

Дикий Б.М., Грижак І.Г., Ткачук З.Ю. *Зміни гематологічних та імунологічних показників у ВІЛ-інфікованих осіб під впливом нуклеусу.*

30 ВІЛ-інфікованих осіб (12 жінок і 18 чоловіків) с рівнем CD4+Т-лімфоцитів 351-706 клітин в мікролітрі крові, яким не застосовано антиретровірусної терапії, отримували нуклекс впродовж 6 місяців. Встановлено, що в пацієнтів зростали рівні CD4+Т-лімфоцитів та інтерлейкіну-2. Знижувалися рівні інтерлейкінів 4, 10 і TNF- α . Вірусне навантаження зменшувалося та не досягало невизначально-го значення. Імунологічні та протівірусні ефекти нуклексу вищі при застосуванні препарату у дозі 0,75 і 1,5 г/добу.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, нуклекс, імуноотропний і протівірусний ефекти.

Резюме

Дикий Б.М., Грижак І.Г., Ткачук З.Ю. *Изменения гематологических и иммунологических показателей у ВИЧ-инфицированных лиц под влиянием нуклеуса.*

30 ВИЧ-инфицированных лиц (12 женщин и 18 мужчин) с уровнем CD4+Т- лимфоцитов 351-706 клеток в микролитре крови, которые не употребляли антиретровирусную терапию, принимали нуклекс на протяжении 6 месяцев. Установлено, что у пациентов возрастали уровни клеток крови, количество CD4+Т-лимфоцитов и интерлейкина-2. Уменьшался уровень интерлейкинов 4, 10 и TNF- α . Вирусная нагрузка уменьшалась, но не достигала неопределяемого значения. Иммунологические и противовирусные эффекты нуклекса более выражены при применении препарата в дозе 0,75 и 1,5 г/сутки.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, нуклекс, иммуноотропный и противовирусный эффекты.

Summary

Dikiy B.M., Grigak I.G., Tkachuk Z.Yu. *Changes of haematological and immunological indexes at the HIV-infected persons under influencing of nuclex.*

30 HIV-infected person (12 women and 18 man) with the level of CD4+T-lymphocytes 351-706 cells in 1 cu mm was accepting nuclex during 6 month but they was not using antiviral therapy. It is set that the level of CD4+T-lymphocytes, interleucine 2 was increase. The interleucines 4, 10, TNF- α and viral loading was decrease but do not one get the undetermining level. The immunological and antiviral effects of nuclex are most expressive in the person which used preparation in dose 0.75 and 1.5 gram per day.

Key words: HIV-infections, nuclex, immunological and antiviral effects.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В. Лоскутова

РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ФОРМУВАННІ ЕКСУДАТИВНОГО СЕРЕДЬНОГО ОТИТУ

Т.Ю. Запорожець

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Останнім часом спостерігається зростання кількості хворих на ексудативний середній отит (ЕСО), в тому числі з формуванням хронічного рецидивного характеру. Встановлено, що у хворих на хронічний ЕСО мають місце порушення функції клітин макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) – зниження фагоцитарної активності в організмі в цілому на тлі збільшення функції макрофагів в осередку запалення [1, 2, 4, 7, 9, 12]. Проведені дослідження довели, що в обстежених з хронічною формою ЕСО було виявлено порушення клітинної та гуморальної ланок системного імунітету. Так, у 40% пацієнтів зафіксовано зменшення кількості Т-лімфоцитів та клітин з фенотипом CD4+, НК-клітин, пригнічення метаболічної активності нейтрофілів. Дослідження рівня прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α та IL-6) у сироватці крові виявили їх суттєве зростання в період загострення при хронічному перебігу ЕСО [3, 5, 10, 11]. Водночас встановлено зниження концентрації γ -IFN у сироватці крові у спонтанному та індукованому тестах у всіх пацієнтів на ЕСО [6].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи на тему «Імунні та імунопатологічні особливості ексудативних середніх отитів, імунотропність, імунокорекція, імунореабілітація» (№ держреєстрації 0111U009618).

