

С.М. Андрейчин, С.В. Лотоцька, В.М. Мерецький

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено результати дослідження рівня прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α) та протизапального (ІЛ-10) інтерлейкінів у хворих на ХОЗЛ при включенні в комплексну терапію захворювання ентеросорбентів «Ентеросгель» або «Карболайн». Отримані результати показали, що захворювання супроводжується змінами цитокінової системи, що проявлялось зростанням у сироватці крові про- і протизапальних цитокінів. Відзначено позитивний вплив ентеросорбції на фоні базисної терапії хворих на ХОЗЛ, про що свідчить зниження рівня як про-, так і протизапальних цитокінів. При проведенні порівняльного аналізу двох сорбентів встановлено більшу ефективність вуглецевого сорбенту.

Ключові слова: ХОЗЛ, карболайн, ентеросгель, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-10, фактор некрозу пухлин α .

Запалення – як місцеве в бронхіальному дереві, так і системне – відіграє ключову роль у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [1]. В останніх дослідженнях показано, що при даній патології підвищується рівень багатьох маркерів запалення (С-реактивного білка, фібриногену, лейкоцитів, прозапальних цитокінів [2]. Реалізація запальних реакцій здійснюється механізмами імунної системи і насамперед цитокінами. Медіатори запалення викликають бронхоконстрикцію, ексудацію плазми, гіперсекрецію слизу, активацію запальних клітин, сприяють розвитку фіброзу у слизовій оболонці, спричиняють гіперплазію і гіпертрофію моноцитів стінки бронхів, призводять до ангіогенезу, підвищують секрецію залоз підслизового шару і порушують іннервацію стінки дихальних шляхів [3]. Динаміка рівня цитокінів в бронхіолоальвеолярному лаважі і сироватці крові хворих є визначальним показником при оцінці ступеня активності запального процесу і критерієм ефективності проведеної терапії [4, 5].

Для нормалізації показників гомеостазу в організмі часто використовують консервативні методи детоксикаційної терапії, а саме ентеросорбцію (ЕС). Лікувальний

ефект сорбенту досягається за рахунок фізико-хімічних властивостей сорбуючої речовини, здатної зв'язувати і виводити з організму токсичні продукти. Відомо, що вибір сорбенту з тією чи іншою пористою структурою дозволяє впливати на вибірковість сорбції тих чи інших токсинів і зумовлювати їх терапевтичний ефект. Наприклад, мікропористі сорбенти, що мають дуже потужний адсорбційний потенціал, ефективні при гострих отруєннях, тоді як терапія ендотоксикозу, автоімунних захворювань повинна бути орієнтована на сорбенти з мезо- і макропористою структурою [6].

Зараз існує багато видів ентеросорбентів з різним механізмом впливу на організм. Значного поширення серед ентеросорбентів отримав кремнійорганічний препарат «Ентеросгель» (виробництва «ЗАТ ЕОФ «КРЕОМА-ФАРМ», Київ), що має ряд переваг порівняно з іншими сорбентами. Численні дослідження вказують на його високу ефективність, вибірковість адсорбції (зв'язує і виводить лише токсичні метаболіти та патогенну мікрофлору) і безпеку. Препарат має пористу глобулярну структуру (подібно до губки) з порами, розмір яких (в основному мезопори) дозволяє адсорбувати середньомолекулярні токсичні метаболіти з молекулярною масою 70-1000 Да [7, 8].

Багаторічне вивчення медико-біологічних механізмів дії ентеросорбентів дозволило прийти до висновку, що на особливу увагу заслуговують вуглецеві ентеросорбенти, насамперед, гранульовані, що складаються з вуглецевих волокон АУТ-М з питомою поверхнею пор близько 2000-2500 м²/г, а саме вуглецевий ентеросорбент ІV покоління «Карболайн» [9].

Метою дослідження було провести аналіз зміни рівня прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α) та протизапального (ІЛ-10) інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ при включенні в комплексну терапію захворювання кремнійорганічного ентеросорбента «Ентеросгель» або вуглецевого «Карболайн».

Пацієнти і методи

Відповідно до поставленої мети дослідження було обстежено 155 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення. Серед

них були 101 чоловік (65 %) і 54 жінки (35 %) віком від 29 до 84 років (у середньому (58,30±0,96) років).

Для встановлення діагнозу використовували рекомендації Адаптованої клінічної настанови «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2013), Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2013) [10, 11].

