

## ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОНЗИЛІТ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФОРМИ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МЕТОДУ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

*Каф. оториноларингології Харків. нац. мед. ун-ту*

Мукозальна імунна система (MALT, від англ. - mucosa associated lymphoid tissue) є першою лінією оборони організму проти чужорідних антигенів. До складу MALT входять мигдалики й аденоїди, які отримали назву «асоційованої з носом лімфоїдної тканини» (NALT, або nose associated lymphoid tissue) [9, 12-15]. Залучення до процесу запалення різних систем сприяє формуванню складних механізмів регуляції імунної реактивності як на місцевому рівні, так і цілого організму [8, 9]. Під впливом несприятливих факторів зовнішнього і внутрішнього середовища знижується опірність організму, наростають вірулентність і патогенність мікрофлори в лакунах мигдаликів, що веде до виникнення ангіни. При несвоечасному лікуванні гостре запалення переходить в хронічну форму. В деяких випадках хронічний тонзиліт починається без попередніх ангін – виникненню його сприяє аутоінфікування з хронічних осередків інфекції (каріозні зуби, хронічне запалення в області носа і навколоносових пазух та ін.) [5, 9]. Розвиток патологічних змін завжди супроводжується зниженням реактивності організму, мікробної сенсibiliзацією, розвитком алергічних станів та ін. Це призводить до інших розладів в організмі [1, 5-7, 9, 11]. Виходячи з вищевказаного, за рівнем показників імунної системи можна судити про стан захисту організму, що дозволяє зрозуміти не тільки механізми розвитку захворювань, а й визначати ефективність проведеного лікування.

На цей час у практиці отоларингологів для лікування хворих на хронічний тонзиліт все частіше використовується високоенергетичний лазер. За даними літератури,

при хронічному компенсованому тонзиліті застосування зазначеного фізичного чинника покращує дренажну функцію мигдаликів [2, 3, 10], а операція та післяопераційний період при тотальному видаленні мигдаликів (декомпенсовані тонзиліти) за допомогою лазера мають значно легший перебіг без ускладнень, меншу тривалість, ніж при звичайній тонзилектомії [3]. Тобто результати лікування хворих на хронічний тонзиліт за допомогою хірургічного лазера дозволяють припустити, що цей метод лікування не тільки покращує дренажну функцію піднебінних мигдаликів, а й чинить позитивну дію на інші патологічні ланки захворювання.

Однак у доступній нам літературі відсутня порівняльна оцінка цього немедикаментозного засобу з іншими найбільш поширеними методами лікування, недостатньо вивчена імунна відповідь у пацієнтів та не запропоновано органозберігаючі методи лазерного впливу при хронічних тонзилітах. Тому дослідження імунної відповіді у хворих на хронічний тонзиліт в залежності від форми захворювання та методу патогенетичної терапії створює передумови для більш коректного втручання з лікувальною метою.

**Метою дослідження** стало вивчення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів в сироватці крові і слині у хворих на хронічний тонзиліт до та після лікування з використанням різних методів патогенетичної терапії.

**Об'єкт і методи дослідження**  
Об'єктом дослідження були пацієнти (121 особа) з хронічним тонзилітом. Формування клінічних груп відбувалось за наступними критеріями:

Група 1-а. Хворі на хронічний компенсований тонзиліт (ХКТ):

1-а) 30 пацієнтів, у яких було проведено точковий лазерний вплив на мигдалики;

1-б) 30 обстежуваних, котрі отримували консервативне лікування.

Група 2-а. Хворі на хронічний декомпенсований тонзиліт (ХДТ):

2-а) 16 осіб, у яких була виконана лазерна тонзилотомія з подальшою імуномодуляцією за допомогою препарату на основі бактеріальних лізатів «Ісміжан»;

2-б) 15 пацієнтів, у котрих проведена тільки лазерна тонзилотомія;

2-в) 30 обстежуваних, у яких здійснена класична тонзилектомія.

Контрольну групу складала 17 практично здорових осіб, які не мали хронічної патології верхніх дихальних шляхів в анамнезі та не отримували будь-якої медикаментозної терапії за 1 міс до обстеження.

