

СТАН СИСТЕМИ ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ З РЕЦИДИВНИМИ ФОРМАМИ ХРОНІЧНОГО ПОЛІПОЗНОГО ЕТМОЇДИТУ

Т.Ю.Запорожець

Луганський держаний медичний університет

Вступ

Останнім часом відбувається зростання кількості запальних захворювань порожнини носу та навколоносових пазух [1,6,8,11,15,16,19,20]. Розвиток рецидивів з переходом захворювання у хронічну форму обґрунтовують необхідність всебічного вивчення патогенетичних особливостей клінічного перебігу хронічного поліпозного етмоїдиту (ХПЕ) для оптимізації лікування та профілактики поліпозу. В дослідженнях Константинова и соавт. (1998) виявлено дефіцит в інтерфероновому статусі як у хворих із вперше встановленим ХПЕ, так і при його рецидивному перебігу (з повторними поліпотоміями) [2,3,4,7,12,17,18,20]. При цьому відмічалось не лише зменшення рівня сироваткового інтерферону (ІФН), а й пригнічення продукції α - і γ -ІФН імунокомпетентними клітинами.

Інфікування хламідіями та вірусами герпетичної групи дорослого населення у теперішній час суттєво збільшилося [10,11,13,14,15]. Вважається, що це обумовлено зміною інфекційної структури провідних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, особливо ХПЕ. Зростання етіологічної значущості вказаних інфекцій пов'язано із погіршенням екологічної обстановки, збільшенням стресових ситуацій, що викликає розвиток порушень системного імунітету. Індивідуальна резистентність до мікроорганізмів формується низкою факторів вродженого та адаптивного імунітету, однак їх роль у формуванні захисту від інфекційних збудників не зовсім з'ясована. В роботах деяких авторів зустрічаються дані щодо ролі хламідійної та герпетичної інфекції окремо в патології ЛОР-органів

[5,6,8,10,13,14,21]. В той же час ми не зустріли аналізу порушень імунної системи у хворих на ХПЕ при мікст-патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Клініко-імунологічна характеристика та оптимізація лікування хворих на поліпозний етмоїдит" (№ держреєстрації 0109U000376).

Метою роботи було вивчення інтерферонового статусу у хворих на хронічний поліпозний етмоїдит в залежності від форми захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням було 92 хворих на ХПЕ, з них 44 (47,8%) чоловіків та 48 (52,2%) жінок віком від 21 до 59 років. З дослідження були виключені хворі із обтяженим алергологічним анамнезом. Більшість обстежених (62 чол. - 67,4%) хворих початок захворювання пов'язували із частими гострими респіраторними інфекціями, у 22 (23,9%) осіб діагностовано хронічний тонзиліт або фарингіт. У 43 (46,7%) хворих був вперше виставлений діагноз ХПЕ (І група), у 23 (25,0%) обстежених рецидив поліпозного процесу розвинувся на протязі першого року після оперативного втручання (ІІ група) і у 26 (28,3%) пацієнтів відмічалися рецидиви захворювання не раніше 2-4 років після поліпектомії (ІІІ група).

У 73 (79,3%) було виявлено персистенцію хламідійної та герпетичної інфекцій в діагностичних титрах (не менш як 4-кратного зростання у парних сироватках імуноглобулінів класів G і M), з яких у 33 (42,3%) осіб - сумарні Ig до герпесу 1/2 типів і у 40 (57,7%) пацієнтів - сумарні Ig до хламідій та герпесу одночасно.

Вивчення концентрації інтерферонів (α - і γ -ІФН) у периферичній крові проводили за допомогою ІФА методом ELISA на лабораторному обладнанні "Эфос 9305" (РФ) з використанням реагентів виробництва "Протеиновый контур" (РФ - Санкт-Петербург). Донорам контрольної групи проводили однократне вивчення рівня ІФН у сироватці крові. Дослідження

проводились за методиками виробника. Кількісна оцінка результатів проводилася методом побудови каліброваної кривої, що відбиває залежність оптичної щільності від концентрації для стандартного антигену і яка дозволяє порівнювати з ним досліджувані зразки.