Обстежувані були розділені на 4 групи. I (контрольну) склали 20 здорових людей, зіставних за віком і статтю, II – 34 пацієнти (22 %) з бронхообструкцією легкого ступеня (GOLD 1), III – 64 пацієнти (41 %) з бронхообструкцією середнього ступеня (GOLD 2), IV – 57 хворих (37 %) з тяжкою бронхообструкцією (GOLD 3).

Пацієнтам проводилося диференційоване лікування.

51 хворий на ХОЗЛ одержував лише базисну терапію (БТ) згідно з наказом МОЗ України № 555 (11 осіб – II групи, 19 – III, 21 – IV).

52 особи (33,5 %) крім БТ додатково отримували протягом 10 днів перорально по 1 чайній ложці 3 рази на день за 2 год до або через 2 год після їди та медикаментозних засобів вуглецевий ентеросорбент IV покоління «Карболайн» у вигляді дрібних гранул (виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України) (12 осіб – II групи, 22 – III, 18 – IV).

52 пацієнти крім БТ додатково отримували також протягом 10 днів перорально по 1 столовій ложці 3 рази на день за 2 год до або через 2 год після приймання їжі та медикаментозних засобів кремнійорганічний ентеросорбент «Ентеросгель» у вигляді гелю (11 осіб – II групи, 23 – III, 18 – IV).

Рівень ІЛ-1β, ФНП-α та ІЛ-10 визначали імуноферментним методом із використанням комерційного набору реактивів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Оцінку достовірності відмінностей між групами проводили непараметричним методом за U-критерієм Уїлкоксона (Уїтні-Манна). Математично-статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням програми Statistica [12].

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз показників цитокінової системи у хворих на ХОЗЛ у період загострення дозволив зробити висновок про включення останньої в системну відповідь, що проявлялось зростанням у сироватці крові як про-, так і протизапальних цитокінів, причому спостерігалась пряма залежність від ступеня тяжкості. Вміст ІЛ-1β змінювався від (5,10±0,20) пг/мл у II групі до (19,42±0,89) – у III та (28,82±1,15) пг/мл – у IV групі хворих на ХОЗЛ. Концентрація ФНП-α мала аналогічну динаміку, тобто у хворих II

групи складала (7,34±0,32) пг/мл, в III – (12,30±0,52) пг/мл, а у пацієнтів IV – (21,64±1,10) пг/мл. Вміст ІЛ-10 зростав від (8,14±0,44) пг/мл у пацієнтів II групи до (15,40±1,88) пг/мл – III і (27,54±3,09) пг/мл – в IV (табл. 1).

При застосуванні БТ рівень ІЛ-1β в II групі зменшився в 1,8, в III – в 1,7, в IV – в 1,5 разу. Приєднання до БТ хворих на ХОЗЛ ентеросорбента «Ентеросгель» дозволило підвищити ефективність проведеного лікування, про що свідчило зменшення вмісту як про- (ІЛ-1β, ФНП-α), так і протизапальних цитокінів (ІЛ-10). Так, у хворих II групи рівень ІЛ-1β в сироватці крові зменшився в 2,6 разу, III і IV груп – у 2,3 разу. При включенні до БТ вуглецевого сорбенту IV покоління «Карболайн» мала місце більш суттєва позитивна динаміка маркерів запалення. Показники зменшилися відповідно в 3,5, 2,9 і 3,2 разу.

Концентрація ФНП-α у сироватці крові у хворих після проведення БТ зменшувалася порівняно з початковим рівнем у II групі в 1,2, III – в 1,4 та в IV – в 1,3 разу. При застосуванні ентеросорбента «Ентеросгель» відмічався позитивний вплив ентеросорбенту на рівень ФНП-α. Так, в II групі він зменшився в 1,3 разу, в III та IV – в 1,7 разу. Після поєднання БТ з «Карболайном» цей показник зменшився в 1,8, 2,2, 2,7 разу відповідно.

Кількість ІЛ-10 при застосуванні БТ в II і III групах зменшилася в 1,2, в IV – в 1,6 разу. Застосування на фоні БТ «Ентеросгелю» привело до зменшення рівня інтерлейкіну в II групі в 1,2 разу, в III – в 1,4, а в IV – в 1,8 разу відповідно. Поєднання БТ з ентеросорбентом «Карболайном» зменшило показники відповідно в 1,6, 1,9 і 2,5 рази.

Ентеросорбція виявилася ефективним доповненням традиційного лікування внаслідок прямого і опосередкованого ефектів. Прямі ефекти ентеросорбції забезпечуються різними фізико-хімічними механізмами, що діють на активній поверхні різних пористих структур при час руху ентеросорбенту в просвіті кишки. Опосередковані ефекти ентеросорбентів забезпечують ослаблення та запобігання алергічного запалення, профілактику ендотоксикозів, зменшення метаболічного навантаження на систему виділення, корекцію обмінних процесів та імунного статусу хворого [13].

