

*М.І. ГЕРАСИМЮК*

## **ЗМІНА СУБПОПУЛЯЦІЙНОГО СКЛАДУ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ТА ЇХ СПІВВІДНОШЕННЯ З ЕЛЕМЕНТАМИ ЦИТОКІНОВОГО СПЕКТРУ ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОНЗИЛІТ**

*Каф. оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії  
(зав. – проф. О.І. Яшан) ДВНЗ «Тернопільський державний медичний  
університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»  
(ректор – проф. М.М. Корда)*

За даними різних авторів, на хронічний тонзиліт (ХТ) страждає від 12,5 % до 22,1 % населення, що складає від 22 % до 40 % серед усієї хронічної ЛОР-патології [6, 7, 10]. Завдяки досягненням у вивченні імунної функції мигдаликів, тонзиллярна проблема в її клінічному аспекті змістилася у бік ошадливого ставлення до лімфоепітеліальних структур ротової і носової частин глотки, як особливих утворень системи імунітету, які називаються «пограничною лімфоїдною тканиною», пов'язаною з імунітетом слизових оболонок [4, 14]. Однак, не зважаючи на це, тонзилектомія продовжує залишатися однією з найпоширеніших методик, які застосовуються отоларингологами [15]. Незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених вивченню процесу трансформації мигдаликів з органу, що виконує корисні функції, в осередок інфекції, питання подальшої розробки оптимальних наборів діагностичних тестів для оцінки стану піднебінних мигдаликів з метою динамічного контролю за ефективністю консервативного лікування та визначення показань для хірургічного втручання продовжує залишатися відкритим [2, 3, 7].

**Мета дослідження** – провести аналіз змін субпопуляційного складу лімфоцитів до та після різних методів лікування хворих на ХТ у співставленні з характером співвідношення окремих показників цитокінового профілю.

### **Матеріали та методи дослідження**

Проведено обстеження та лікування 36 хворих на ХТ. З них 20 пацієнтам про-

дилось консервативне лікування, 16 – хірургічне. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб без ознак ЛОР-патології. Консервативне лікування проводилося протягом 9 днів пацієнтам, у яких був діагностований ХТ та мали місце такі клінічні прояви: наявність пробок у лакунах мигдаликів з їх пухкою поверхнею, стійка гіперемія та гіперплазія країв передніх дужок, їх спайки з мигдаликами, набряклість країв верхніх відділів піднебінних дужок, збільшення та болючість при пальпації регіонарних лімфатичних вузлів. При цьому комплекс заходів включав щоденне промивання лакун піднебінних мигдаликів розчином препарату фурасол, а також проведення фізіотерапевтичних процедур (тубус-кварц на ділянку зів та ультрафонофорез з гідрокортизоновою маззю на підщелепну ділянку). При приєднанні до вказаних ознак періодичної субфебрильної температури, загальної слабкості, нездужання, швидкої втомлюваності, зниженої працездатності, а також змін зі сторони інших органів і систем: періодичні болі в суглобах, функціональні зміни з боку серця, нирок, судинної системи, печінки було показано хірургічне лікування.

Визначення стану субпопуляційного складу лімфоцитів крові проводилось на проточному цитофлюориметрі «Coulter Epix XL» (USA). При цьому визначали динаміку змін відносної і абсолютної кількості різних субпопуляцій лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> і CD19<sup>+</sup>- клітин). Обстеження проводилось перед початком лікування і після завершення консерватив-

ної терапії, а також через 10 днів після хірургічного втручання. Повторне обстеження проводилось ще через 20 днів.

За останній час значна увага приділяється вивченню цитокинового профілю при різних захворюваннях, а особливо – дисбалансу цитокинів Th1 (гамма-інтерферон –  $IFN\gamma$ ) і Th2 (інтерлейкін-4 –  $IL-4$ ) лімфоцитів [8, 9, 12].  $IL-4$  в комплексі з  $IFN\gamma$  є ключовим фактором, що визначає характер імунних реакцій [5]. Рівень цитокинів ( $IFN\gamma$  та  $IL-4$ ) лімфоцитів визначався на імуноферментному аналізаторі «STATFAX 303/PLUS» та вираховувалось співвідношення їх концентрацій [1]. Кожну з груп обстежених пацієнтів було розподілено на 2 підгрупи: зі зниженням рівня співвідношення  $IFN\gamma/IL-4$  в процесі лікування і з його зростанням.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою прикладних комп'ютерних програм Statistica-5 та Excel for Windows з використанням параметричного (t-критерій Стьюдента) та непараметричного (U-критерій Манна-Уїтні) критеріїв статистичної обробки. За рівень вірогідності приймалися значення показника між групами (p), які дорівнювали або були меншими за 0,05.