Статистичний аналіз проводився за допомогою пакета прикладних програм "Statistica" (StatSoft, 2004) [9].

Отримані результати та їх обговорення.

При аналізі показників системи ІФН у хворих на ХПЕ виявлено їх дисбаланс. Так, знижений рівень обох цитокінів (α - та γ -ІФН) можна відмітити у 67 (72,8%) і 70 (76,1%) випадках відповідно, водночас у 4 (4,3%) хворих спостерігалися лише "сліди" γ -ІФН у сироватці крові. Вміст α -ІФН виявилося вище норми у 16 (17,4%) хворих, в межах норми - у 9 (9,8%) пацієнтів. Зростання рівню сироваткового γ -ІФН в обстежених на ХПЕ спостерігалось у 11 (12,0%) пацієнтів, у 7 (7,6%) обстежених його концентрація залишалася в межах норми (рис.1).

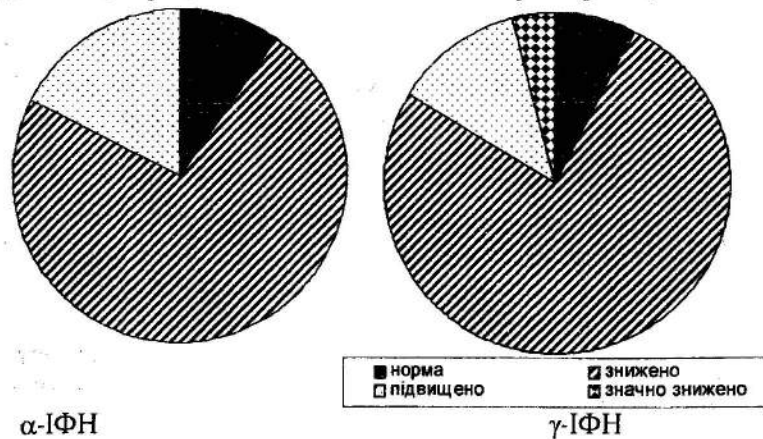


Рис.1. Розподіл обстежених на ХПЕ за рівнем цитокінів

В результаті проведених досліджень виявлена кореляційна залежність між рівнем сироваткових інтерферонів та формою ХПЕ (табл. 1).

Таблиця 1
Показники α - та γ -ІФН у крові хворих на ХПЕ
($M \pm m$)

показники	норма	Вперше виявлений ХПЕ (n=43)	Рецидивні форми ХПЕ	
			ранні (n=23)	пізні (n=26)
α -ІФН, пг/мл	17,9 \pm 0,7	15,3 \pm 0,9	10,1 \pm 0,6**	13,0 \pm 0,7*
γ -ІФН, пг/мл	46,4 \pm 1,8	42,2 \pm 2,8	19,8 \pm 1,9**	31,7 \pm 1,9*

Примітка: в табл. 1 і 2 вірогідність різниці показників вирахована відносно норми при $P < 0,05$ - *; $P < 0,05$ - ** та $P < 0,001$ - ***

У хворих з вперше виявленим поліпозним процесом у клітинах ґратчастого лабіринту рівень сироваткового α -ІФН був в межах референтної норми, складаючи $15,3 \pm 0,9$ пг/мл ($P > 0,05$). У пацієнтів з розвитком рецидивів ХПЕ вміст α -ІФН був у середньому в 1,3 разів нижче, ніж у пацієнтів з вперше встановленим ХПЕ, що є характерним для більш тяжкого перебігу захворювання. Серед обстежених з рецидивними формами поліпозного процесу найменший рівень α -ІФН у крові відмічався при розвитку хвороби на протязі першого року після оперативного втручання і складав у середньому $10,1 \pm 0,6$ пг/мл ($P < 0,01$). В осіб з пізніми рецидивами поліпозу в навколососових пазухах (рецидив через 2-4 роки після поліпектомії) концентрація α -ІФН дорівнювала $13,0 \pm 0,7$ пг/мл, що було в 1,4 разів менше норми ($P < 0,05$). Індивідуальний аналіз вивчених показників показав, що у 11 (25,6%) хворих із вперше виявленим ХПЕ відмічалось зменшення α -ІФН в 1,8-2,5 разів ($P < 0,01$), у 16 (37,2%) - помірне зменшення до $12,5 \pm 1,1$ пг/мл ($P < 0,05$). У 10 (23,3%) пацієнтів спостерігалось навпаки його зростання до $43,1 \pm 2,2$ пг/мл (в 2-2,5 рази; $P < 0,01$). У решти 6 (14,0%) вміст цього цитокіну залишався в межах норми ($17,2 \pm 1,1$ пг/мл; $P > 0,1$).