Лікування лазером проводилось за допомогою ІК- та К-лазерного хірургічного імпульсно-періодичного напівпровідникового апарата «ЛАЗЕРМЕД-10-01» з потужністю 10 Вт.

Показники імунітету досліджувались до лікування, після лікування та через 1 міс спостережень.

Концентрація інтерлейкіну-1бета (IL-1 $\beta$ ), інтерлейкіну-10 (IL-10) та інтерферону-гамма (IFN- $\gamma$ ) визначалась за допомогою відповідних імуноферментних тест-систем виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (Росія), згідно з інструкціями виробника, та шляхом вимірювання оптичної щільності проб на планшетному фотометрі Bio-Tek ELx800 (США).

Статистична обробка даних здійснювалась у відповідності до правил рядової та альтернативної варіаційної статистики [4]. Результати оброблялись за допомогою персонального комп'ютера із застосуванням комп'ютерних програм Statistika-8, Microsoft Office Excel 2003.

### **Результати досліджень та їх обговорення**

Поверхня слизової оболонки є вхідними воротами для більшості патогенних вірусів і бактерій. При запальних процесах лімфоїдна тканина кільця Вальдейера-Пирогова може впливати на продукцію цитокінів, тому нами було проведено дослідження зазначених біологічно активних речовин не тільки в сироватці крові, а й у слині хворих на хронічний тонзиліт, які були розподілені на дві основні групи: 1-а – з компенсованою, 2-а – з декомпенсованою його формою (табл. 1).

Таблиця 1

Цитокіновий профіль у хворих на хронічний тонзиліт до лікування

Досліджувані цитокіни, (пг/мл)		Рівень цитокінів у обстежуваних осіб (M $\pm$ m)		
		1-а група	2-а група	контрольна група
Сироватка	IL-1 $\beta$	2,14 $\pm$ 0,27*	3,66 $\pm$ 0,18*	1,63 $\pm$ 0,32
	IL-10	6,62 $\pm$ 0,31*	9,71 $\pm$ 0,22*	5,36 $\pm$ 0,11
	IFN- $\gamma$	29,31 $\pm$ 2,12*	41,91 $\pm$ 3,18*	22,83 $\pm$ 1,96
Слина	IL-1 $\beta$	3,64 $\pm$ 0,32*	4,88 $\pm$ 0,21*	2,27 $\pm$ 0,57
	IL-10	0,89 $\pm$ 0,13*	0,61 $\pm$ 0,11*	1,32 $\pm$ 0,21
	IFN- $\gamma$	12,43 $\pm$ 0,96*	8,36 $\pm$ 0,89*	18,19 $\pm$ 1,19

Примітки: \* – різниця достовірна між показниками у хворих і в контролі (p<0,05).

Визначення цитокінового профілю у хворих двох основних груп виявило достовірні відмінності показників, порівняно з групою умовно здорових донорів. При дос-

лідженні сироватки крові у хворих обох груп відмічено підвищення вмісту IFN- $\gamma$ , в середньому, у 1,28-1,84 рази (p<0,05). Рівень IFN- $\gamma$  в слині, навпаки, знижувався

порівняно з показниками контрольної групи, в середньому, у 1,4-2,2 рази ( $p < 0,05$ ). Можливо, це пов'язано із зниженням відповіді клітинної ланки місцевого імунітету при переході запального процесу у хронічний.

Згідно з отриманими результатами, рівень прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  як в сироватці крові, так і в слині був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим ніж в контрольній групі, в середньому у 1,3-2,25 рази. Це вказує на наявність змін проникності стінок капілярів та розвиток місцевого запального процесу, який в подальшому призводить до порушень помпового механізму мигдаликів.

Вміст протизапального цитокіну IL-10 в сироватці крові був вище, ніж в контрольній групі, в середньому, у 1,23-1,81 рази ( $p < 0,05$ ), тоді як в слині його рівень, навпаки, виявився нижчим, в середньому, у 1,48-2,16 рази ( $p < 0,05$ ). Завдяки потенційним імуносупресивним та протизапальним властивостям IL-10 може інгібувати антимікробну відповідь на початку запалення, проте захищає організм від гіперзапалення у тканинах та руйнівних процесів, викликаних імунними механізмами захисту від інфекції. Таким чином, низький рівень IL-10 в слині може свідчить про подальший несприятливий перебіг хвороби.

