

ПРОЗАПАЛЬНІ Й ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЦИТОКИНИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

ПРОЗАПАЛЬНІ Й ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЦИТОКИНИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ – Досліджено цитокіновий профіль сироватки крові 30 хворих на ГРВІ за допомогою ІФА. У гострому періоді хвороби встановлено зростання вмісту прозапальних інтерлейкінів (IL-2, IL-6, TNF- α) і зниження протизапального IL-4. В період ранньої реконвалесценції відзначено тенденцію до нормалізації досліджуваних показників.

ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ РЕСПІРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ – Изучен цитокіновий профіль сыворотки крови 30 больных ОРВИ с помощью ИФА. В остром периоде болезни установлено повышение содержания провоспалительных интерлейкинов (IL-2, IL-6, TNF- α) и снижение противовоспалительного IL-4. В период ранней реконвалесценции отмечена тенденция к нормализации изучаемых показателей.

PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE CERUM OF PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS – There was studied the cytokine profile in 30 patients with acute respiratory viral infection by using ELISA. In the acute phase of the disease was increase the content of pro-inflammatory interleukins (IL-2, IL-6, TNF- α) and decreased anti-inflammatory IL-4. During early reconvalescence was marked recovery of the studied parameters but without achieving standards.

Ключові слова: ГРВІ, інтерлейкіни, IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4.

Ключевые слова: ОРВИ, интерлейкины, IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4.

Key words: ARVI, interleukins, IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4.

ВСТУП Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) належать до найбільш поширених інфекційних хвороб людини; близько 30–50 % населення щонайменше один раз на рік хворіє на одну з цих інфекцій [1, 2].

Система цитокінів – універсальна поліморфна регуляторна мережа медіаторів, що контролює процеси проліферації, диференціювання, апоптозу та функціональної активності клітинних елементів у кровотворній, імунній та інших системах організму [1]. Інтерлейкіни поділяють на прозапальні, до яких належать IL-1 α , -1 β , -2, -6, -8, -11, TNF- α і протизапальні, представниками яких є IL-4, -10, -13 [3–5].

Досліджень, присвячених з'ясуванню ролі цитокінів у хворих на грип та інші ГРВІ, в доступній нам літературі мало. У пацієнтів з грипом і ГРВІ встановлено тенденцію до підвищення TNF- α , IL-2 у сироватці крові в гострому періоді захворювання [6].

Метою роботи стало дослідити вміст про- і проти-запальних цитокінів у крові хворих на ГРВІ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Спостерігали 30 хворих на ГРВІ. Чоловіків було 60 %, жінок – 40 %. За ступенем тяжкості пацієнтів поділили таким чином: тяжкий перебіг хвороби був у 16 (53,3 %), середньотяжкий – у 14 (46,7 %). Перебіг ГРВІ ускладнився пневмонією у 4 (13,3 %) осіб. За віком хворих поділили так: до 20 років – 9 (30,0 %) осіб, 21–40 – 13 (43,3 %), 41 рік і більше – 8 (26,7 %). Більшість пацієнтів була госпіталізована з 1-го до 4-го дня хвороби, 8 – після 5-ї доби.

Контролем слугували 15 здорових осіб, які за віком і статтю суттєво не відрізнялися.

Етіологічне розшифрування діагнозу ГРВІ проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на віруси респіраторної групи (апарат Rotor-Gene 6000, тест-системи фірми “АмпліСенс”, Росія).

Цитокіни різних класів (IL-2, -4, -6, TNF- α) у сироватці крові визначали методом ІФА (тест-системи “Вектор-Бест”, Новосибірськ, Росія). Дослідження здійснювали в динаміці, першу сироватку забирали у день госпіталізації, другу – через 7–10 днів. Обстеження проводили в міжкафедральній науковій клінічній лабораторії та лабораторії досліджень інфекційних хвороб ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Отримані дані опрацьовані методом варіаційної статистики (середнє квадратичне відхилення і непараметричний метод Уїл-коксона–Манна–Уїтні).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При комплексному обстеженні 30 хворих на ГРВІ методом ПЛР виявлено такий спектр збудників: RS-вірус – у 14 (46,7 %), метапневмовірус – в 12 (40,0 %), вірус парагрипу – 1–4 – у 26 (86,7 %), коронавірус – в 15 (50,0 %), риновірус – у 5 (16,7 %), вірус грипу А/Н1N1sw – в 10 (33,3 %), грипу В – у 6 (20,6 %). У 22 (73,3 %) осіб виявлено різні поєднання збудників, по 2–8 одночасно.