Як видно з табл. 1, рівень сироваткового γ -ІФН у пацієнтів з вперше виявленим поліпозним процесом у пазухах носу і рецидивом захворювання нижче, ніж у здорових донорів в 1,1 ($P < 0,05$) і 1,8 ($P < 0,05$) разів відповідно, що доводить про на-

явність в організмі хворих запального процесу. При цьому рівень γ -ІФН у III і II групах (рецидивні форми ХПЕ) знижувався в порівнянні з нормою у середньому в 1,5 і 2,3 рази відповідно ($P < 0,05-0,01$). Щодо концентрації γ -ІФН у крові відмічалось: у 30 (69,8%) хворих було зниження показника в 1,6-2,8 рази, у 9 (20,9%) обстежених спостерігалось зростання γ -ІФН до $78,4 \pm 2,7$ пг/мл, що було в 1,7 рази вище норми ($P < 0,01$) і лише у 4 (9,3%) осіб спостерігалось збереження вмісту цитокіну в межах норми. Будучи основним продуктом Th1-клітин, γ -ІФН пригноблює диференціацію Th2-лімфоцитів та секрецію IL-4 і, таким чином, направляє диференціацію CD4+-клітин у напрямок Th1, що стимулює клітинний імунітет і пригноблює гуморальну імунну відповідь [2,3,4,8,21]. Ймовірно, суттєве зниження рівню сироваткового γ -ІФН у таких хворих є однією з причин розвитку рецидивів поліпозного процесу у навколоносових пазухах.

У хворих з рецидивним перебігом ХПЕ відмічалась більш виражений дисбаланс інтерфероногенезу. У пацієнтів з розвитком рецидиву не раніше 2-х років після поліпектомії зменшення α -ІФН у сироватці було в 1,4 разів відповідно до здорових донорів і дорівнював $13,0 \pm 0,7$ пг/мл ($P < 0,05$). У 16 (61,5%) хворих цієї групи рівень α -ІФН у крові був в 1,8 рази менше норми і складав $10,1 \pm 0,8$ пг/мл ($P < 0,05$), у 5 (19,2%) пацієнтів - в 2,5 рази і дорівнював у середньому $7,2 \pm 0,4$ пг/мл ($P < 0,05$). У 5-х обстежених цієї групи концентрація α -ІФН була вище норми і складала $36,4 \pm 2,0$ пг/мл ($P < 0,05$). В групі хворих з раннім рецидивом ХПЕ концентрація сироваткового α -ІФН складала $10,1 \pm 0,6$ пг/мл ($P < 0,01$). Підвищення або збереження в межах норми вмісту цитокіну у крові виявилось у 4 (18,7%) пацієнтів, тоді як у переважної більшості (14 чол. - 60,9%) обстежених з виникненням ранніх рецидивів поліпозу рівень вивченого показника знижувався в 2,3-3,0 разів, а у 5 (21,7%) пацієнтів - навіть в 4,4 рази ($P < 0,001$). Отже, збереження низької концентрації α -ІФН у крові чітко корелює з тяжкістю захворювання, що можна вважати прогностично несприятливим фактором.