Визначено, що у хворих на хронічний декомпенсований тонзиліт в сироватці крові вміст досліджуваних цитокінів був у 1,4-1,7 рази вищим ( $p < 0,05$ ), ніж при компенсованій формі (рис. 1).

Що стосується рівня цитокінів у слині, то у пацієнтів з ХДТ показники IFN- $\gamma$  та протизапального IL-10 були нижчими, відповідно, у 1,48 та 1,46 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на ХКТ, тоді як показники прозапального IL-1 $\beta$ , навпаки, були вищими у 1,34 рази ( $p < 0,05$ ).

Порівняльний аналіз цитокінового профілю у сироватці крові та слині виявив діаметрально протилежні показники рівня IL-10 та IFN- $\gamma$ . З нашої точки зору, при хронічних тонзилітах виникає дисбаланс в імунологічній системі організму, можливо, за рахунок порушень в системі функціонування субпопуляцій Т-хелперів (Th<sub>1</sub> і Th<sub>2</sub> клітин), які призводять до виникнення анта-

гоністичних співвідношень про- та протизапальних цитокінів. Такі різнонаправлені зміни, можливо, пов'язані зі зниженням процесу міграції лімфоцитів у внутрішньоепітеліальні ходи внаслідок розладу помпового механізму мигдаликів.

Наступною ланкою досліджень стало вивчення цитокінового профілю у хворих після лікування та через 1 міс спостереження. Слід зазначити, що достовірних змін рівня цитокінів при обстеженні пацієнтів відразу після курсу лікування не визначено. Однак через 1 міс спостереження за станом хворих відмічено певну нормалізацію досліджуваних показників (табл. 2).

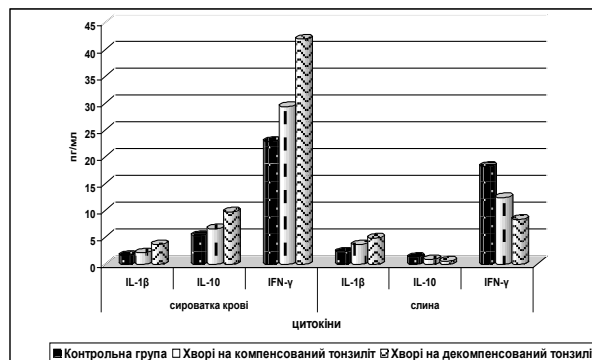


Рис. 1. Рівень цитокінів у хворих на хронічний тонзиліт.

Натомість, порівняння показників цитокінів у підгрупах обстежуваних визначило достовірну їх відміну. Так, в сироватці крові у хворих на хронічний компенсований тонзиліт, у яких було проведено точковий лазерний вплив на мигдалики, вміст всіх досліджуваних цитокінів був нижчим, в середньому, у 1,1 рази ( $p < 0,05$ ), порівняно з аналогічними показниками у пацієнтів, що отримували консервативне лікування (рис. 2).

У слині хворих на ХКТ рівні IL-1 $\beta$  та IFN- $\gamma$  практично наближались до таких в контрольній групі, а рівень IL-10 підвищувався. Однак у осіб, у яких проводилось консервативне лікування, показник IL-10 був, в середньому, у 1,39 рази вище ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів, у яких виконано точковий лазерний вплив на мигдалики, та у 1,34 рази ( $p < 0,05$ ) – порівняно з контрольною групою.