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

Результати проведеного дослідження свідчать, що при ХТ відбувається зниження рівня окремих субпопуляцій лімфоцитів. Особливо це помітним було для відносних показників  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  і  $CD8^+$ -лімфоцитів, причому більш інтенсивне їх зниження відмічалось у хворих, яким було показане хірургічне втручання у порівнянні з пацієнтами, які підлягали консервативному лікуванню (табл. 1). Так, у хворих, яким було виконано тонзилектомію, до операції відносний рівень  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  і  $CD8^+$ -лімфоцитів був, відповідно, на 61,0 %; 58,0 % і 12,6 % достовірно нижчим, ніж у контролі. У хворих, які підлягали консервативному лікуванню, така різниця складала 53,3 %; 37,6 % і 8,3 %, причому для  $CD8^+$ -лімфоцитів різниця вже не була достовірною. Подібна динаміка спостерігалась і при обчисленні абсолютних показників  $CD3^+$  і  $CD4^+$ -

лімфоцитів. При цьому абсолютний рівень  $CD8^+$ -лімфоцитів залишався практично незмінним. Що стосується  $CD16^+$ -лімфоцитів, то хоча їх відносний рівень також до початку лікування був достовірно нижчим від контрольних цифр у пацієнтів обох обстежуваних груп, однак їх абсолютна кількість суттєво не відрізнялася від показників контрольної групи. Водночас рівень  $CD19^+$ -лімфоцитів мав тенденцію до підвищення його абсолютного значення лише у пацієнтів, яким у подальшому проводилось консервативне лікування.

Як хірургічне, так і консервативне лікування сприяли частковому відновленню як абсолютної, так і відносної кількості досліджуваних субпопуляцій лімфоцитів. Так, через 10 днів після операції відносні рівні  $CD3^+$  і  $CD4^+$ -лімфоцитів у прооперованих хворих хоча достовірно (на 53,5 % і 41,1 %, відповідно) продовжували бути нижчими від контрольних значень, водночас достовірно – на 19,2 % і 34,3 %, відповідно, перевищували доопераційний рівень. Щодо значень абсолютних рівнів  $CD3^+$  і  $CD4^+$ -лімфоцитів, то їх динаміка була аналогічною динаміці відносних показників. Рівень  $CD8^+$ -лімфоцитів суттєво не змінювався ані за відносними, ані за абсолютними показниками. Вихідний рівень  $CD16^+$ -лімфоцитів у прооперованих пацієнтів до втручання також на 15,2 % був достовірно нижчим від контрольних цифр. Після операції рівні  $CD16^+$  та  $CD19^+$ -лімфоцитів характеризувалися лише незначною тенденцією до зростання. При повторному обстеженні через 30 днів після хірургічного втручання попередньо виявлена динаміка рівнів показників субпопуляцій лімфоцитів зберігалась. Так, рівні  $CD3^+$  і  $CD4^+$ -лімфоцитів вже на 61,8 % та на 74,7 %, відповідно, перевищували доопераційні цифри, хоча водночас ще продовжували залишатися нижчими від контрольних значень, однак лише на 36,9 % і 26,7 %, відповідно. Аналогічною була і динаміка їх абсолютних показників. Рівень  $CD8^+$ -лімфоцитів залишався відносно стабільним. Відчутно зростав рівень  $CD19^+$ -лімфоцитів. Його відносна частка достовірно (на 17 %) перевищувала доопераційний рівень і була також на 10,0 % вищою від контрольних значень.

Таблиця 1  
 Особливості зміни рівнів субпопуляцій лімфоцитів та їх співвідношення до і після застосування різних методів лікування ХТ (M±m)

