

ОЦІНКА СТАНУ ОПОЗИЦІЙНИХ ПУЛІВ ЦИТОКІНІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НУКЛЕКСУ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧУ БЕШИХУ

І.І. Зельоний

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Дослідження, які існують на сьогоднішній день, свідчать про виняткову роль цитокінів (ЦК), як системи, що контролює процеси реалізації імунної і запальної реактивності організму [2, 20, 21]. За сучасними даними, ЦК належить ключова роль у підтриманні імунологічного гомеостазу, а порушення їхнього балансу є важливою ланкою в механізмі розвитку патологічних процесів, в тому числі у подальшому прогресуванні хронічної патології [19, 20]. Тому за останні роки все більшу увагу дослідників та практичних лікарів привертає застосування імуноактивних препаратів з метою покращення імунного статусу хворих та зниження внаслідок цього імовірності розвитку в подальшому рецидивів захворювання та розвитку ускладнень [2].

Відомо, що рецидивуюча бешиха (РБ) у більшості країн світу продовжує залишатися не лише медичною, але також серйозною соціальною та економічною проблемою [1, 3, 4, 5-7, 13-19]. При розробці раціональних підходів до лікування РБ нашу увагу привернула можливість використання сучасного імуноактивного препарату природного походження нуклексу [11]. Основною діючою речовиною нуклексу є низькомолекулярна дріжджова рибонуклеїнова кислота. Фармакологічні властивості нуклексу пов'язані з його імуномодулюючим ефектом, внаслідок чого цей препарат підсилює імунний захист від бактеріальних та вірусних інфекцій [11]. В експериментах та обмежених клінічних дослідженнях встановлено, що нуклекс активує тканинні макрофаги, циркулюючі в периферійній крові моноцити, нейтрофілоцити та NK-клітини, стимулює утворення антитіл проти чужорідних антигенів, підвищує продукцію низки цитокінів тощо [11].

У низці наукових робіт був показаний позитивний вплив нуклексу на показники клітинної і гуморальної ланки імунітету [12], однак його можливі інші позитивні ефекти, зокрема вплив на стан опозиційних (про- та прозапальних) ЦК потребує подальшого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Стаття виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР «Імунопатогенез ускладнених і рецидивуючих форм бешихи, імунокорекція та імунореабілітація» (№ держреєстрації – 0110U002396).

Метою дослідження було вивчення впливу нуклексу на вміст прозапальних та прозапальних ЦК у сироватці крові хворих на РБ.

Матеріали та методи дослідження

В умовах хірургічного відділення було обстежено 69 хворих на РБ віком від 30 до 55 років. Усі пацієнти були розподілені на дві групи – основну (35 осіб) та зіставлення (34 пацієнта). Обидві групи були когерентні за віком, статтю, тяжкістю перебігу хвороби, локалізацією місцевого запального процесу на шкірі, частотою та загальною кількістю попередніх рецидивів бешихи. Пацієнти обох груп в гострому періоді бешихи отримували загальноприйнятту терапію, яка включала антибактеріальні, антигістамінні препарати, протизапальні засоби (амізон або мефенамову кислоту у середньотерапевтичних дозах), аскорбінову кислоту або аскорутін, при необхідності з метою детоксикації також призначали сольові розчини [14, 16]. Після завершення лікування хворих в гострому періоді бешихи при необхідності проведення медичної реабілітації та наявності при імунологічному обстеженні ознак імунодефіцитного стану [10] здійснювали біцилінопрофілактику рецидивів у відповідності до існуючих рекомендацій [9].

Крім того, пацієнти основної групи в ході медичної реабілітації додатково отримували імуноактивний препарат нуклекс по 0,5 мг 3 рази на добу протягом 10-14 діб поспіль. Призначення нуклексу хворим на РБ було обґрунтовано його попереднім тестуванням *in vitro* з використанням методу Е-РУК та аддерес-тесту для вивчення чутливості імунокомпетентних клітин крові хворих – загальної популяції Е-РУК (Т-лімфоцити) та А-клітин, тобто клітин мононуклеарно-моноцитарного ряду.