Аналіз вмісту γ -ІФН показав, що у 12 (46,2%) осіб, в яких рецидив ХПЕ діагностовано через 2-4 роки після поліпектомії

складав $37,2 \pm 0,5$ пг/мл, тобто кратність його зменшення складала 1,2 разів ($P < 0,05$), у частини обстежених (9 чол. - 34,6%) концентрація сироваткового γ -ІФН знижувалась більш суттєво - до $22,4 \pm 3,2$ пг/мл ($P < 0,01$). В межах норми концентрація цитокіну відзначалась у 3 (11,5%), а підвищення рівня γ -ІФН - лише у 2 (7,7%) до $60,2 \pm 3,1$ пг/мл ($P < 0,05$). У хворих, в яких рецидив поліпозу навколоносових пазух розвинувся на протязі першого року після оперативного втручання, придушення інтерфероногенезу було більш вираженим. У 17 (73,9%) пацієнтів II-ї групи вміст γ -ІФН у крові був суттєво знижений (до $8,3 \pm 1,1$ пг/мл; $P < 0,01$), у 6 (26,1%) хворих на ХПЕ з ранніми рецидивами його концентрація зменшувалась більш помірно - до $17,3 \pm 2,8$ пг/мл ($P < 0,05$). У жодного пацієнта цієї групи підвищення рівня γ -ІФН у крові на спостерігалась.

Дослідження стану системи ІФН у хворих на ХПЕ виявило відмінності вивчених показників у залежності від виду виділеного інфекційного агента (табл. 2).

Таблиця 2

Показники α - та γ -ІФН у крові хворих на ХПЕ в залежності від інфекційного агента ($M \pm m$)

Показник	норма	без наявності інфекційного агента (n=19)	З наявністю інфекційного агента	
			вірус герпеса (n=33)	герпетична+ хламідійна інфекція (n=40)
α -ІФН, пг/мл	$17,9 \pm 0,7$	$16,9 \pm 0,8$	$11,9 \pm 0,1^{**}$	$25,1 \pm 1,7^*$
γ -ІФН, пг/мл	$46,4 \pm 1,8$	$42,4 \pm 1,7$	$65,1 \pm 3,8^{**}$	$26,5 \pm 1,6^{**}$

Найвищий вміст сироваткового α -ІФН відмічався у хворих на ХПЕ з наявністю сполученої вірусної та хламідійної інфекції і складав $25,1 \pm 1,7$ пг/мл (при нормі $17,9 \pm 0,7$ пг/мл; $P < 0,05$). Однак, при інфікуванні вірусом герпесу у хворих з хронічним поліпозом навколоносових пазух відбувалося суттєве зменшення вмісту цитокіну відповідно до норми. Так, рівень сироваткового α -ІФН у цих пацієнтів складав у середньому $11,9 \pm 0,1$ пг/мл, що було в 1,5 разів менше рівня цитокіну у здорових донорів ($P < 0,01$). Отже, у хворих з наявністю хронічної інфекції (хламідіозу та герпетичної) відбувається недостатня для імун-

ної відповіді, активація синтезу α -ІФН, що відіграє важливу роль у формуванні хронічного з прогресуванням запального процесу у клітинах гратчастого лабіринту.

Вивчення концентрації γ -ІФН у сироватці крові показало, що найменший його рівень був в групі хворих із мікст-інфекцією (герпес-вірусною та хламідійною), а найвищий - при герпетичному інфікуванні. В обстежених з наявністю сполученої інфекції концентрація γ -ІФН складала у середньому $26,5 \pm 1,6$ пг/мл, що було в 1,8 рази менше норми (при нормі $46,4 \pm 1,8$ пг/мл; $P < 0,01$). Водночас в у пацієнтів з виявленими антитілами до герпетичної інфекції вміст цитокіну складав $65,1 \pm 3,8$ пг/мл, тобто його рівень був майже 1,5 рази вище референтної норми ($P < 0,01$), однак в осіб з відсутністю інфекційного агенту показник вивченого цитокіну залишався в межах референтної норми ($P > 0,01$). Це розходження можна пояснити тим, що вірусна інфекція на початкових етапах захворювання може стимулювати вироблення α - і γ -ІФН, а при персистенції вірусного антигену є одним з основних факторів розвитку імносупресії з розвитком ІФН-дефіциту [3,4,14,16,18].