Метою роботи було дослідження змін концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих в залежності від форми клінічного перебігу ексудативного середнього отиту.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 83 хворих на ЕСО віком від 19 до 50 років, з яких було 39 (47%) жінок та 44 (53%) чоловіків. Хворих із гострим перебігом ЕСО було 38 пацієнтів і з хронічним – 45 хворих. По тяжкості клінічного перебігу у хворих із гострим процесом запального процесу у середньому вусі 39 пацієнтів діагностовано катаральна форма (до 1 місяця) та секреторна (до 3-х місяців) – 17 пацієнтів. У 10 хворих з хронічним перебігом хвороби встановлена секреторна форма (рецидиви хвороби) та у 17 осіб зареєстрована мукозна форма ЕСО.

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

Визначення концентрації прозапальних (TNF α , IL-1 β , IL-2 та IL-6) цитокинів у сироватці крові проводили на лабораторному обладнанні на спектрометрі «Labline-022» фірми «Labline Diagnostics» (Австрія). Для дослідження ЦК використовували реагенти виробництва „Pro-Con” (“Протеиновый контур”; СПБ - РФ). Визначення ЦК проводили при оберті хворого за медичною допомогою (частіше на 2-3 день гострого періоду хвороби). Донорам (контрольна група) проводили одноразове дослідження цитокинів. 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.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили стандартними методами варіаційної статистики медико-біологічного профілю за допомогою спеціальних програм [8].

Отримані результати та їх обговорення

Проведення вивчення цитокинів у сироватці крові здорових осіб показало, що рівень TNF α коливався в межах 15,0 - 37,5 пг/мл (середнє значення - 31,1 \pm 2,1 пг/мл; IL-1 β - від 17,2 до 39,7 пг/мл (середнє значення - 32,4 \pm 2,8 пг/мл); IL-2 - від 9,3 до 36,2 пг/мл (середнє значення - 28,3 \pm 1,9 пг/мл); IL-6 - від 16,0 до 24,3 пг/мл (середнє значення - 19,2 \pm 1,3 пг/мл).

В результаті проведеного дослідження встановлено зростання прозапальних (TNF α , IL-1 β , IL-2 та IL-6) цитокинів у крові хворих на ЕСО, ступінь підвищення яких корелював із клінічним перебігом хвороби (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст сироваткових прозапальних цитокинів у хворих на ЕСО (M \pm m)

Показники	Норма	Клінічний перебіг ЕСО (n=83)		P
		гострий (n=38)	хронічний (n=45)	
TNF α , пг/мл	31,2 \pm 2,1	69,3 \pm 5,8**	92,8 \pm 7,6***	<0,01
IL-1 β , пг/мл	32,4 \pm 2,8	65,9 \pm 4,9**	91,3 \pm 8,1**	<0,01
IL-2, пг/мл	28,3 \pm 1,9	49,4 \pm 4,0**	61,3 \pm 5,3**	<0,05
IL-6, пг/мл	19,2 \pm 1,3	31,4 \pm 2,3*	43,2 \pm 3,6**	<0,05

Примітка: в табл. 1,3 вірогідність різниці показників вирахована між показником групи та нормою при <0,05 - *; <0,05 - ** та <0,001 - ***; P - вірогідність різниці між групами.

При гострому перебігу запального процесу у середньому вусі вміст сироваткового TNF α був вище норми в 2,22 рази і дорівнював 69,3 \pm 5,8 пг/мл (P<0,01), причому розбіжності показника були в межах від 48,0 до 100,0 пг/мл. (табл.2).