Групи та терміни обстеження	Відносні показники субпопуляцій лімфоцитів крові (%)					Абсолютні показники субпопуляцій лімфоцитів крові (M•10 <sup>9</sup> /л)				
	CD3+	CD4+	CD8+	CD16+	CD19+	CD3+	CD4+	CD8+	CD16+	CD19+
Контроль	50,77±2,32	28,99±2,83	10,25±1,06	15,12±0,98	18,22±1,99	0,59±0,05	0,34±0,05	0,12±0,02	0,18±0,02	0,21±0,03
<b>Хірургічне лікування</b>										
до лікування	19,81±2,33*	12,17±1,86*	8,96±0,79*	12,83±3,1*	17,13±2,09	0,27±0,04*	0,16±0,02*	0,12±0,01	0,17±0,05	0,23±0,04
через 10 днів після хірургічного лікування	23,61±2,5*#	17,06±2,37*#	8,64±0,72*	14,71±2,15	18,35±1,82	0,310,03*#	0,22±0,02*#	0,11±0,01	0,19±0,03	0,24±0,03
через 30 днів після хірургічного лікування	32,06±3,08*#	21,26±2,56*#	10,01±0,65	13,81±1,81*	20,05±1,55*#	0,45±0,03*#	0,30±0,03#	0,14±0,01*#	0,17±0,03	0,28±0,03*#
<b>Консервативне лікування</b>										
до лікування	23,7±1,78*	18,09±1,21*	9,4±0,94	13,99±1,47*	19,66±1,54	0,310,02*	0,19±0,02*	0,12±0,01	0,18±0,02	0,29±0,03*
через 10 днів від початку консервативного лікування	26,99±1,54*#	19,36±1,01*	9,54±0,53	14,08±1,13*	16,81±1,36*#	0,330,03*#	0,23±0,01*#	0,11±0,01	0,17±0,01	0,20±0,02#
через 30 днів від початку консервативного лікування	34,56±2,48*#	21,48±1,14*#	11,01±0,81	12,82±1,21*	20,06±1,45*	0,45±0,03*#	0,28±0,02*#	0,14±0,01*#	0,16±0,02*#	0,26±0,02*#

Примітки:

\* – достовірність відмінностей у порівнянні з контролем (P<0,05);

# – достовірність відмінностей у порівнянні з рівнем, зареєстрованим перед лікуванням (P<0,05).

Щодо рівнів CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів, то вони, навпаки, набували тенденції до зниження з наближенням до рівня, зареєстрованого перед хірургічним втручанням як за відносними, так і за абсолютними показниками.

У хворих, яким проводилось консервативне лікування, відразу після його завершення також відмічалось достовірне зростання – у порівнянні з вихідним рівнем – як відносного (на 11,8 %), так і абсолютного (на 6,5 %) значення показника CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів з одночасним достовірним зниженням відносного (на 14,5 %) та абсолютного (на 31,1 %) значення показника CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів. Рівні CD4<sup>+</sup> і CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів також набували тенденції до зростання, проте і надалі за відносними показниками залишалися достовірно нижчими (на 33,2 % і 6,9 %, відповідно) від контрольних цифр. При повторному обстеженні ще через 20 днів (30 днів від початку лікування) реєструвалося наростання рівнів всіх досліджуваних субпопуляцій лімфоцитів, окрім CD16<sup>+</sup>. Відносний рівень CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів зріс на 45,8 % у порівнянні з вихідними даними, водночас залишався на 31,9 % нижчим від контрольного показника; відносний рівень CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів зріс на 18,7 % у порівнянні з вихідними даними, залишаю-

чись на 25,9 % нижчим від контрольних цифр. Відносні рівні CD8<sup>+</sup> і CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів набували лише тенденції до зростання з незначним перевершенням як вихідного, так і контрольного показника (на 7,4 % і 10,1 %, відповідно). Щодо рівня CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів, то він, навпаки, набув тенденції до зниження. Їх відносний рівень став на 8,4 % нижчим від вихідного і на 25,3 % – від контрольного. Динаміка всіх рівнів абсолютних показників була аналогічною.

Отримані дані свідчать про те, що після хірургічного або консервативного лікування відбувається часткова нормалізація рівнів субпопуляцій лімфоцитів.

При аналізі рівнів IFN- $\gamma$  і IL-4 та їх співвідношення у хворих на ХТ було встановлено, що у групі пацієнтів, яким проводилося консервативне лікування переважали особи з підвищенням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 (14 із 20), а у групі, що підлягала хірургічному лікуванню, навпаки, переважали пацієнти з його зниженням (10 із 16). При цьому водночас у пацієнтів 1-ї підгрупи спостерігалось збільшення абсолютного рівня IL-4 і зниження абсолютного рівня IFN- $\gamma$ , а у пацієнтів 2-ї підгрупи, навпаки: збільшення абсолютного рівня IFN- $\gamma$  і зниження абсолютного рівня IL-4 (табл. 2).