Отже, виявлені порушення продукції α - і γ -ІФН у пацієнтів з рецидивними формами ХПЕ, особливо при розвитку ранніх рецидивів, вказує на тяжкість захворювання і ступінь виразності ІФН дефіциту. Цей факт необхідно враховувати для корекції ІФН-статусу за допомогою препаратів інтерферонової дії або їх індукторів.

Висновки

1. У хворих на ХПЕ спостерігаються порушення з боку системи інтерферону, які характеризуються зниженням концентрації α - і γ -ІФН у крові. При цьому виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем зниження γ -ІФН і терміном розвитку рецидиву хвороби.

2. Основним клінічним перебігом ХПЕ у хворих з наявністю герпетичної та хламідійної інфекції є розвиток рецидивних форм захворювання, особливо протягом першого року після поліпектомії (ранніх рецидивів).

3. У подальшому ми плануємо вивчити ефективність препаратів з інтерферогенною дією у хворих на ХПЕ.

Література

1. Балмасова И.П. Ринология - взгляд с позиции иммунолога / И.П. Балмасова, А.В.Жестков, Ю.С.Лебедин // Рос. ринология. - 2000. - № 1. - С. 33-36.
2. Григорян С.С. Определение интерферонов в цельной крови у людей при массовых обследованиях: методические рекомендации / С.С.Григорян, А.И.Иванова, Ф.И.Ершов. - М., 1998. - 24 с.
3. Ершов Ф.И. Медицинская значимость интерферонов и их индукторов / Ф.И.Ершов // Вестник Российской АМН. - 2004. - № 2. - С. 9-13.
4. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ершов Ф.И. - М.: Медицина, 1996. - 292 с.
5. Ершов Ф.И. Иммуномодуляторы в профилактике и терапии вирусных инфекций / Ф.И.Ершов, В.В.Малиновская // Журнал микробиол.- 1996. - № 3. - С.122-125.
6. Железникова Г.Ф. Резистентность к возбудителю инфекции и иммунный ответ / Г.Ф.Железникова // Журнал микробиол. - 2005. - № 2. - С. 104-109.
7. Ильинская Е.В. Морфофункциональные особенности собственного слоя слизистой оболочки верхнечелюстных пазух при хроническом полипозном и полипозно-гнойном риносинусите / Е.В.Ильинская, Г.П.Захарова // Рос. ринология. - 2002. - № 1. - С. 11-14.
8. Капустина Т.А. Характеристика иммунопатологических нарушений у больных с хронической патологией носа и его придаточных пазух, ассоциированной с хламидийной инфекцией / Т.А.Капустина, А.А.Савченко, О.В. Парилова // Иммунология. - 2007. - № 1. - С. 42-45.
9. 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.
10. Лобзин Ю.В. Хламидийные инфекции / Ю.В.Лобзин, Ю.И.Ляшенко, А.Л.Позняк. - СПб, 2003. - 265 с.
11. Лопатин А.С. Современная теория патогенеза полипозного риносинусита / А.С.Лопатин // Вестник оториноларингологии. - 2003. - № 3. - С. 110-114.