Таблиця 2

Градації сироваткових цитокинів в гострий період ЕСО (абс./%)

Показник	Перебіг ЕСО	Градації показник				
		40,0-60,0	60,1-80,0	80,1-100,0	100,1- 120,0	120,1 і вище
TNF α , пг/мл	гострий (n=38)	13	18	7	0	0
	хронічний (n=45)	3	7	19	9	7
	норма	31,2 \pm 2,1				
IL-1 β , пг/мл	гострий (n=38)	8/21,1	16/42,1	9	5	0
	хронічний (n=45)	4	6	9	18	8
	норма	32,4 \pm 2,8 пг/мл				
IL-2, пг/мл	гострий (n=38)	до 32,0	32,1-48,0	48,1-62,0	62,1-78,0	78,1 і вище
	хронічний (n=45)	4	10	13	8	3
	норма	28,3 \pm 1,9				
IL-6, пг/мл	гострий (n=38)	до 25,0	25,1-35,0	35,1-45,0	45,1-59,0	59,1 і вище
	хронічний (n=45)	5	19	7	4	3
	норма	19,2 \pm 1,3				

Примітка: у чисельнику - абсолютна кількість пацієнтів, у знаменнику - % до числа обстежених хворих.

Рівень IL-1 β у крові хворих на ЕСО складав у середньому 65,9 \pm 4,9 пг/мл (при нормі 32,4 \pm 2,8 пг/мл; P<0,01), а коливання були в межах від 43,5 до 93,0 пг/мл. Вміст IL-2 у хворих із гострим запаленням у середньому вусі зростав у середньому в 1,75 рази стосовно норми (49,4 \pm 4,0 пг/мл; P<0,01), з коливаннями від 25,5 до 87,7 пг/мл. В обстежених хворих на ЕСО при гострому перебігу хвороби відмічалася підвищення рівня IL-6 у сироватці крові до 31,4 \pm 2,3 пг/мл (при нормі 19,2 \pm 1,3 пг/мл; P<0,01)

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

з розбіжностями показника від 18,4 до 61,4 пг/мл. Отже, отримані дані свідчать, що при гострому перебігу запального процесу у середньому вусі відмічався високий синтез прозапальних цитокінів імуноткомпетентними клітинами.

У хворих із хронічним перебігом ЕСО вміст TNF α у крові в середньому складав 92,8 \pm 7,6 пг/мл, тобто перевищував показник здорових осіб майже втричі (P<0,001), а його коливання були в межах 38,6 - 137,5 пг/мл. При формуванні хронічного запального процесу у середньому вусі вміст IL-1 β зростав в 2,82 рази (при нормі 32,4 \pm 1,9 пг/мл; P<0,01) із розбіжностями показника від 44,8 до 130,3 пг/мл. Кратність підвищення рівня сироваткового IL-2 при хронічному перебігу ЕСО дорівнювала 2,1 рази і складав у середньому 61,3 \pm 5,3 пг/мл (P<0,01), при чому коливання його рівня були в межах 35,8 - 97,7 пг/мл. Концентрація IL-6 у крові хворих із хронічним перебігом хвороби була суттєво підвищена відносно норми (в 1,64 рази; при нормі 19,2 \pm 1,3 пг/мл - P<0,05). Необхідно відмітити, що у 38 пацієнтів (84,4%) виявлено високий рівень цитокіну (від 25,1 до 68,4 пг/мл), у решти обстежених вміст IL-6 зберігався в межах референтної норми (див.табл. 2). Таким чином, в патогенезі ЕСО істотне місце займають імунологічні порушення, які свідчать про розвиток сенсibiliзації слизової оболонки середнього вуха.

У хворих на ЕСО в гострий період хвороби виявлені суттєві розбіжності цитокінової продукції імуноткомпетентними клітинами у сироватці крові в залежності від форми клінічного перебігу хвороби (табл. 3).

Таблиця 3

Показники цитокінів у хворих на ЕСО в залежності від форми хвороби (M \pm m)

Показник	Гострий перебіг (n=38)		Хронічний перебіг (n=45)	
	катаральна форма	секреторна форма	секреторна форма	мукозна форма
TNF α , пг/мл	49,2 \pm 3,1*	73,5 \pm 5,4**	85,7 \pm 7,7**	108,4 \pm 8,4***
IL-1 β , пг/мл	50,1 \pm 3,6*	69,8 \pm 5,7**	79,4 \pm 6,8**	110,7 \pm 9,1***
IL-2, пг/мл	36,6 \pm 3,1*	65,3 \pm 5,7***	74,7 \pm 6,2***	56,3 \pm 4,8**
IL-6, пг/мл	27,4 \pm 1,9*	36,4 \pm 2,3*	39,2 \pm 2,7*	52,3 \pm 3,9**