## Цитокиновий профіль у хворих на хронічний тонзиліт через 1 місяць після лікування

Досліджувані цитокіни		Рівень цитокінів у обстежуваних групах хворих (M±m)				
		1 а	1 б	2 а	2 б	2 в
сироватка	IL-1β	1,73±0,11*	1,91±0,12*	1,32±0,14**	1,83±0,12**	2,18±0,21**
	IL-10	5,68±0,12*	6,22±0,13*	5,27±0,11**	5,57±0,18**	6,18±0,16**
	IFN-γ	22,74±1,12*	26,76±1,24*	20,92±1,11**	24,99±1,78**	28,52±1,69**
слина	IL-1β	2,11±0,16*	2,48±0,13*	1,81±0,19**	2,72±0,26**	3,38±0,19**
	IL-10	1,28±0,14*	1,78±0,12*	1,14±0,11**	2,41±0,12**	3,36±0,17**
	IFN-γ	18,08±1,12*	16,21±0,89*	18,38±0,94**	15,63±1,17**	12,29±1,11**

Примітки: \* – різниця достовірна між показниками 1-ї групи (p<0,05); \*\* - різниця достовірна між показниками 2-ї групи (p<0,05).

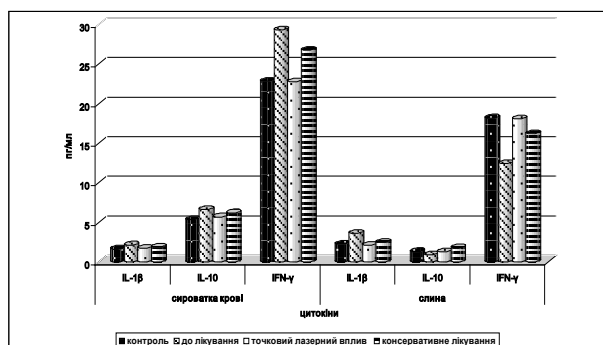


Рис. 2. Рівень цитокінів у хворих на хронічний компенсований тонзиліт після лікування.

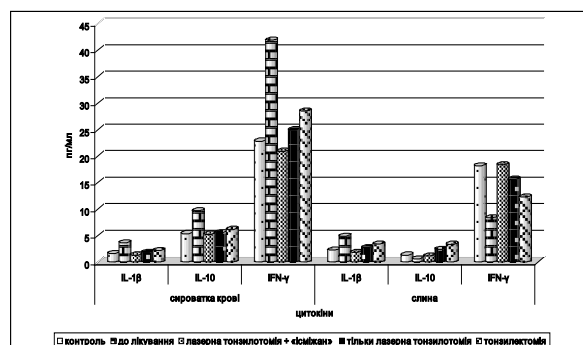


Рис. 3. Рівень цитокінів у хворих на хронічний декомпенсований тонзиліт після лікування.

Результати порівняння цитокинового профілю у хворих на хронічний декомпенсований тонзиліт через 1 місяць після проведеного лікування свідчать про більш ефективну терапію у обстежуваних, яким була призначена лазерна тонзилотомія з подальшою імуномодуляцією за допомогою препарату на основі бактеріальних лізатів «Ісміжан». В осіб зазначеної підгрупи у всіх досліджених нами рідинах рівень цитокінів наближався до відповідних показників у практично здорових осіб (рис. 3).

У пацієнтів з ХДТ, у яких була проведена тільки лазерна тонзилотомія, також відбувалась нормалізація досліджуваних показників, проте більш повільно. В слині у обстежуваних цієї підгрупи через 1 місяць після лікування відмічено різке збільшення IL-

10 – у 3,95 рази (p<0,01), порівняно з вихідними показниками. Таке зростання рівня IL-10 перевищувало й показники в контрольній групі у 1,8 рази (p<0,05). Показник IFN-γ, хоча й підвищився у 1,86 рази (p<0,05) порівняно з вихідними даними, однак не досягнув контрольних значень.

Рівень цитокінів у хворих на ХДТ, у яких виконувалась класична тонзилектомія, у порівнянні з іншими їх підгрупами, нормалізувався дуже повільно – жодний з показників не досяг рівня у практично здорових осіб.

Таким чином, за результатами досліджень визначено, що лікування хворих на хронічний тонзиліт із застосуванням високоенергетичного лазера сприяло більш активній нормалізації показників цитокинового

профілю, порівняно з результатами консервативної терапії та класичної тонзилектомії.