Для реалізації мети роботи поряд із загальноприйнятим клініко-лабораторним обстеженням досліджували концентрацію прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ФНП α) та протизапальних ЦК (ІЛ-4 та ІЛ-10) методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів для ІФА фірм BenderMedSystems. Імунологічні дослідження в обстежених хворих проводили до початку лікувальних заходів та після їхнього завершення.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили статистичними методами із застосуванням програмного пакету StatSoft Statistica 6; при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів при клінічних випробуваннях лікарських препаратів.

Отримані дані та їх обговорення

У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлені порушення з боку показників цитокинового профілю, що до початку лікування були однотипові в обох групах, які були під наглядом – основній та зіставлення (табл. 1).

Таблиця 1

Цитокиновий статус хворих на РБ до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P ₂
		основна (n=35)	зіставлення (n=34)	
ІЛ-1β, пг/мл	8,6±0,5	22,4±0,8 P ₁ <0,001	21,8±0,7 P ₁ <0,001	>0,05
ФНП α , пг/мл	5,4±0,3	13,6±0,5 P ₁ <0,001	13,4±0,7 P ₁ <0,001	>0,05
ІЛ-4, пг/мл	47,2±1,6	61,4±1,1 P ₁ <0,001	58,2±1,3 P ₁ <0,001	>0,05
ІЛ-10, пг/мл	1,28±0,05	1,56±0,07 P ₁ <0,05	1,48±0,05 P ₁ <0,05	>0,05
ІЛ-1β/ІЛ-10	6,72±0,04	1,44±1,25 P ₁ <0,001	1,47±1,2 P ₁ <0,001	>0,05
ФНП α / ІЛ-10	4,22±0,03	0,87±0,05 P ₁ <0,001	0,91±0,08 P ₁ <0,001	>0,05

Примітка: у таблиці 1 та 2 P₁ – вірогідність різниці відносно норми, P₂ – вірогідність різниці між основною групою та групою зіставлення.

Дійсно, з таблиці 1 видно, що концентрація прозапальних ЦК була суттєво підвищена відносно норми: в основній групі концентрація ІЛ-1β перевищувала значення норми в середньому в 2,6 рази (P<0,001), а у групі зіставлення – в 2,54 рази (P<0,001), рівень ФНП α був вище норми у осіб основної групи в 2,52 рази (P<0,001), а у хворих групи зіставлення – 2,48 рази (P<0,001). У той же час не було виявлено вірогідних розбіжностей між показниками ІЛ-1β та ФНП α в основній групі та групі зіставлення (P>0,05), що свідчить про однакове вираження зсувів концентрації прозапальних ЦК в обох групах.

Концентрація протизапальних ЦК була в обох групах помірно підвищена – так, рівень ІЛ-4 був збільшений у середньому в 1,3 рази

(P<0,05), рівень цитокіну ІЛ-10 – в середньому у 1,2 рази відносно норми (P<0,05). Виходячи з цього, коефіцієнти які відображають співвідношення ЦК у крові з прозапальною та протизапальною активністю, були зниженими. Так, кратність зниження ІЛ-1β/ІЛ-10 відносно норми склала в основній групі 4,7 рази (P<0,001), в групі зіставлення – 4,6 рази (P<0,001), ФНП α /ІЛ-10 – відповідно в 4,9 рази (P<0,001) та в 4,6 рази (P<0,001). Таким чином, в обох групах обстежених хворих на РБ до початку лікування відмічено суттєве перевантаження прозапальних властивостей крові над протизапальними.

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення лікування хворих на РБ, що були під наглядом, було встановлено, що в основній групі (які отримували нуклекс у лікувальному комплексі) мала місце чітка позитивна динаміка проаналізованих показників цитокинового профілю, що характеризувалася зниженням концентрації прозапальних цитокинів (ІЛ-1β та ФНП α) на фоні зниження вмісту протизапальних цитокинів (ІЛ-4, ІЛ-10), у зв'язку з чим індекси ІЛ-1β/ІЛ-10 та ФНП α /ІЛ-10 підвищувалися до верхньої межі норми (табл. 2).