При гострому перебігу хвороби високий рівень сироваткового TNF α характерний для секреторної форми. В цій групі пацієнтів вміст цього цитокіну складав у середньому 73,5 \pm 5,4 пг/мл, а при катаральній - 49,2 \pm 1 пг/мл, тобто них перевищував показник референтної

норми в 2,24 та 1,58 разів (P<0,01 - 0,05) відповідно. Максимально висока концентрація TNF α виявлено у хворих з вираженим синдромом інфекційного токсикозу та значно вираженими місцевими ознаками (різке втягнення барабанної перетинки, колір синюшний, нерівномірно інфільтрована, нерухома, видається в зовнішній слуховий прохід у нижньому квадранті) і дорівнював 94,4 \pm 5,7 пг/мл (P<0,001). При секреторній формі (хронічному перебігу) ЕСО вміст сироваткового TNF α складав у середньому 85,7 \pm 7,7 пг/мл (при нормі 31,2 \pm 2,1 пг/мл; P<0,01). Найбільш виражене зростання цього цитокіну відмічалось у хворих із мукозною формою ЕСО (108,4 \pm 8,4 пг/мл; P<0,001).

Вміст IL-1 β у сироватці крові при катаральній формі гострого запального процесу у середньому вусі був підвищений в середньому в 1,61 рази (до 50,1 \pm 3,6 пг/мл; P< 0,01), а при секреторній - в 2,24 рази (до 69,8 \pm 5,7 пг/л; P<0,01) стосовно норми. Слід зазначити, що найбільш суттєве зростання вмісту IL-1 β (до 80,3 \pm 7,8 пг/мл; P<0,001) спостерігалось у 3-х хворих з гострим перебігом ЕСО, які звернулися у ранній термін з моменту розвитку клінічних симптомів (не пізніше 3-го дня). При формуванні хронічного перебігу ЕСО концентрація цього медіатора запалення поступово зростала: при секреторній - в 2,45 рази та при мукозній - в 3,42 рази (при нормі 32,4 \pm 2,8 пг/мл; P<0,01).

У пацієнтів з секторною формою гострого запального процесу у середньому вусі відбувалося суттєве підвищення рівня IL-2 у середньому в 2,31 разів, що складало 65,3 \pm 5,7 пг/мл (при нормі 28,3 \pm 1,9 пг/мл; P<0,001), тоді як при катаральній - 36,6 \pm 3,1 пг/мл (в 1,29 рази; P<0,01). В осіб з рецидивами секреторної форми ЕСО спостерігався надвисокий рівень цього цитокіну у крові (74,7 \pm 6,2 пг/мл; P<0,001). При мукозній формі хронічного запалення у середньому вусі вміст IL-2 складав у середньому 56,3 \pm 4,8 пг/мл, що вище норми майже удвічі (P<0,01). Отже, аналіз отриманих даних показав, що у хворих з гострим перебігом (катаральною та секреторною формами) ЕСО мало місце помірне зростання рівня IL-2 крові, тоді у пацієнтів з хронічним перебігом хвороби (з рецидивами секреторної та мукозної форм) спостерігалось більш суттєве його підвищення.

Необхідно відмітити, що при катаральній формі хвороби вміст IL-6 складав 27,4 \pm 1,9 пг/мл, а при секреторній - 36,4 \pm 2,3 пг/мл, тобто в 1,43 та 1,9 рази (P<0,05) вище норми відповідно. Водночас при секреторній формі під час рецидиву ЕСО концентрація цього ци-

токіну підвищувалася в 2,04 рази ($P < 0,05$), а при мукозній – в 2,72 рази (при нормі $19,2 \pm 1,3$ пг/мл; $P < 0,01$).

Таким чином, в гострий період ЕСО спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові, що можна розцінювати як адекватною відповіддю організму на антигенну стимуляцію. В той же час, при хронічному патологічному процесі у середньому вусі відмічалася надмірна продукція медіаторів запалення, однак не відбувається активації ефекторних клітин, і тому не реалізується повноцінного клітинного цитолізу.