Суттєвої різниці між показниками усіх досліджуваних цитокінів і видом вірусів встановити не вдалося, проте рівень цитокінів залежав від кількості знайдених видів збудників. Найвищі рівні прозапальних IL-2, IL-6, TNF- α і найнижчі – протизапального IL-4 визначено в осіб з поєднанням вірусів у кількості 5 і більше порівняно з моноінфекцією.

Відмічено відмінності значень показників про- і протизапального IL-4 залежно від віку та статі пацієнтів. Найвищі концентрації всіх досліджуваних інтерлейкінів спостерігали в осіб віком до 20 років. У жінок всіх вікових груп рівень IL-2 в гострому періоді хвороби був вищим, ніж у чоловіків – (39,7 \pm 4,1) проти (25,1 \pm 2,7) пг/мл, $p < 0,01$, IL-6 склав відповідно (29,2 \pm 3,1) та (20,7 \pm 2,9) пг/мл, $p < 0,05$. Суттєвої відмінності значень IL-4 і TNF- α не було.

Аналіз отриманих даних показав, що в гострий період захворювання у сироватці крові пацієнтів відбулося підвищення рівнів усіх прозапальних цитокінів ($p < 0,001$), а саме: IL-2 – у 8, IL-6 – у 39, TNF- α – у 9 разів щодо здорових. Вміст протизапального IL-4 знизився в 1,6 раза ($p < 0,001$).

У всіх хворих концентрація прозапальних IL у період ранньої реконвалесценції знижувалась ($p < 0,001$), але залишалась на високому рівні, не досягаючи показників здорових осіб (табл. 1). Разом з тим, рівень

Таблиця 1. Концентрація IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4 у сироватці крові хворих на ГРВІ (M \pm m)

Показник, пг/мл	Хворі		Здорові особи (n=15)
	при госпіталізації (n=30)	через 7–10 днів (n=30)	
IL-2	34,39 \pm 3,62*	8,51 \pm 0,77*,**	4,18 \pm 0,15
IL-6	26,83 \pm 2,58*	2,95 \pm 0,43*,**	0,68 \pm 0,05
TNF- α	27,10 \pm 2,13*	4,62 \pm 0,31*,**	2,95 \pm 0,02
IL-4	1,30 \pm 0,13*	3,46 \pm 0,26*,**	2,17 \pm 0,05

Примітки: 1) * – достовірна різниця ($p < 0,01 - 0,001$) показників порівняно з практично здоровими особами;
2) ** – між показниками при госпіталізації і у ранню реконвалесценцію.

протизапального IL-4 достовірно підвищився – у 2,6 раза щодо вихідного рівня; відновлення відбулось навіть з перевищенням в 1,5 раза показника здорових осіб – до (3,40 \pm 0,25) пг/мл ($p < 0,001$), що свідчить про зниження активності запального процесу і високий рівень активації протизапальних механізмів імунного захисту в реконвалесценції [7].

Встановлено залежність між рівнем досліджуваних показників і тяжкістю захворювання (табл. 2).

У гострому періоді ГРВІ рівень прозапальних цитокінів зростає залежно від тяжкості захворювання і був достовірно вищим при тяжкому перебігу. Показники вказаних цитокінів у періоді реконвалесценції не залежали від тяжкості й не відрізнялись між собою, за винятком IL-2, відновлення якого при тяжкому перебігу недуги було більш сповільненим. Зміни вмісту IL-4 від тяжкості захворювання не залежали.

Концентрація прозапальних IL-2, IL-6, TNF- α і протизапального IL-4 у хворих на грип та інші ГРВІ, уск-

ладнені пневмонією, не відрізнялась від такої у хворих з неускладненим перебігом недуги.