#### **Висновки:**

1. Визначено, що у хворих на ХТ в сироватці крові вміст IFN- $\gamma$  був у 1,28-1,84 рази ( $p < 0,05$ ) більшим, ніж в умовно здорових донорів. Рівень IFN- $\gamma$  в слині, навпаки, виявився нижчим, ніж в контрольній групі, у 1,4-2,2 рази ( $p < 0,05$ ).

2. Рівень прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  у пацієнтів з ХТ як в сироватці крові, так і у слині був у 1,3-2,25 рази ( $p < 0,05$ ) вище порівняно з показниками у практично здорових осіб.

3. Згідно з отриманими результатами, вміст IL-10 в сироватці крові у хворих на ХТ був вище у 1,23-1,81 рази ( $p < 0,05$ ), а в слині, навпаки, нижче у 1,48-2,16 рази ( $p < 0,05$ ), ніж в контрольній групі.

4. Вміст досліджуваних цитокінів у пацієнтів з хронічним декомпенсованим тонзилітом в сироватці крові був у 1,4-1,7 рази вищим ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих з компенсованою його формою.

5. Виявлено, що при хронічних тонзилітах відбувається порушення в системі функціонування Th<sub>1</sub> і Th<sub>2</sub> клітин, що призводить до виникнення антагоністичних

співвідношень про- та протизапальних цитокінів.

6. Показано, що після курсу лікування рівень цитокінів поступово нормалізувався.

7. Застосування високоенергетичного напівпровідникового лазера для лікування хворих на ХТ сприяло більш активній нормалізації показників цитокінового профілю, ніж після консервативної терапії та класичної тонзилектомії.

8. Додаткова стимуляція імунної системи бактеріальними лізатами при лікуванні з використанням лазера призводила до повного відновлення функціонування Th<sub>1</sub> і Th<sub>2</sub> клітин.

9. Отримані дані дають можливість рекомендувати застосування високоенергетичного напівпровідникового лазера в якості органозберігаючого методу лікування хворих на ХТ.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведені дослідження з визначення цитокінового профілю до та після запропонованого лікування надають можливість для більш коректного втручання з лікувальною метою та сприятимуть розробці нових органозберігаючих методів терапії при хронічному тонзиліті за допомогою лазерного впливу.

1. Маркова Х. В. Особливості цитокінового профілю в динаміці запального процесу верхніх дихальних шляхів різної нозології / Х. В. Маркова [та ін.] // *Анали Мечниковського Інституту*. – 2012. – № 4. – С. 154-157.
2. Аткиков В. Е. Микробиологические и иммунологические показатели у больных с хроническими гиперпластическими заболеваниями верхних дыхательных путей / В. Е. Аткиков [и др.] // *Анналы Мечниковского Института*. – 2012. – № 4. – С. 144-148.
3. Василькова Е. В. Некоторые аспекты терапии хронических заболеваний ЛОР-органов / Е. В. Василькова [и др.] // *Современные наукоемкие технологии*. – 2010. – № 10. – С. 42-44.
4. Гофман В. Р. Применение CO<sub>2</sub>-лазера при тонзиллэктомии у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом как альтернатива традиционным методам хирургического лечения / В. Р. Гофман, В. Б. Князьков // *Вестн. оториноларингологии*. – 2012. – № 3. – С. 47-49.
5. Передерий В. Г. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений

/ В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова, В. М. Земсков. К.: Здоров'я, 1995. – 211 с. – ISBN 5-311-00854-7.

6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с. – ISBN 966-7632-16-4.
7. Мальцева Г. С. Современные этиологические, патогенетические и клинические основы диагностики и лечения хронического тонзиллита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2008. – 24 с.
8. Напрасников С. Н. Интерлейкиновый профиль больных хроническим тонзиллитом / С. Н. Напрасников // *Укр. мед. альманах*. – 2004. – Т. 7, № 5. – С. 109-110.
9. Свистушкин В. М. Опыт применения хирургических лазеров в лечении больных с заболеваниями верхних дыхательных путей и уха / В. М. Свистушкин, Ю. М. Овчинников, Г. Н. Никифорова, [и др.] // *Вестн. оториноларингологии*. – 2009. – № 4. – С. 36-39.