Таблиця 2

Рівні IL4 і  $\gamma$ -інтерферону та їх співвідношення у хворих на ХТ до та після різних методів лікування

Групи	Показники					
	IL-4 (пг/мл)		IFN- $\gamma$ (пг/мл)		IFN- $\gamma$ / IL-4	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Контроль	1,62	-	16,81	-	10,38	-
З підвищенням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 після хірургічного лікування	2,21	1,98	16,64	30,1	7,53	15,20
Зі зниженням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 після хірургічного лікування	2,38	3,33	40,64	25,33	17,07	7,61
З підвищенням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 після консервативного лікування	2,92	1,57	21,5	24,5	7,36	15,60
Зі зниженням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 після консервативного лікування	1,28	2,93	26,58	27,24	20,76	9,30

Таблиця 3

Відносні рівні субпопуляцій лімфоцитів до і після різних методів лікування ХТ в залежності від динаміки  $\gamma$ /IL-4(M $\pm$ m)

Групи	До лікування (в %)					Після лікування (в %)				
	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup>
Контроль	50,77 $\pm$ 2,32	28,99 $\pm$ 2,83	10,25 $\pm$ 1,06	15,12 $\pm$ 0,98	18,22 $\pm$ 1,99	50,77 $\pm$ 2,32	28,99 $\pm$ 2,83	10,25 $\pm$ 1,06	15,12 $\pm$ 0,98	18,22 $\pm$ 1,99
З підвищенням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 після хірургічного лікування	20,73 $\pm$ 0,93*	12,23 $\pm$ 0,99*	8,9 $\pm$ 0,42*	15,25 $\pm$ 1,12	18,53 $\pm$ 1,33	24,95 $\pm$ 0,77*	16,95 $\pm$ 1,15*	8,83 $\pm$ 0,32*	16,47 $\pm$ 0,71*	19,1 $\pm$ 0,73
Зі зниженням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 після хірургічного лікування	19,25 $\pm$ 1,91*	12,13 $\pm$ 1,6*	9,0 $\pm$ 0,67*	11,38 $\pm$ 2,34*	16,29 $\pm$ 1,07	22,8 $\pm$ 2,15*	17,13 $\pm$ 2,1*	8,52 $\pm$ 0,65*	13,65 $\pm$ 1,9	17,9 $\pm$ 1,57
З підвищенням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 після консервативного лікування	23,15 $\pm$ 1,69*	17,3 $\pm$ 1,15*	8,93 $\pm$ 0,99	14,17 $\pm$ 1,66	20,15 $\pm$ 1,29	27,27 $\pm$ 1,33*	18,97 $\pm$ 0,84*	9,75 $\pm$ 0,25	13,28 $\pm$ 0,65	16,9 $\pm$ 1,13*
Зі зниженням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 після консервативного лікування	24,25 $\pm$ 0,69*	18,88 $\pm$ 0,48*	9,88 $\pm$ 0,2	13,82 $\pm$ 0,42*	19,17 $\pm$ 0,7	26,72 $\pm$ 0,72*	19,75 $\pm$ 0,46*	9,33 $\pm$ 0,49	14,88 $\pm$ 0,99	16,72 $\pm$ 0,79

Примітка: \* - достовірність відмінностей показника у порівнянні з контролем (P&lt;0,05).

Таблиця 4

Абсолютні рівні субпопуляцій лімфоцитів до і після різних методів лікування ХТ в залежності від динаміки  $\gamma$ /IL 4(M $\pm$ m)

Групи	До лікування (M $\cdot$ 10 <sup>9</sup> /л)					Після лікування (M $\cdot$ 10 <sup>9</sup> /л)				
	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup>
Контроль	0,59 $\pm$ 0,05	0,34 $\pm$ 0,05	0,12 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,03	0,59 $\pm$ 0,05	0,34 $\pm$ 0,05	0,12 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,03
З підвищенням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 після хірургічного лікування	0,30 $\pm$ 0,02*	0,18 $\pm$ 0,02*	0,13 $\pm$ 0,01	0,21 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,01	0,23 $\pm$ 0,01*	0,12 $\pm$ 0,01	0,22 $\pm$ 0,01	0,25 $\pm$ 0,02
Зі зниженням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 після хірургічного лікування	0,25 $\pm$ 0,02*	0,15 $\pm$ 0,01*	0,12 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,02	0,29 $\pm$ 0,01*	0,21 $\pm$ 0,02*	0,11 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,02	0,23 $\pm$ 0,02
З підвищенням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 після консервативного лікування	0,32 $\pm$ 0,02	0,24 $\pm$ 0,02*	0,13 $\pm$ 0,01	0,20 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,02	0,24 $\pm$ 0,01*	0,12 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,01	0,21 $\pm$ 0,02
Зі зниженням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 після консервативного лікування	0,30 $\pm$ 0,01*	0,23 $\pm$ 0,01*	0,12 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,01	0,23 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,01*	0,23 $\pm$ 0,01*	0,11 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,01	0,19 $\pm$ 0,01