Таблиця 2

Цитокиновий статус хворих на РБ після завершення лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P ₂
		основна (n=35)	зіставлення (n=34)	
ІЛ-1β, пг/мл	8,6±0,5	9,2±0,3 P ₁ >0,05	15,9±0,5 P ₁ <0,01	<0,05
ФНП α , пг/мл	5,4±0,3	5,8±0,4 P ₁ >0,05	12,1±0,3 P ₁ <0,01	<0,01
ІЛ-4, пг/мл	47,2±1,6	46,7±1,7 P ₁ >0,05	54,8±1,6 P ₁ <0,05	<0,01
ІЛ-10, пг/мл	1,28±0,05	1,25±0,04 P ₁ >0,05	1,41±0,05 P ₁ <0,05	<0,05
ІЛ-1β/ІЛ-10	6,72±0,04	7,36±0,02 P ₁ >0,05	11,3±0,05 P ₁ <0,01	<0,01
ФНП α / ІЛ-10	4,22±0,03	4,64±0,5 P ₁ >0,05	8,6±0,6 P ₁ <0,01	<0,01

Так, як відображено у таблиці 2, концентрація ІЛ-1β у хворих основної групи на момент завершення лікування дорівнювала в середньому (9,2±0,3) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося (P>0,05), ФНП α – (5,8±0,4) пг/мл (P>0,05), ІЛ-4 – (46,7±1,7) пг/мл (P>0,05), ІЛ-10 – (1,25±0,04) пг/мл (P>0,05). Індекси ІЛ-1β/ІЛ-10 та ФНП α /ІЛ-10 свідчили про нор-

малізацію співвідношення між прозапальним та протизапальним цитокинами у хворих на РБ основної групи (які отримували нуклекс).

У групі зіставлення також мала місце тенденція до відновлення пулу опозиційних ЦК, однак суттєво менша, ніж у хворих основної групи. Тому після завершення курсу лікування хворих у пацієнтів цієї групи вивчені показники цитокинового профілю суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи. Так, вміст ІЛ-1 β в хворих групи зіставлення в цей період обстеження хоча і знижувався відносно початкового рівня у 1,4 рази, однак залишався у 1,8 рази вище норми ($P < 0,01$), концентрація ФНП α – в 2,2 рази ($P < 0,01$) ІЛ-1 β /ІЛ-10 – в 1,68 рази ($P < 0,01$), ФНП α /ІЛ-10 – в 2,03 рази вище норми ($P < 0,01$). Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-4 в хворих групи зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку, залишалася менш нормальних значень у 1,16 рази. Вміст ІЛ-10 в групі зіставлення залишався в 1,1 рази нижче норми ($P < 0,05$).

Таким чином, після завершення лікування за допомогою нуклексу в основній групі хворих відмічається практично повна нормалізація з боку показників цитокинового статусу, а саме пониження рівня прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП α) та підвищення протизапальних інтерлейкінів.

Отже, одержані дані дозволяють вважати, що застосування сучасного препарату природного походження нуклексу в комплексному лікуванні хворих на РБ має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою терапією, оскільки в патогенетичному плані сприяє нормалізації про- та протизапальних ЦК. Виходячи з цього, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним використання нуклексу в комплексі лікування хворих на РБ.

Висновки

1. При аналізі пулу опозиційних ЦК до початку лікування хворих на РБ виявлено підвищення концентрації прозапальних цитокинів - ІЛ-1 β (в 2,6 рази в основній групі та в 2,54 рази – у групі зіставлення) та ФНП α (в середньому в 2,52 та в 2,48 рази ($P < 0,001$) на тлі незначного збільшення протизапальних ЦК (ІЛ-4 в середньому в 1,3 рази, ІЛ-10 в середньому в 1,2 рази), що свідчить про наявність суттєвого превалювання прозапальних активностей в сироватці крові стосовно відповідних протизапальних властивостей.