Отже, у хворих на ГРВІ в гострий період захворювання продукція прозапальних цитокінів збільшується, а протизапальних – пригнічена. Більше вираження змін характерне прозапальному IL-2, що свідчить про інтенсивність запальних та імунних процесів, які супроводжують розвиток захворювання різного ступеня тяжкості, що можна вважати адекватною відповіддю організму. В процесі одужання синтез IL-2, IL-6, TNF- α зменшується паралельно з регресією клінічних симптомів, хоча і залишається підвищеним, що свідчить про незавершеність запального процесу. Рівень протизапального IL-4 у динаміці захворювання також проявляє тенденцію до нормалізації, тобто збільшується, особливо при тяжкому перебігу недуги, що може свідчити про структурну перебудову імунної відповіді в бік протизапальної спрямованості й про корекцію імунотропної реакції організму через систему цитокінів [7, 8].

Таблиця 2. Рівень цитокінів у хворих на ГРВІ залежно від тяжкості захворювання (M \pm m)

Показник (пг/мл)	Здорові особи (n=15)	Перебіг середньої тяжкості (n=14)		Тяжкий перебіг (n=16)	
		до лікування	через 7-10 днів	до лікування	через 7-10 днів
		1	2	3	4
IL-2	4,18 \pm 0,15	18,45 \pm 1,87 $p_{1-2} < 0,001$	6,65 \pm 0,71 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	48,34 \pm 4,15 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	10,15 \pm 1,18 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,001$
IL-6	0,68 \pm 0,05	14,24 \pm 0,71 $p_{1-2} < 0,001$	3,77 \pm 0,76 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	37,84 \pm 2,52 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	2,23 \pm 0,41 $p_{1-5} > 0,05$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$
TNF- α	2,95 \pm 0,02	15,94 \pm 0,97 $p_{1-2} < 0,001$	5,00 \pm 0,56 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	36,92 \pm 1,44 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	4,29 \pm 0,31 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$
IL-4	2,17 \pm 0,05	1,44 \pm 0,202 $p_{1-2} < 0,001$	3,58 \pm 0,34 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$	1,18 \pm 0,15 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} > 0,05$	3,34 \pm 0,40 $p_{1-5} < 0,01$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$

ВИСНОВКИ У гострому періоді ГРВІ встановлено підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові IL-2, IL-6, TNF- α – відповідно у 8, 39 і 9 разів щодо норми ($p < 0,001$), вміст яких зростає залежно від тяжкості захворювання і кількості видів збудників у поєднанні. В ранній реконвалесценції відзначено їх зниження ($p < 0,01 - 0,001$), однак нормалізації не наставало. Показники протизапального IL-4 в гострому періоді знижені в 1,6 раза щодо норми ($p < 0,01$). Пригнічення було більш виражене під впливом комбі-

нації вірусів. У ранній реконвалесценції збільшення концентрації цитокіну відбулось навіть з перевищенням в 1,5 раза показника здорових осіб.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гострі респіраторні вірусні інфекції / [М. А. Андрейчин, В. П. Малий, Л. Я. Ковальчук та ін.]. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – 304 с.
2. Возианова Ж. И. Дифференциальная диагностика респираторных инфекций / Ж. И. Возианова, Н. М. Ковалева // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 11–15.

3. Маркелова Е. В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Е. В. Маркелова, А. В. Костюшко, В. Е. Красников // Тихоокеанский мед. журн. – 2008. – № 3. – С. 24–29.
4. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–17.
5. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26–34.
6. Могиленець О. І. Вміст α -інтерферону та інтерлейкіну-2 в сироватці крові хворих на грип та гострі респіраторні захворювання / О. І. Могиленець, Г. О. Соломенник // Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і спеціалістів (Харків, 20 жовтня 2006 р.). – Харків, 2006. – С. 68.
7. Armstrong L. Christie Increased expression of functionally active membrane-associated Tumor Necrosis Factor in Acute Respiratory Distress Syndrome / L. Armstrong, D. R. Thickett, S. J. Christie // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2000. – Vol. 1, № 22. – P. 68–74.
8. Rakhmankulova Z. Cytokine profile in newborn children with intrauterine infections / Z. Rakhmankulova // Medical and Health Sci. J. – 2010. – Vol. 2. – P. 22–26.

Отримано 28.01.14