Примітка: \* - достовірність відмінностей показника у порівнянні з контролем (P&lt;0,05).

При аналізі стану субпопуляційного складу лімфоцитів з диференціацією за виділеними за динамікою співвідношення  $IFN-\gamma/IL-4$  підгрупах, при збереженій загальній закономірності зміни рівнів  $CD3^+$  і  $CD4^+$ -лімфоцитів звертала на себе увагу дещо більша інтенсивність таких змін у хворих зі зниженим співвідношенням  $IFN-\gamma/IL-4$ , зокрема, за абсолютними показниками, при порівняно рівномірному їх зниженні за відносними показниками (табл. 3, 4). Подібні тенденції були характерними і для  $CD16^+$ -лімфоцитів. Рівень  $CD19^+$ -лімфоцитів при цьому за абсолютним показником мав схильність до підвищення. Рівень  $CD8^+$ -лімфоцитів залишався відносно стабільним.

Проведене лікування, як хірургічне, так і консервативне, сприяло позитивній динаміці усіх показників з наближенням їх як відносної, так і абсолютної кількості до рівня, що був зареєстрований у контрольній групі. Причому інтенсивніше покращення показників відбувалося у групі пацієнтів з підвищенням співвідношення  $IFN-\gamma/IL-4$ , зареєстрованим у процесі лікування.

Встановлена нами динаміка кількісних змін різних субпопуляцій лімфоцитів свідчить про суттєві зрушення в стані імунної системи у хворих на ХТ, що підтверджується низьким рівнем  $CD3^+$  і  $CD4^+$ -лімфоцитів у периферичній крові. Більш помітним таке зниження було у пацієнтів, які мали показання до хірургічного лікування.

Відносно високий рівень питомої частки  $CD19^+$ -лімфоцитів був більш характерним для пацієнтів з підвищенням співвідношення  $IFN-\gamma/IL-4$  в процесі лікування.

Щодо  $CD16^+$ -лімфоцитів, то вони, як відомо, використовуються переважно для ідентифікації клітин натуральних кілерів. Згідно з сучасними уявленнями, це клітини, які поряд з фагоцитозом, відносять до системи *innate immunity* – вродженого імунітету. Іншою важливою функцією  $CD16^+$ -клітин є участь у загальному каскаді синтезу цитокінів, що активують нових учасників імунного захисту [13]. Зниження відносного рівня  $CD16^+$ -лімфоцитів спостерігалось до лікування у пацієнтів з наступним зниженням співвідношення  $IFN-\gamma/IL-4$  в процесі лікування.

### **Висновки**

У обстежених хворих на хронічний тонзиліт виявлено зниження рівня субпопуляцій  $CD3^+$  і  $CD4^+$ -лімфоцитів.

Нижчий від контролю рівень  $CD16^+$ -лімфоцитів у хворих на хронічний тонзиліт більш притаманний особам з негативною динамікою співвідношення гамма-інтерферон/інтерлейкін-4 в процесі лікування.

Зміни кількісних показників цитокінів крові, а саме – співвідношення рівнів гамма-інтерферон/інтерлейкін-4 можуть бути додатковим інформативним критерієм при прогностичній оцінці перебігу захворювання після проведеного лікування.

### **Література**

1. Антонович Ж.В. Количественные критерии для оценки уровня контроля над бронхиальной астмой // Военная медицина. – 2010. – №1. – С.52-55.
2. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Динамика уровней интерлейкина 4 и  $IFN\gamma$  у детей на фоне одного курса иммунотерапии пыльцевыми аллергенами // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т.13, № 1. – С.94.
3. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф. Клиническая иммунология в отоларингологии: достижения и перспективы // Материалы 10-го съезда отоларингологов Украины. – Судак, 2010. – С. 85.
4. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф. Теоретические аспекты генеза и терапии хронического тонзиллита. – К.: Здоров'я, 1999. – 140 с.
5. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 2. – С. 77-79.
6. Андреев С.В., Чернявская М.С., Соколова И.П., Ковтуненко В.В. Комплексная терапия у больных до и после тонзиллэктомии // Журн. вуш-