12. Лупырь А.В. О механизмах появления полипов носа и их развитии / А.В.Лупырь, Г.И.Губина-Вакулик // *Ринология*. - 2003. - №2. - С.18-21.
13. Мавров Г.И. Роль хламидийной инфекции в патологии человека / Г.И.Мавров, Г.П.Чинов // *Международный медицинский журнал (Украина)*. - 2003. - № 4. - С. 111-115.
14. Новицкий В.В. Изменение продукции иммунорегуляторных цитокинов мононуклеарами корови при хронической герпес-вирусной инфекции / В.В. Новицкий, И.О.Наследникова, Н.В.Рязанцева // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 2005. - № 5. - С. 43-45.
15. Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая теория полипозных риносинуситов / С.В.Рязанцев // *Рос. ринология*. - 1999. - № 1. - С. 21-23.
16. Талышинский А.М. Особенности иммунных расстройств при полипозно-этойных риносинуситах / А.М.Талышинский, Ш.И.Гувалов // *ЖУНГ*. - 2004. - № 4. - С.89-90.
17. Филатов В.Ф. Полипозный этмоидит / В.Ф.Филатов, С.В.Филатов // *Вестник оториноларингологии*. - 1999. - № 2. - С. 11-14.
18. Ahlstedt S. Mucosal immunity / S.Ahlstedt, B.Andersson, B.Carlsson // *Ann.NY Acad.Sci.* - 1983.- Vol.409, № 1.- P.1-21.
19. Fatt-Hi A. A recent immunological concept of some nasal disease / A. Fatt-Hi, S. I Ashawi // *J. Laryngol. and otol.* - 1980. - Vol. 94. - V 3. - P. 291 - 299.
20. Lymphocyte subsets of maxillary mucosa in chronic inflammation / R.Nishimoto, K.Ukai, T.Harada [e.a.] // *Acta Otolaryng.* - 1988. - Vol. 106. - № 3-4. - P. 291-298.
21. Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track / Per Brandtzaeg [e.a.] // *Immunology Today*. - 1999. - Vol. 20. - P. 267-277.
22. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery-concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part I. Anatomic and pathophysiologic considerations / H.Stammberger // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* - 1986. - Vol. 94. - P. 143-147.

Резюме

Запорожець Т. Ю. *Стан системи інтерферогенезу у хворих з рецидивними формами хронічного поліпозного етмоїдиту.*

Було обстежено 92 хворих хронічним поліпозним етмоїдитом (ХПЕ) у віці з 20 до 59 років. У більшості обстежених хворих ХПЕ виявляється зниження рівня сироваткових α - та γ -інтерферонів (ІФН), особливо при рецидивному перебігу поліпозного процесу, що відповідає тяжкості захворювання. Дефіцит α -ІФН посилюється важкістю клінічного перебігу хвороби, а значне зниження рівня γ -ІФН можливо розглядати як прогностичний критерій розвитку рецидивів. Найбільше суттєві порушення показників системи ІФН відмічається у хворих з наявністю хламідійного чи герпетичного інфікування. Отримані результати необхідно брати до уваги під час призначення лікування на передопераційному етапі підготовки хворих з ХПЕ.

Ключові слова: хронічний поліпозний етмоїдит, патогенез, інтерферони.

Резюме

Запорожець Т.Ю. *Состояние системы интерферогенеза у больных с рецидивирующими формами хронического полипозного этмоидита.*

Обследовано 92 больных хроническим полипозным этмоидитом (ХПЭ) возрастом от 21 до 59 лет. У большинства обследованных больных ХПЭ наблюдается снижение уровня сывороточных α - и γ -интерферонов (ИФН), особенно при рецидивирующем течении полипозного процесса, что отвечает тяжести заболевания. Дефицит α -ИФН усиливается тяжестью клинического течения болезни, а значительное снижение уровня γ -ИФН можно рассматривать как прогностический критерий развития рецидивов. Более существенные нарушения показателей системы ИФН отмечаются у больных с наличием инфицирования хламидиозом и герпесом. Полученные результаты необходимо учитывать при назначении лечения на этапе предоперационной подготовки больных с ХПЭ.

Ключевые слова: хронический полипозный этмоидит, патогенез.

Summary

Zaporodjets T. Y. *System status of interferogenesis at the patients with recur forms of chronic polyposis ethmoiditis.*

There were 92 patients examined with a chronic polyposis ethmoiditis (CPE) in age from 20 to 59 years. The serum α interferon (IFN) and γ -IFN level is descended of the most examined patients, particularly with relapse of CPE. Deficiency of α -IFN is amplified with severity of clinical course and great reduction of γ -IFN level predetermine the relapse of CPE. The more substantial disorders of IFN index are observed by patients with clamidiosis and herpes infections. The obtained results should be taken into treatment in the phase of preoperative preparation among patients with a CPE.

Key words: chronic polypous ethmoiditis, pathogenesis, interferon.

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