Висновки

1. У хворих на ЕСО в гострий період відмічалася зростання прозапальних (TNF α , IL-1 β , IL-2 та IL-6) цитокінів у сироватці крові. Кратність зростання відповідала клінічному перебігу хвороби.

2. Найбільш суттєве зростання вивчених цитокінів відмічалася при секреторній формі гострого запального процесу середнього вуха.

3. При хронічному перебігу ЕСО найбільш виражене підвищення концентрації сироваткових прозапальних цитокінів відмічалася при мукозній формі хвороби.

Література

1. Беляков И.М. Иммуная система слизистых / И.М. Беляков // Иммунология. - 1997. - № 4. - С. 7-12.
2. Бурмистрова Т.В. Современные этиопатогенетические аспекты экссудативного среднего отита / Т.В. Бурмистрова // Российская оториноларингология. - 2004. - № 1 (8). - С. 25 - 28.
3. Бурмистрова Т.В. Этиологические аспекты экссудативного среднего отита / Т.В. Бурмистрова, Н.А. Дайхес, А.В. Анташев, М.А. Мокроносова // Российская оториноларингология. - 2004. - № 5 (12). - С. 38 - 44.
4. Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей / В.П. Быкова // Рос. ринол. 1999. - № 1. - С. 5-9.
5. Вядро М.М. Цитокины - полифункциональные регуляторы защитных реакций в норме и при патологии / М.М. Вядро, С.М. Навашин // Антибиотики и химиотерапия. - 1989. - Т.34, № 1. - С. 863-869.
6. Еришов Ф.И. Медицинская значимость интерферонов и их индукторов / Ф.И. Еришов // Вестн. Российской АМН. - 2004. - № 2. - С. 9-13.
7. Кириллов Г.М. Особенности цилиарной активности слизистой оболочки среднего уха / Г.М. Кириллов, С.Я. Косяков // Материалы 17-го съезда оториноларингологов России, Нижний Новгород, 7 - 9 июня 2006 г. - СПб., 2006. - С. 107.
8. 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.

9. Полевицкий А.В. Иммуная система слизистых оболочек: молекулы, клетки и основные кооперативные взаимодействия / А.В. Полевицкий // Рос. ринол. - 2004. - № 1. - С. 22-24.

10. Фрейдлин И.С. Кинетика воспаления и иммунного ответа / И.С. Фрейдлин // Медицинская иммунология. - 1999. - Т. 1, № 3-4. - С. 25 - 26.

11. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. - 1997. - № 5. - С. 7-17.

12. Berstein R. Otitis media: auditory, sensitivity and language outcomes at one year / R. Berstein, R. Ruber // Laryngoscope. - 1988. - Vol. 98, № 1. - P. 64-70.

Резюме

Запорожець Т.Ю. Роль прозапальних цитокінів у формуванні хронічного екссудативного середнього отиту.

В проведеному дослідженні було встановлено, що у хворих на екссудативний середній отит відмічається зростання прозапальних (TNF α , IL-1 β , IL-2 та IL-6) цитокінів у сироватці крові. Причому кратність їх зростання залежала від клінічного перебігу хвороби.

Ключові слова: екссудативний середній отит, прозапальні цитокіни, сироватка крові.

Резюме

Запорожець Т.Ю. Роль провоспалительных цитокинов в формировании экссудативного среднего отита.

В проведенном исследовании было установлено, что у больных экссудативным средним отитом отмечается увеличение провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-2 та IL-6) цитокинов в сыворотке крови. Причем кратность их увеличения зависела от клинического течения заболевания.

Ключевые слова: экссудативный средний отит, провоспалительные цитокины, сыворотка крови.

Summary

Zaporozhets T. Yu. A role of proinflammatory cytokines is in forming of an exsudative otitis media.

It was set in the conducted research, that for patients an eksudative otitis media is mark the increase of proinflammatory (TNF α , IL-1 β , IL-2 та IL-6) cytokines in blood serum. Thus the multipleness of their increase depended on the clinical flow of disease.

Key words: eksudative otitis media, proinflammatory cytokines, blood serum.

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