10. Симбирцев А. С. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике / А. С. Симбирцев // Мед. академический журн. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 7-22.
11. Плужников М.С. Хронический тонзиллит: клиника и иммунологические аспекты / М.С. Плужников, Г.В. Лавренова, М.Я. Левин, П.Г. Назаров, К.А. Никитин. – СПб.: Диалог, 2010. – 224 с.
12. Zuercher A.W. Structural and functional differences between putative mucosal inductive sites of the rat / A.W Zuercher, J.J. Cebrá // Eur. J. Immunol. – 2002. – Vol. 32, № 11. – P. 3191-3196.
13. Zuercher A.W. Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses / A.W Zuercher, S.E. Coffin, M.C. Thurnheer [et al.] // J. Immunol. – 2002. – Vol. 168, № 4. – P. 1796-1803.
14. Wu H.Y. Nasal lymphoid tissue (NALT) as a mucosal immune inductive site / H.Y. Wu, H.H. Nguyen, M.W. Russell // Scand. J. Immunol. – 1997. – Vol. 46, № 5. – P. 506-513.

Надійшла до редакції 28.10.13.

© А.С. Журавльов, Ханс Мани, 2013

### ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ И МЕТОДА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

*Журавлев А.С., Ханс Мани (Харьков)*

*Резюме*

Исследован уровень про- и противовоспалительных цитокинов в слюне и сыворотке крови у больных хроническим тонзиллитом (ХТ). Установлено, что у этих пациентов в сыворотке крови содержание IFN- $\gamma$  в 1,28-1,84 раза ( $p < 0,05$ ) выше, а в слюне, наоборот, ниже в 1,4-2,2 раза ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе. Содержание IL-10 в сыворотке крови также выше в 1,23-1,81 раза ( $p < 0,05$ ), а в слюне – ниже в 1,48-2,16 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями у здоровых лиц. Выяснено, что у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом в сыворотке крови уровень исследуемых цитокинов в 1,4-1,7 раза выше ( $p < 0,05$ ), чем при компенсированной его форме. Показано, что через 1 мес после проведенного лечения уровень цитокинов постепенно нормализовался. Применение консервативной терапии не способствовало нормализации цитокинового профиля у больных хроническим тонзиллитом. Использование высокоэнергетического полупроводникового лазера вызывало более активную нормализацию показателей цитокинового профиля, чем консервативная терапия и классическая тонзилэктомия. Дополнительная стимуляция иммунной системы бактериальными лизатами (при применении лазера) приводила к полному восстановлению функционирования Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub> клеток иммунной системы.

**Ключевые слова:** хронический тонзиллит, цитокиновый профиль, лечение.

### CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS DEPENDING ON FORM AND METHOD OF PATHOGENETIC THERAPY

*Zhuravlev A.S., Manee Hans (Kharkov)*

*Summary*

The level of pro- and anti-inflammatory cytokines in the saliva and serum of patients with chronic tonsillitis (CT) were investigated. It was found that patients with CT in their serum, levels of IFN- $\gamma$  were 1,28-1,84 times ( $p < 0,05$ ) higher, in the saliva on the contrary were below, 1,4-2,2 times ( $p < 0,05$ ) as compared with the control group. The level of IL-10 in serum was also higher by 1,23-1,81 times ( $p < 0,05$ ) and in saliva – was below 1,48-2,16 times ( $p < 0,05$ ) compared to healthy individuals. It was found that in patients with chronic decompensated tonsillitis, in the serum levels of cytokines that were studied were 1,4-1,7 times higher ( $p < 0,05$ ) than in patients with compensated form. It was found that one month after the treatment cytokine levels gradually returned to normal. Conducting conservative treatment did not contribute to the normalization of the cytokine profile in patients with chronic tonsillitis. The use of high-energy semiconducting laser for treatment contributed to a more active normalization of cytokine profile, compared with conservative therapy and classical tonsillectomy. Additional stimulation of the immune system with bacterial lysates (for treatment with the laser) resulted in complete recovery of the functioning of Th<sub>1</sub> and Th<sub>2</sub> cells of the immune system.

**Keywords:** chronic tonsillitis, cytokine profile, treatment.