

## ЗМІНИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ТРОПІЧНУ МАЛЯРІЮ

**В.В. Кондратюк, О.К. Полукчи, В.І. Трихліб**

**Резюме.** Показана роль прозапальних та протизапальних цитокінів фактора некрозу пухлини – альфа, інтерлейкінів 1b та 4 в патогенезі тропічної малярії. Встановлено, що при тяжких формах тропічної малярії спостерігається Th 1 -тип імунної відповіді, тобто активізації клітинної ланки імунітету. При середньотяжких формах, окрім клітинної ланки, активувалася й гуморальна ланка імунітету. Виявлено пряму залежність тяжкості перебігу хвороби від рівня показників ІЛ-1b.

**Ключові слова:** тропічна малярія, прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни.

В організмі людини збудник малярії здатний викликати низку імунопатологічних реакцій, які спроможні розбалансувати імунну відповідь, що неодмінно призведе до тяжкого перебігу та негативних наслідків [1, 2, 3]. Важливим елементом функціонування імунної системи є цитокіни. Вони є чинниками взаємодії різних лімфоцитів між собою і фагоцитами. Саме через цитокіни Т-хелпери допомагають координувати роботу різноманітних клітин, задіяних в імунній реакції. Є дані, що свідчать про важливу роль цитокінів, що продукують Th 1 і Th 2, в патогенезі малярії [7, 8]. Цитокіни здатні брати участь в контролі розвитку і розмноження збудника хвороби. У захисних механізмах разом із специфічними антитілами передбачається участь стимулювання підвищеної продукції прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$ , яким надається певне значення в реалізації імунної відповіді на антигени збудника ТМ.

У зв'язку з цим видається важливим вивчення взаємозв'язків окремих ланок імунітету, що є необхідним для пошуку способів оцінки тяжкості перебігу, прогнозування наслідків, розробки перспективних методів лікування, що здатні впливати на результати хвороби.

**Мета:** залежно від форми захворювання, вивчити динаміку вмісту цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-4 та ФНП- $\alpha$  в сироватці крові хворих на ТМ.

### Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 38 пацієнтів із ТМ. Клінічний діагноз встановлювали на підставі комплексної оцінки, що включала дані епідеміологічного анамнезу, клінічної картини захворювання, об'єктивного огляду хворих і лабораторних аналізів; діагноз підтверджувався мікроскопією крові з виявленням у мазках *Pl. falciparum*. Хворі були з категорії

мировторців що знаходилися в Ліберії (Західна Африка) і поступали на лікування на 1–2 добу від початку хвороби. Залежно від тяжкості перебігу форми середньої тяжкості було діагностовано у 27 осіб, тяжкі – у 11. Етіотропне лікування хворих проводили артеметром, ларіамом, фансидаром та доксицикліном.

Комплексне обстеження пацієнтів разом із загальноприйнятими клінічними та лабораторними дослідженнями включало визначення в сироватці крові вмісту фактора некрозу пухлини – альфа (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну 1b (ІЛ-1b) та інтерлейкіну 4 (ІЛ-4). Показники цитокінів вивчали на 1-й, 4-й та 7-й день перебування в стаціонарі.

Дослідження рівня цитокінів проводили методом ІФА з використанням комерційних тест-систем фірми «Вектор-бест» (Росія), враховували на рідері PICON (Німеччина). Групу порівняння склали 23 практично здорових особи, яких можна порівнювати за віком.

### Результати дослідження та їх обговорення

Вміст прозапального цитокіну ІЛ-1b в сироватці хворих на ТМ були вірогідно ( $p < 0,05$ ) підвищеними у періоди розпаду (1-й та 4-й дні госпіталізації) та ранньої реконвалесценції (7-й день), тобто протягом перебування в стаціонарі (табл. 1).