2. Включення сучасного препарату природного походження нуклексу до комплексу лікувальних заходів у хворих на РБ обумовлює в більшості випадків відновлення пулу вивчених опозиційних ЦК, тобто нормалізації ІЛ-1 β , ФНП α , ІЛ-4, ІЛ-10.

3. При застосуванні лише загальноприйнятого лікування у хворих на РБ нормалізації показників цитокинового профілю не відбувалося.

4. Виходячи з отриманих даних можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення нуклексу до лікувального комплексу у хворих з РБ.

5. Перспективою подальших досліджень є вивчення механізмів впливу нуклексу на стан клітинної ланки імунітету у хворих на РБ.

Література

1. Бубнова Н.А. Результаты оценки иммунного статуса у больных рожистым воспалением / Н.А. Бубнова, М.А. Шатиль // *Амбулаторная хирургия*. – 2005. – № 3. – С. 40-42.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – [3-е изд.]. – Киев: Полиграф Плюс, 2006. – 482 с.
3. Дунда Н.И. Взаимосвязь динамики инфекционного процесса с иммунным статусом больных при первичной роже / Н.И. Дунда, М.Н. Зайцева: матер. I ежегодн. Всерос. конгресса по инф. болезням (Москва, 30 марта – 1 апреля 2009 г.) // *Инфекционные болезни*. – 2009. – Т. 7. – С. 62.
4. Захараи М.П. Бешиха / М.П. Захараи, С.Ю. Малиновський // *Лікарська справа*. – 2006. – № 3. – С. 17-18.
5. Зельоний І.І. Цитокиновий профіль крові хворих з рецидивуючими формами бешихи / І.І. Зельоний // *Укр. мед. альманах*. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 69-74.
6. Ибрагимов Р.К. Совершенствование комплексного хирургического лечения больных рожистым воспалением / Р.К. Ибрагимов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук.: спец. 14.01.17 «Хирургия» / Р.К. Ибрагимов. – Уфа, 2010. – 21 с.
7. Льїна Н.І. Сучасна клініко-епідеміологічна характеристика бешихи / Н.І. Льїна, М.Д. Чемич // *Сучасні інфекції*. – 2009. – № 2. – С. 43-46.
8. Иммунодефицитные состояния / Под. ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Фолиант, 2000. – 568 с.
9. Инфекционные болезни и эпидемиология / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. – М.: Геотар медицина, 2009. – С. 450-457.
10. Лебедев К.А. Иммунограмма в клинической практике / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Наука, 1990. – 224 с.
11. Нуклекс: інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 752 від 01.09.2010 р.
12. Особливості імуномодельючої та гематологічної дії противірусного препарату нуклекс у ВІЛ-інфікованих осіб / З.Ю. Ткачук, Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, Р.С. Остяк // *Український морфологічний альманах*. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 91-94.
13. Поляк А.И. Роль иммунных механизмов в развитии рожистого воспаления / А.И. Поляк, Ю.М. Амбалов, А.П. Коваленко // *Иммунология*. – 1991. – № 3. – С. 72-74.
14. Рожа (диагностика, лечение, профилактика рецидивов): мет. рекоменд. / В.Л. Черкасов, В.М. Фролов, Р.Р. Рыскинд, А.В. Смоляницкий. – М.: МЗ СССР, 1991. – 23 с.

15. Фролов В.М. Патогенез и диагностика рожистой инфекции / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев. – Воронеж: изд-во ВГУ, 1986. – 162 с.

16. Черкасов В.Л. Рожа / В.Л. Черкасов, В.М. Фролов [2-е изд.]. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1993. – 116 с.

17. Bonnetblanc J.M. Erysipelas: recognition and management / J.M. Bonnetblanc, C. Bedane // *Am. J. Clin. Dermatology (New Zealand)*. – 2003. – № 4 (3). – P. 157-163.