- них, носових і горлових хвороб. – 2012. – № 5-с. – С. 5-6.
7. Мельников О.Ф., Заболотная Д.Д. Современные подходы к консервативной терапии хронического тонзиллита. – К.: ТОВ «Вістка», 2012. – 80 с.
  8. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В., Буева Ж.В., Редина Н.В., Шульга Р.А., Салазкина Т.А., Леонтьук Н.В. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у недоношенных новорождённых с ОРДС // Общая реаниматология. – 2009. – Т. V, №6. – С. 21-30.
  9. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И., Кішчук В.В. Роль імунодіагностики у підвищенні ефективності лікування хворих на хронічний тонзиліт // Буковинський. мед. вісн. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 115-118.
  10. Селезнев К.Г., Андреев П.В., Харьковский А.В. Перитонзиллярный абсцесс – нужна ли тонзилэктомия? // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2012. – № 5-с. – С. 131-132.
  11. Творко М.С., Климяк С.І., Ткачук Н.І. Основи імунології (теорія і практика). – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2009. – 297 с.
  12. Мельников О.Ф., Минина А.Ю., Борисенко О.Н., Тимченко М.Д. Цитокиновый спектр сыворотки крови у больных с акустической невриномой до и после лечения различными методами // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2013. – №2. – С. 36-38.
  13. Черний В.И., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // Внутренняя медицина. – 2007. – № 4 (4). – С. 16-28.
  14. Мельников О.Ф., Тимченко М.Д., Кривохатская Л.Д., Мурзина Э.А. Экспериментальное изучение влияния препарата Септолете плюс на факторы противовирусного иммунитета in vitro // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 1. – С. 62-65.
  15. Timms M.S., Temple R.H. Тонзилэктомия с кобляцией: двойное слепое исследование с контролем // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 2. – С. 43-46.

## References

1. Antonovych ZhV Quantitative criteria for assessing the control level over asthma. *Voennaya meditsina*. 2010;1:52-5. Russian.
2. Yemelina YuN, Vakhlova IV The dynamics of interleukin 4 and IFN $\gamma$  levels in children with one course of immunotherapy with pollen allergens. *Cytokines and inflammation*. 2014;13(1):94. Russian.
3. Zabolotnyi DI, Melnikov OF. Clinical immunology in otolaryngology: achievements and prospects. *Proceedings of the 10<sup>th</sup> congress of otolaryngologists of Ukraine*. Sudak, 2010: 85. Russian.
4. Zabolotnyi DI, Melnikov OF. Theoretical aspects of the genesis and treatment of chronic tonsillitis. *Kiev: Zdorov'ya*, 1999:140 p. Russian.
5. Ketlinskii SA The role of T-helper type 1 and 2 in the regulation of cellular and humoral immunity. *Immunology*. 2002;23(2):77-9. Russian.
6. Andreev SV, Cherniavskaia MS, Sokolova IP, Kovtunenkov VV Combined therapy in patients before and after tonsillectomy. *Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob*. 2012.;5-s:5-6. Russian.
7. Melnikov OF, Zabolotnaya DD Modern approaches to conservative therapy of chronic tonsillitis. *Kiev*, 2012:80 p. Russian.
8. Perepelitsa SA, Golubev AM, Moroz VV, Alekseeva SV, Bueva ZhV, Redina NV, Shulga RA, Salazkina TA, Leontyuk NV Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in preterm infants with ARDS. *General reanimatology*. 2009;V(6): 21-30. Russian.
9. Melnikov OF, Zabolotnyi DI, Kishchuk VV The role of immunodiagnosis in enhancing the effectiveness of treatment in patients with chronic tonsillitis. *Bukovinskiy medicinskiy visnik*. 2001; 5(2):115-8. Ukrainian.
10. Seleznev KG, Andreev PV, Kharkovskii AV Peritonsillar abscess – whether tonsillectomy is needed? *Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob*. 2012;5-c:131-2. Russian.
11. Tvorco MS, Klymniuk SI, Tkachuk NI Fundamentals of Immunology (theory and practice). *Ternopil: Ukrmedknyha*, 2009:297 p. Ukrainian.
12. Melnikov OF, Minina AYU, Borissenko ON, Tymchenko MD The blood serum cytokine spectrum in patients with acoustic neuroma before and after treatment by different methods. *Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob*. 2013;2:36-8. Russian.
13. Chernyi VI, Nesterenko AN Violations of immunity in critical conditions: diagnostic features. *Vnutrennyaya meditsina*. 2007;2(2). <http://www.mif-ua.com/archive/article/516>. Russian.
14. Melnikov OF, Tymchenko MD, Krivokhatskaya LD, Murzina EA Experimental study of the drug Septolete plus effect on the antiviral immunity factors in vitro. *Perinatologiya i pediatriya*. 2010;1: 62-5. Russian.
15. Timms MS, Temple RH Tonsillectomy with coblation: double-blind, controlled study. *Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob*. 2008;2:43-6. Russian.