Таблиця 1

### Вміст цитокіну ІЛ-1b (пг/мл) в сироватці крові у хворих на тропічну малярію

Перебіг/кратність захворювання	День госпіталізації/ хвороби		
	1-й / 1–2-й	4-й / 4–5-й	7-й / 7–8-й
Середньої тяжкості	5,55±0,43*	16,94±1,23*	15,73±1,79*
Тяжкі	3,39±0,63°	4,52±0,71°	18,81±1,42*
Контроль	0,44±0,14		

**Примітка** (тут і надалі): \* – вірогідність ( $p < 0,05$ ) різниці показників порівняно з контрольною групою; ° – вірогідність ( $p < 0,05$ ) різниці показників між середньотяжкими і тяжкими формами.

В перший день госпіталізації (1–2-й дні хвороби) існувала вірогідна різниця ( $p < 0,05$ ) показників цитокіну ІЛ-1b у хворих із середньотяжкими та тяжкими формами захворювання. Причому, у перших середнє значення зазначеного показника було вищим. На 4-й день госпіталізації (4–5-й дні хвороби) у хворих із середньотяжким перебігом хвороби відбувалося стрімке зростання вмісту цитокіну ІЛ-1b в сироватці, в той час, як при

тяжкому, підвищення відбувалося повільніше. Тому різниця показників між ними також була достовірною ( $p < 0,05$ ).

В період ранньої реконвалесценції (7-й день госпіталізації; 7–8-й хвороби) в обох групах хворих на ТМ показники ІЛ-1b були високим, але вірогідної різниці між ними вже не було ( $p > 0,05$ ).

В періоді розпалу динаміка вмісту ФНП-а в сироватці крові у хворих на ТМ (табл. 2) дещо відрізнялася від показників ІЛ-1b. Вона характеризувалася стрімким зростання рівня ФНП-а, вже з перших днів хвороби. Найвищим цей показник був на 4-й день госпіталізації ( $p < 0,05$  з контролем), але вірогідної різниці в групах не відзначалося ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2

**Вміст цитокіну ФНП-а (пг/мл) в сироватці крові  
у хворих на тропічну малярію**

Перебіг/кратність захворювання	День госпіталізації / хвороби		
	1-й / 1–2-й	4-й / 4–5-й	7-й / 7–8-й
Середньої тяжкості	17,45±2,39*	24,18±2,49*	22,15±1,47*
Тяжкі	19,84±2,85*	26,23±1,61*	24,23±1,64*
Контроль	2,48±0,82		

В період ранньої реконвалесценції (7-й день госпіталізації; 7–8-й хвороби) в групах показники ФНП-а мали тенденцію до зниження, але залишалися підвищеними у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ).

При вивченні показників ІЛ-4 встановлено (табл. 3), що в перший день госпіталізації (1–2-й дні хвороби) існувала вірогідна різниця ( $p < 0,05$ ) показників у хворих із середньотяжкими та тяжкими формами захворювання. Причому, у перших середнє значення зазначеного показника було вищим. На 4-й день госпіталізації (4–5-й дні хвороби) у хворих із середньо тяжким перебігом хвороби показники ІЛ-4 в сироватці залишалися високими, в той час, як при тяжкому, відбувалося зниження зазначеного показника і він наближався до контролю ( $p > 0,05$ ). Схожий процес в групах хворих відбувався і в період ранньої реконвалесценції (7-й день госпіталізації; 7–8-й хвороби).

Таким чином, нами було встановлене підвищення вмісту в сироватці крові хворих на ТМ цитокінів ФНП-а, ІЛ-1b та ІЛ-4 протягом періодів розпалу та ранньої реконвалесценції.

Зростання показників ФНП-а та ІЛ-1b вже у гострому періоді свідчило про розвиток імунної відповіді Th 1-типу. Такий напрям імунного захисту призводить до активізації цитотоксичних Т-лімоцитів, які беруть участь у відповіді на локалізованих внутрішньоклітинно паразитів [8, 9]. Слід за-

значити, що підвищення вмісту ІЛ-1b та ФНП-а в період розпалу свідчить про формування активного протипаразитарного захисту, тому що саме ці цитокіни забезпечують активацію нейтрофілів, цитотоксичних лімфоцитів, НК-клітин, підвищують експресію рецепторів що опосередкують фагоцитоз, сприяють міграції імунокомпетентних клітин до вогнища запалення. Саме так проявляється яскраво виражена протипаразитарна активність цитокінів ФНП-а та ІЛ-1b [1, 2].