У ході клінічних досліджень нами було встановлено, що найбільш ефективним при лікуванні ХОЗЛ є використання препарату Карболайн. Завдяки унікальній структурі і високій сорбційній площі (2000-2500 м²/г) ефект карболайну перевищує всі відомі сорбенти в кілька разів, підходить для всіх вікових груп. Карболайн підвищує антитоксичну функцію печінки, сприяє видаленню важких металів, радіонуклідів та різних токсичних метаболітів з кишечника і кров'яного руслу. Однією з переваг вуглецевих сорбентів є наявність у них імунокоригуючих властивостей. Вони можуть

Показники цитокинової ланки у сироватці крові хворих на ХОЗЛ до та після лікування (M±m)

Показник	I група (контрольна) (n=20)	II група				III група				IV група			
		До лікування (n=34)	Після лікування			До лікування (n=64)	Після лікування			До лікування (n=57)	Після лікування		
			БТ, (n=11)	БТ + ентерос-гель, (n=11)	БТ + карбо-лайн, (n=12)		БТ, (n=19)	БТ + ентерос-гель, (n=23)	БТ + карбо-лайн, (n=22)		БТ, (n=21)	БТ + ентерос-гель, (n=18)	БТ + карбо-лайн, (n=18)
ІЛ-1β, пг/мл	1,39± 0,14	5,10± 0,20*	2,90± 0,20*	1,98± 0,22	1,45± 0,37	19,42± 0,89*	11,51± 0,91*	8,37± 0,75*	6,74± 0,66*	28,82± 1,15*	19,42± 0,81*	12,78± 0,45*	9,14± 0,52*
	p ₁		<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
ІЛ-10, пг/мл	4,69± 0,62	8,14± 0,44*	6,92± 0,46*	6,58± 0,89	5,01± 0,91	15,40± 1,88*	12,34± 1,55*	10,96± 1,83*	8,12± 1,03*	27,54± 3,09*	17,71± 1,36*	15,22± 0,82*	10,84± 0,71*
	p ₁		>0,05	>0,05	<0,01		>0,05	>0,05	<0,01		>0,05	>0,05	<0,001
ФНП-α, пг/мл	4,27± 0,81	7,34± 0,32*	6,11± 0,57*	5,78± 0,40*	4,15± 0,84	12,30± 0,52*	8,78± 0,70*	7,12± 0,61*	5,72± 0,49*	21,64± 1,10*	16,46± 0,98*	12,72± 0,72*	8,14± 0,64*
	p ₁		>0,05	<0,05	<0,001		<0,01	<0,001	<0,001		<0,01	<0,001	<0,001

Примітки: БТ – базисна терапія; * – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи; p₁ – достовірність відмінностей між дослідними групами до лікування та після лікування.

зв'язувати антитіла. Відмічається їх позитивний вплив на локальний імунітет, збільшення кількості клітин-продуцентів основних класів імуноглобулінів та нормалізацію співвідношення між ними [14].

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ мали місце суттєві зміни цитокинової системи, що проявлялося зростанням у сироватці крові як про-, так і протизапальних цитокінів, причому спостерігалась пряма залежність від ступеня тяжкості.

2. Додаткове застосування ентеросорбції на фоні БТ хворих на ХОЗЛ покращує ефективність лікування.

3. Під впливом ентеросорбції на фоні БТ хворих на ХОЗЛ було відзначено зниження як про- (ІЛ-1β, ФНП-α), так і протизапальних (ІЛ-10) цитокінів.

4. При проведенні порівняльного аналізу двох сорбентів встановлено, що більш ефективним був вуглецевий сорбент, імовірно, завдяки унікальній структурі і високій сорбційній площі, порівняно з кремнійорганічним.

Література

1. Роль гипоксемии и системного воспаления в формировании легочной гипертензии и хронического легочного сердца у

больных хронической обструктивной болезнью легких / [М.Ф. Кинякин, Г.И. Суханова, Н.Н. Беседнова и др.] // Дальневосточный мед. журнал. – 2010. – № 1. – С. 6-8.

2. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis / [W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan et al.] // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 574-580.

3. Роль генов цитокинов IL-4 и TNF-α в развитии предрасположенности к бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / [А.Ю. Акпарова, Р.И. Берсимбай, Б.О. Бекманов и др.] // Молекулярно-генетические методы исследования в медицине и биологии: Матер. междунар. науч.-практ. конф. – Караганда, 2012. – С. 15-22.

4. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное воспаление / С.Н. Авдеев // Хроническая обструктивная болезнь легких [под ред. А.Г. Чучалина]. – М.: Изд. дом «Атмосфера», 2008. – С. 131-149.

5. Динамика гуморальных факторов естественной резистентности у больных хроническими обструктивными болезнями легких под влиянием иммунокоррекции / [Т.А. Кузнецова, М.Ф. Кинякин, Е.Д. Буякова и др.] // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 4. – С. 59-62.

6. Урсова Н.И. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата / Н.И. Урсова, А.В. Горелов // Русс. мед. журн. – 2006. – № 19. – С. 91-97.

7. Нагорная Н.В. Детоксикационные свойства и клиническая эффективность энтеросорбента Энтеросгель в комплексном

лечении различных заболеваний у детей / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 28-33.

8. Геращенко І.І. Ентеросорбенти в курсі фармацевтичної хімії на додипломному етапі підготовки провізорів / І.І. Геращенко // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 3. – С. 91-97.

9. Аналіз адсорбції білокзв'язаних метаболітів і токсинів, характерних для печінкової недостатності, ентеросорбентами різного походження / [Л.О. Юшко, В.В. Сарнацька, Л.О. Сахно та ін.] // Доп. НАН України. – 2009. – № 9. – С. 177-181.

10. Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555.

11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень». – Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555.

12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

13. Смирнова Г.И. Энтеросорбция в лечении атопического дерматита у детей / Г.И. Смирнова // Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 34-38.

14. Гнатюк М.С. Вплив ентеросорбції на місцеві імунні процеси при токсичному ураженні товстої кишки / М.С. Гнатюк, Н.Є. Сорока // Фізіол. журн. – 1999. – Т. 45, № 5. – С. 85-90.

CHANGES INDICATORS OF CYTOKINE IMMUNITY IN PATIENTS WITH COPD AT THE USE OF ENTEROSORPTION

S.M. Andreychyn, S.V. Lototska, V.M. Meretskyi

SUMMARY. *The results of the study of inflammatory (IL-1 β , TNF- α) and anti-inflammatory (IL-10) interleukin COPD patients after including in the complex therapy of disease enterosorbents "Enterogel" or "Karbolyayn." The results have show that the disease is accompanied by changes in cytokine system, which manifests increasing content as pro- and anti-inflammatory cytokines. Enterosorption marked positive effect on the background of basic therapy of COPD patients, as evidenced by a reduction of as pro- and anti-inflammatory cytokines. When conducting a comparative analysis of two sorbents we found that was more efficient carbon sorbent.*

Key words: COPD, karbolyayn, enterogel, interleukin 1 β , interleukin 10, tumor necrosis factor α .

Отримано 19.08.2015 р.

© Юдін І.П., 2015
УДК 579.61:63:695

І.П. Юдін

НЕКУЛЬТУРАБЕЛЬНА СУБПОПУЛЯЦІЯ SALMONELLA ENTERICA В ДИНАМІЦІ ПРОЦЕСУ ХЛОРНОЇ ДЕЗІНФЕКЦІЇ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України

Salmonella enterica була піддана екологічному стресу голодуванням і після 11-го тижня оброблена гіпохлоритом натрію в дозі 0,2 мг/л активного хлору. Часова динаміка хлорування демонструє, що чутливість до хлору стресової некультурабельної *S. enterica* істотно нижче, ніж у вегетативних клітин. Це особливо помітно при низьких концентраціях хлору і короткій експозиції. При більш високих дозах ця різниця була несуттєва. Відновлення некультурабельних клітин на поживних середовищах при кімнатній температурі було значно вище, ніж при 37 °С.

Ключові слова: *Salmonella*, життєздатність, температура, стрес, хлор, некультурабельність.

Повідомлення про спалахи сальмонельозу періодично з'являються у світових засобах інформації та спеціальних виданнях, у тому числі в Україні. У зв'язку з цим, вимагає пильної уваги питання контролю дезінфекції, як профілактичної, так і осередкової. В останньому випадку – це ще й практична можливість простежити шляхи поширення патогенів. Дезінфекція хлорактивними засобами – протиепідемічний прийом, що широко використовується та історично довів свою ефективність відносно «класичних» інфекцій. Однак деякі патогени є убіквітарними за своєю природою, і циркуляція їх поза організму господаря практично неконтрольована.

Екологічна пристосованість найбільш вивченої групи мікроорганізмів – *Enterobacteriaceae* набагато вище, ніж