Надійшла до редакції 28.10.16

© М.І. Герасимюк, 2017

## ИЗМЕНЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ И ИХ СООТНОШЕНИЕ С ЭЛЕМЕНТАМИ ЦИТОКИНОВОГО СПЕКТРА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

Герасимюк М.И. (Тернополь)

### А н н о т а ц и я

**Актуальность.** Несмотря на значительное количество публикаций по изучению процесса трансформации миндалин из органа, выполняющего полезные функции, в очаг инфекции, вопрос дальнейшей разработки оптимальных наборов диагностических тестов для оценки состояния небных миндалин с целью динамического контроля за эффективностью консервативного лечения и определения показаний для оперативного вмешательства продолжает оставаться открытым.

**Цель исследования** – провести анализ изменений субпопуляционного состава лимфоцитов до и после различных методов лечения хронического тонзиллита в сопоставлении с характером соотношения отдельных показателей цитокинового профиля.

**Материалы и методы исследования.** Обследование проведено у 36 больных хроническим тонзиллитом, 20 из которых проводилось консервативное лечение, 16 – хирургическое. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц. Определение субпопуляционного состава лимфоцитов крови выполнялось на проточном цитофлюориметре «Beckman Coulter Epix XL» (USA). Уровень цитокинов (гамма-интерферона – IFN $\gamma$  и интерлейкина-4 – IL-4) лимфоцитов определяли на иммуноферментном анализаторе «STAT FAX 303/PLUS», также вычислялось соотношение их концентраций. Каждая из обследованных групп пациентов была разделена на 2 подгруппы: со снижением уровня соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4 в процессе лечения и с его ростом.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что при хроническом тонзиллите происходит снижение уровня отдельных субпопуляций лимфоцитов, особенно – относительных показателей количества CD3 $^{+}$ -, CD4 $^{+}$ - и CD8 $^{+}$ -лимфоцитов, причем более интенсивное их снижение отмечалось у больных, которым было показано хирургическое вмешательство, по сравнению с пациентами, которые подлежали консервативному лечению. Относительный уровень CD16 $^{+}$ -лимфоцитов также до начала лечения был достоверно ниже контрольных цифр в обеих обследуемых группах, однако абсолютное их количество существенно не отличалась от показателей контрольной группы. В то же время уровень CD19 $^{+}$ -лимфоцитов имел тенденцию к повышению абсолютного значения только у пациентов, которым в дальнейшем проводилась консервативная терапия.

Исследование соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4 позволило установить, что среди пациентов, которым проводилось консервативное лечение, преобладали лица с повышением данного соотношения, а в группе, подлежащей хирургическому лечению, наоборот, преобладали пациенты с его снижением.

При анализе состояния субпопуляционного состава лимфоцитов с дифференциацией обследованных пациентов по динамике соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4, при сохраненной общей закономерности изменения уровней CD3 $^{+}$  и CD4 $^{+}$ -лимфоцитов, обращала на себя внимание несколько большая выраженность таких изменений у больных со сниженным соотношением IFN- $\gamma$ /IL-4. Похожие тенденции были характерны и для уровня CD16 $^{+}$ -лимфоцитов. Уровень CD19 $^{+}$ -лимфоцитов при этом по абсолютным показателям имел склонность к повышению, а уровень CD8 $^{+}$ -лимфоцитов оставался относительно стабильным.

Проводимое лечение, как хирургическое, так и консервативное, способствовало положительной динамике всех показателей с приближением их к контрольному уровню. Причем эффективнее восстановление показателей происходило в группе с повышением соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4 в процессе лечения.

**Выводы.** У обследованных больных хроническим тонзиллитом выявлено снижение уровня субпопуляций CD3 $^{+}$  и CD4 $^{+}$  лимфоцитов.