Таблиця 3

**Вміст цитокіну ІЛ-4 (пг/мл) в сироватці крові  
у хворих на тропічну малярію**

Перебіг/кратність захворювання	День госпіталізації/ хвороби		
	1-й / 1-2-й	4-й / 4-5-й	7-й / 7-8-й
Середньої тяжкості	4,35±0,57*	4,12±0,51*	3,11±0,42*
Тяжкі	3,44±0,21°	1,33±0,63°	1,31±0,47°
Контроль	0,83±0,21		

Можна припустити, що особливу роль у патогенезі формування тяжкості при ТМ відіграє ІЛ-1b. Його швидке підвищення (в 3 і більше рази) в перші дні хвороби знижувало тяжкість перебігу хвороби, в той час як у пацієнтів із тяжкими формами, зростання рівня ІЛ-1b в сироватці крові відбувалося значно повільніше.

Нами також було встановлене значне зростання в сироватці крові у хворих на середньотяжкі форми ТМ вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4 в періоди розпалу та ранньої реконвалесценції. Зростання зазначених показників вже у гострому періоді свідчило про розвиток імунної відповіді за Th 2-типом. Такий напрямок імунного захисту призводить до активізації гуморальної ланки імунітету, які беруть участь у відповіді на локалізованих позаклітинно паразитів [3]. Взагалі це свідчило про те, що поряд із клітинним, відбувається активізація і гуморального імунітету. При тяжких формах хвороби підвищена активність цитокіну ІЛ-4 спостерігалася тільки на ранній стадії хвороби, що скоріше за все має компенсаторний, ніж імунорегулятивний характер, що відображається на тяжкості перебігу хвороби.

**Висновки**

1. У хворих на тяжкі форми тропічної малярії розвиток імунної відповіді відбувається тільки Th 1-шляхом, тобто через клітинну ланку імунітету, про що свідчить зростання рівня ФНП-а та ІЛ-1b в сироватці крові.
2. При середньотяжких формах тропічної малярії, розвиток імунної відповіді відбувається через клітинну та гуморальну ланки імунітету, поряд з показниками ФНП-а та ІЛ-1b, в сироватці крові зростає рівень ІЛ-4.

3. Швидке підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові перші дні хвороби зменшує тяжкість хвороби, сприяє формуванню доброякісного перебігу.

### Література

1. Greenwood B. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication / B. Greenwood, D. Fidock, D. Kyle [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118. – P. 1266–1276.
2. Daneshvar C. Clinical and Laboratory Features of Human Plasmodium knowlesi Infection / C. Daneshvar, T. Davis, J. Cox-Singh [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2009. – Vol. 49. – P. 852–860.
3. Perlmann P. Malaria and the Immune System in Humans: Malaria Immunology / P. Perlmann, M. Troye-Blomberg // *Chem Immunol.* – 2002. – Vol. 80. – P. 229–242.
4. Махнев М.В. Особенности начала клинического течения малярии у военнослужащих, прибывших в тропики из немалярийных регионов / М.В. Махнев, А.В. Махнев // *Военно-медицинский журнал.* – 2004. – № 7. – С. 26–34.
5. Трихліб В.І. Тяжкий перебіг тропічної малярії / В.І. Трихліб, В.Ф. Сморгунова // *Інфекційні хвороби у клінічній та гематологічній практиці: Матеріали наук.-практ. конф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – С. 295–297.*
6. Шкурба А.В. Особенности течения тропической малярии, ее осложнений и их лечение / А.В. Шкурба, П.А. Овчаренко // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* – 2010. – № 5–6. – С. 15–20.
7. Ходжаева Н.М. Цитокиновый профиль при малярии у детей / Н.М. Ходжаева, Н.Ф. Файзулов, А.К. Токмалаев // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* – 2008. – № 4. – С. 22–26.
8. Prakash D. Clusters of cytokines determine malaria severity in Plasmodium falciparum-infected patients from endemic areas of Central India / D. Prakash, C. Fesel, R. Jain [et al.] // *J Infect Dis.* – 2006. – Vol. 194(2). – P. 198–207.
9. Schofield L. Immunological processes in malaria pathogenesis / L. Schofield, G. Grau // *Nature Reviews Immunology* – 2005. – Vol. 5. – P. 722–735.

### ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИЕЙ

В.В. Кондратюк, А.К. Полукчи, В.И. Трихлеб

**Резюме.** Показана роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли – альфа, интерлейкинов 1 $\beta$  и 4 в патогенезе тропической малярии. Установлено, что при тяжелых формах тропической малярии наблюдается Th 1-тип иммунного ответа, т.е. активизация клеточного звена иммунитета. При среднетяжелых формах, кроме клеточного звена, активировалась и гуморальное звено иммунитета. Выявлена прямая зависимость тяжести течения болезни от уровня показателей ИЛ-1 $\beta$ .

**Ключевые слова:** тропическая малярия, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины.

### CHANGES IN CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH FALCIPARUM MALARIA

V.V. Kondratuk, O.K. Polukchi, V.I. Trihleb

**Summary.** Shows the role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines tumor necrosis factor – alpha, interleukin 1 $\beta$  and 4 in the pathogenesis of *p. falciparum* malaria. It is established, that in the worst forms of *p. falciparum* malaria is observed Th 1-a type of

immune response, i.e. the activation of the cellular link of immunity. In moderate forms, in addition to the cellular level, is activated and humoral link of immunity, the direct dependence of the severity of a disease on the level of indicators of IL-1b.

**Key words:** tropical malaria, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines.

УДК 616.9:616.34-036.11-058.86

## ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ СТАФИЛОКОККОВОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

**Е.В. Крылова, Н.В. Ляховская, Т.И. Дмитраченко**

**Резюме.** Целью исследования явился анализ клинических особенностей ОКИ стафилококковой этиологии у детей раннего возраста и оценка эффективности различных антибактериальных препаратов с учетом резистентности *S. aureus* к антибиотикам. Проведенный анализ показал, что стафилококковая инфекция у детей до 1 года достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) по сравнению с детьми от 1 года до 3 лет протекает с явлениями колита ( $85,71 \pm 2,55\%$  vs  $44,00 \pm 3,70\%$ ), при этом в 35,3–69,23% случаев диарея у данной группы пациентов продолжается более 6 дней, что приводит к необходимости применения антибактериальной терапии. Среди клинических изолятов *S. aureus*, выделенных у детей первого года жизни, чувствительность к ко-тримоксазолу составляет 75%, фторхинолонам – 87,5% и нитрофурантоину – 75%, при этом чувствительность к другим антибактериальным препаратам не превышает 33%. Доля MRSA достигает 75%. У детей первого года жизни, больных ОКИ стафилококковой этиологии, выбор антибактериальной терапии должен определяться чувствительностью выделенного возбудителя, при необходимости экстренного назначения в качестве стартовой терапии могут быть рекомендованы нифуроксазид и ко-тримоксазол.

**Ключевые слова:** диарея, *S. aureus*, MRSA, ко-тримоксазол, нифуроксазид.

Несмотря на неуклонное снижение заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в Республике Беларусь, показатели заболеваемости у детей остаются традиционно высокими. На фоне почти полного исчезновения шигеллеза (показатель заболеваемости менее 3 случаев на 100 тыс. населения) в последние годы произошло существенное изменение этиологической структуры ОКИ. Удельный вес кишечных инфекций стафилококковой этиологии у детей составляет от 3,4% до 11,4%. При этом, доля детей первого полугодия жизни в возрастной структуре ОКИ, вызванных стафилококком достигает 65%, второго полугодия – 20%, детей старше 1 года – 15% [1]. Как известно, *S. aureus* является одним из ведущих возбудителей не только внебольничных, но и нозокомиальных инфекций. По данным Национальной системы по контролю за нозокомиальными инфек-