18. Cellulitis--epidemiological and clinical characteristics / M. Hadzovic-Cengic, A. Sejtarija-Memisevic, N. Koluder-Cimic, E. Lukovac, S. Mehanic // *Med Arh.* – 2012. – № 66 (Suppl 1). – P. 51-53.

19. Recurrent erysipelas secondary to a late prosthetic femoropopliteal bypass infection // F. Jacobs, J. Kubiak, M. Schaller, A. Stroelin // *Acta Derm Venereol.* – 2013. – № 93(1). – P. 78-79.

20. Sinha J.K. A Text Book of Immunology / J.K. Sinha & S. Bhattacharya // *Dhur: Kolkata*, 2006. – 680 p.

21. William E. Paul Fundamental Immunology / William E. Paul // *Lippincott Williams & Wilkins*, 2008. – 1603 p.

Резюме

Зелёный И.И. Анализ состояния пула оппозиционных цитокинов при применении нуклекса у больных рецидивирующей рожей.

Изучено влияние препарата естественного происхождения нуклекса на содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных рецидивирующей рожей (РР). Установлено, что у больных РР наблюдалось повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО α на фоне незначительного увеличения противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. Применение нуклекса способствовало нормализации изученных цитокинов.

Ключевые слова: рецидивирующая рожа, цитокины, нуклекс.

Резюме

Зельоний І.І. Оцінка стану опозиційних пулів цитокінів при застосуванні нуклексу у хворих на рецидивуючу бешпаху.

Вивчений вплив препарату природного походження нуклексу на вміст про- та прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на рецидивуючу бешпаху (РБ). Встановлено, що у хворих на РБ мало місце підвищення концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ФНПа на тлі незначного збільшення протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10. Застосування нуклексу сприяло нормалізації вивчених цитокінів.

Ключові слова: рецидивуюча бешпаху, цитокіни, нуклекс.

Summary

Zelenyi I.I. The analysis of balance opposition cytokines at patients with recurrent erysipelas at natural origin preparation nuclex application.

Influence of a preparation of a natural origin nuclex on the concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in serum of patients with recurrent erysipelas (RE) was studied. It was established that at RE have increase of concentration pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF α against insignificant increase in anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10. Application of nuclex promoted normalization studied cytokines.

Key words: recurrent erysipelas, cytokines, nuclex.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Терьошин

УДК 617.735-007.281-06:617.723-007.281-07+577.11

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α У БОЛЬНЫХ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ, ПОСЛЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИДА

Г.В. Левицкая, А.А. Путиенко, Абдулхади Мохаммад
ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии
им. В.П.Филатова НАМН Украины» (Одесса)

Введение

Актуальность проблемы регматогенной отслойки сетчатки (РОС) определяется как тяжестью и высокой инвалидизацией при этом заболевании, так и значительной частотой встречаемости (что составляет 10 случаев на 100000 населения в год при отсутствии у пациентов офтальмологических операций или травм в анамнезе) [4]. Тяжесть отслойки сетчатки определяют ряд факторов: вид, величина, количество и локализация разрывов, состояние преломляющих сред и наличие предшествующих хирургических вмешательств. Кроме того, РОС в ряде случаев сопровождается развитием осложнений, в том числе наличием пролиферативной витреоретинопатии, воспалительных процессов, офтальмогипотонии. В 2-4,5% случаев РОС осложняется развитием отслойки сосудистой оболочки, что отрицательно сказывается на результатах лечения [7, 9, 11, 12]. Особенностью клинического проявления РОС, осложненной ОСО, является наличие увеального синдрома, который проявляется спектром признаков, характеризующих воспалительный процесс. Известно, что важное значение для развития и исхода РОС имеет состояние иммунной системы. Дисбаланс цитокинов, координирующих клеточные взаимодействия при патологических состояниях, регулирующих миграцию клеток, их активацию и превращение в эффекторные клетки, что имеет место при РОС, в конечном итоге нарушает взаимосвязи, существующие в локальной системе, способствуя генерализации воспалительного процесса [5, 6].

Однако научные исследования, посвященные роли иммунных нарушений в механизмах развития РОС немногочисленны, а