Более низкий по сравнению с контролем уровень CD16 $^{+}$ -лимфоцитов у больных хроническим тонзиллитом характерен для пациентов с отрицательной динамикой соотношения гамма-интерферон / интерлейкин-4.

Изменения количественных показателей цитокинов крови, а именно – соотношения уровней гамма-интерферон / интерлейкин-4 могут быть дополнительным информативным критерием при прогностической оценке течения заболевания после проведенного лечения.

**Ключевые слова:** хронический тонзиллит, субпопуляции лимфоцитов, цитокины.



**CHANGE OF SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD LYMPHOCYTES  
AND THEIR RELATIONSHIP WITH ELEMENTS OF THE CYTOKINE SPECTRA  
IN DIFFERENT TREATMENT METHODS OF PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS**

*Herasymyuk MI*

*Ternopil State Medical University, Department of Otorhinolaryngology, Ophthalmology and Neurosurgery  
e-mail: max\_herasymiuk@ukr.net*

*A b s t r a c t*

**Topicality:** Despite a large number of publications on the study of the process of transformation of tonsils from an organ that performs useful functions into the source of the infection, the issue of further development of optimal sets of diagnostic tests for assessing the condition of palatine tonsils in order to dynamically monitor the effectiveness of conservative treatment and determine the indications for surgical intervention remains open.

**The purpose** of the study is to analyze the changes in the subpopulative composition of lymphocytes before and after various methods of treatment of chronic tonsillitis in comparison with the character of the ratio of individual indicators of the cytokine profile.

**Materials and methods:** The survey was conducted in 36 patients with chronic tonsillitis, 20 cases of which were conservative and 16 patients were treated surgically. The control group consisted of 15 practically healthy persons. Determination of the subpopulative composition of blood lymphocytes was performed on a flow cytometric meter "BecmenCulterEpix XL" (USA). The level of cytokines (gamma-interferon-IFN $\gamma$  and interleukin-4-IL-4) lymphocytes was determined on the immune-enzyme analyzer STAT FAX 303 / PLUS, and also the correlation of their concentrations was calculated. Each of the examined groups of patients was divided into 2 subgroups: with a decrease in the ratio of IFN- $\gamma$  / IL-4 in the course of treatment and its growth.

**Results and discussion.** The obtained results indicate that in chronic tonsillitis there is a decrease in the level of individual subpopulations of lymphocytes. This was especially noticeable for relative CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> lymphocytes, with a more intense reduction in those who needed operative intervention as compared to patients who were subject to conservative treatment. The relative level of CD16<sup>+</sup> lymphocytes was also significantly lower in comparison to the control in the two groups before treatment, however, the absolute number was not significantly different from that of the control group. At the same time, the level of CD19<sup>+</sup> lymphocytes tended to increase the absolute value only in patients who subsequently performed conservative therapy.

The study of the IFN- $\gamma$ /IL-4 ratio revealed that in patients with conservative treatment were superior to those with an increase in this ratio, while in the group undergoing surgical treatment, the patients with a decrease in their prevalence were prevalent.

When analyzing the state of the subpopulation composition of lymphocytes with differentiation in the subgroups of IFN- $\gamma$ /IL-4 ratios, the moderate levels of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> lymphocytes remained at a slightly higher level in patients with a reduced IFN- $\gamma$ /IL-4. Similar trends were also characteristic for CD16<sup>+</sup> lymphocytes. CD19<sup>+</sup> lymphocytes at the same time, in absolute terms, had a tendency to increase. The level of CD8<sup>+</sup> lymphocytes remained relatively stable.

The performed treatment, both surgical and conservative, contributed to the positive dynamics of all indicators with the approaching them to the control level. Moreover, the recovery of the indicators was more effective in the group with an increase in the ratio of IFN- $\gamma$  / IL-4 in the treatment process.

**Conclusions:** For chronic tonsillitis is characteristic the decrease in the level of subpopulations of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> lymphocytes.

Lower the monitoring level of CD16<sup>+</sup> lymphocytes in patients with chronic tonsillitis is more common in patients with negative dynamics of the gamma-interferon / interleukin-4 ratio.

Changes in the quantitative indices of blood cytokines, namely, the ratio of gamma-interferon / interleukin-4 levels may be an additional informative criterion in the prognostic evaluation of the course of the disease after the treatment.

**Keywords:** chronic tonsillitis, subpopulations of lymphocytes, cytokines.