмоїдит.

Була вивчена динаміка концентрації протизапальних цитокінів, а також їх патогенетичне значення в розвитку рецидивів хронічного поліпозного етмоїдиту. У хворих на ХПЕ мають місце прояви імунодефіцитного стану, які виявляються в зростанні рівня протизапальних ци-

токінів (IL-4, IL-10), що дає доцільним вивчення ефективності використання імуноактивних препаратів субалін та імуномакс для імунокорекції.

Ключові слова: хронічний поліпозний етмоїдит, патогенез, цитокіни.

Резюме

Запорожець Т.Ю., Лоскутова І.В. *Изменения противовоспалительных цитокинов у больных хроническим полипозным этмоидитом.*

Была изучена динамика концентрации противовоспалительных цитокинов, а также их патогенетическое значение в развитии рецидивов хронического полипозного этмоидита. У больных на ХПЕ имеют место проявления иммунодефицитного состояния, которые заключаются в росте уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), что делает целесообразным изучение эффективности использования иммуноактивных препаратов субалин и иммуномакс для иммунокорекции.

Ключевые слова: хронический полипозный этмоидит, патогенез, цитокины.

Summary

Zaporodjets T. Y., Loskutova I. V. *Changes of inflammatory cytokines among patients with chronic polyposis ethmoiditis.*

Dynamics concentration of inflammatory cytokines and theirs pathogenetic sense in the development of relapse chronic polyposis ethmoiditis were determined. Immunodeficiency disorder determine in patients with chronic polyposis ethmoiditis and manifest in augmentation of inflammatory cytokines (IL-4, IL-10). The obtained results should be taken into immunocorrection of subalin and immunomax among patients of chronic polyposis ethmoiditis.

Key words: chronic polypous ethmoiditis, pathogeneses, cytokines.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Є. Дріянська

УДК 617.7 - 001.3 + 617.715 - 001.5] - 036.6 - 008.8 - 097

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ИММУННОГО СТАТУСА И МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ С КОНТУЗИЯМИ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА, ОСЛОЖНЕННЫХ СУБКОНЪЮНКТИВАЛЬНЫМИ РАЗРЫВАМИ СКЛЕРЫ, В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ПЕРИОДАХ ПОСЛЕ ТРАВМЫ

И.А. Канзюба, И.В. Сухина, Л.И. Донченко

*Донецкий национальный медицинский университет
им. М.Горького*

Введение

Контузия глазного яблока приводит к нарушениям иммунного статуса и метаболических процессов в организме больного [1], выраженность которых зависит от тяжести повреждения и срока с момента травмы. Изменения лабораторных показателей отражают степень тканевой гипоксии, интоксикации организма, активность воспалительной реакции, степень активации окислительно-восстановительных процессов.

Цель работы: оценить состояние иммунного статуса и показателей метаболизма у больных с контузиями глазного яблока, осложненных субконъюнктивальными разрывами склеры (СКРС), в ранний и поздний посттравматический период.

Материал и методы исследования

Для изучения иммунных и биохимических показателей сыворотки крови были отобраны для получения однородных данных 42 больных с контузиями глазного яблока, осложненных СКРС, в возрасте от 60 до 75 лет. В качестве контрольных использовались данные биохимического и иммунологического статуса 35 здоровых лиц идентичной возрастной категории. Забор крови проводился в ранний период (до 7 суток с момента травмы) и в поздний посттравматический период (от 7 суток до одного месяца). Использовано оборудование "Microlite 2+3" фирмы KONE; анализатор "Kone Progress Plus" (Финляндия); денситометр