

УДК:616.22:61.321-0 УДК:616.22:61.321-08  
8 УДК:616.22:61.321-08

**СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ И С-РЕАКТИВНОГО  
ПРОТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКИМ ЛАРИНГИТОМ С  
ПЕРСИСТЕНЦИЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ (ВПГ ½ ТИПОВ)**

**Гарюк Г.И., Куликова Е.А., Зуефир Самир**

**Харьковская медицинская академия последипломного образования**

Актуальность изучения проблемы хронического ларингита (ХЛ) обусловлена распространенностью заболевания среди лиц трудоспособного возраста, сложностью и недостаточной изученностью патогенеза заболевания, неудовлетворительными результатами лечения этих больных и неблагоприятными исходами у некоторых пациентов (хронический гиперпластический ларингит рассматривается клиницистами как предраковое заболевание) [1,2]. Частота же этого заболевания составляет, по данным разных авторов, от 2,4 до 10,4% на амбулаторном ЛОР-приеме [3,4]. В большинстве случаев хронический ларингит развивается как следствие острой инфекции дыхательных путей и раздражения слизистой оболочки гортани различными патогенными факторами: алкоголем, табакокурением, профессиональными вредностями, бактериальными аллергенами [5,6]. Однако хронический характер воспаления в гортани приобретает лишь при наличии предрасполагающих факторов. Общеизвестна многофакторность причин, ведущих к формированию и обострению ХЛ. Из общих наиболее значимым считается наличие у больного иммунодефицитного состояния [7,8]. В последние годы в связи с улучшением методов вирусологической диагностики большая роль отводится вирусной микрофлоре как этиологического фактора обострений хронического ларингита. Роль респираторных вирусов в этом процессе достаточно хорошо изучена и менее установлена роль других вирусных патогенов, в частности, герпесвирусов. Герпесвирусные инфекции (ГВИ) широко распространены в мире и имеют тенденцию к неуклонному росту [9,10,11]. По данным ВОЗ уже к 18-ти годам более 90 % жителей городов инфицируются одним или несколькими из известных 8-ми клинически значимых штаммов герпесвирусов [12,13,14]. В большинстве случаев первичное инфицирование происходит воздушно-капельным путем. Наибольшее значение в патогенезе острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей имеют вирусы простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, варицелла зостер, цитомегаловирус, вирус Эпштейн – Барр и вирус герпеса человека 6-го типов [11,15,16]. Важным свойством герпесвирусов является способность после первичного инфицирования в детском возрасте пожизненно персистировать и реактивироваться под влиянием различных экзо- и эндогенных провоцирующих факторов [12,17]. Помимо биологических свойств герпесвирусов, влияние на течение вызываемых

*до XV з'їзду мікробіологів, епідеміологів, паразитологів України «ПРОБЛЕМИ ТА ЕВОЛЮЦІЯ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ І ПАРАЗИТАРНИХ СИСТЕМ ПРОВІДНИХ ІНФЕКЦІЙ СУЧАСНОСТІ», 23-25 Листопада 2011 р., м. Харків*

ими заболеваний оказывают индивидуальные особенности иммунного ответа человека. При снижении иммунореактивности организма герпесвирусы выступают в качестве вирусов-оппортунистов, приводя к более тяжелому, с необычными клиническими проявлениями течению основного заболевания [12,18]. Вышеприведенные данные свидетельствуют об актуальности и сложности проблемы ГВИ, при которой в инфекционный процесс вовлекаются многие органы и системы, в том числе и ЛОР-органы.

Существующие современные лабораторные методы диагностики ГВИ для использования в различных областях медицины, в том числе оториноларингологии, нами изложены с учетом их преимуществ и недостатков в «Журналі вушних, носових і горлових хвороб» у 2007 г.[19]. Наиболее приемлемы лабораторные методы с использованием отечественных, а также разрешенных к применению в Украине, зарубежных тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА), которые должны использоваться при клинических показаниях в диагностике ГВИ при ЛОР-заболеваниях.

Динамику любого иммуноопосредованного процесса следует рассматривать с точки зрения взаимодействия эффекторных звеньев иммунной системы. С точки зрения современных взглядов, все большее внимание в механизмах нарушений иммунитета уделяют изучению факторов межклеточной кооперации клеток иммунной системы и, в частности, «цитокиновой сети» [20,21]. Открытие цитокинов (интерлейкинов) стало значительной вехой в развитии биологии и медицины, которое представило возможность не только глубже изучить механизмы регуляции иммунитета, но и других физиологических процессов в организме, а также осуществлять коррекцию этих нарушений. Цитокины – это белки, вырабатываемые преимущественно активированными клетками иммунной системы, лишенные специфичности в отношении антигенов и являющиеся медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении, а также межсистемных взаимодействиях [22,23,24]. Состояние патологических иммунозависимых процессов обусловлено каскадом цитокинов. Достижения современной иммунологии позволили продемонстрировать, что регуляторы полипептидной природы (цитокины) отображают напряженность и характер иммунных реакций в целом [21,25]. Кроме того, для клиницистов всегда представляет интерес определение степени выраженности общей воспалительной реакции, включая системные метаболические, к которым относят и острофазовые: увеличение содержания С-реактивного протеина (СРП), уровня сиаловых кислот и серомукоидов сыворотки крови. Синтез острофазовых белков, в частности СРП, регулируется разными индукторами, среди которых значительную роль играют интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухолей ФНО-α) [21].

В этой связи мы сочли перспективным изучение ряда интерлейкинов у больных ХЛ с персистенцией ГВИ с целью дальнейшей разработки критериев оценки степени тяжести и прогнозирования течения этого заболевания. В отоларингологии изучение цитокинового профиля крови отображено в единичных публикациях [8,26].

Цель работы – изучение факторов межклеточной кооперации иммунной системы: гамма-интерферона ( $\gamma$ -ИФН) сыворотки крови, фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ), провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-4 методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также изучение острофазовых реакций: С-реактивного протеина (СРП), уровня сиаловых кислот и серомукоидов сыворотки крови также методом ИФА у больных хроническим ларингитом с персистенцией ГВИ (ВПГ1/2 типа) и без неё.

### Материал и методы

С целью выявления персистенции герпесвирусов в сыворотке крови нами было обследовано 68 больных в возрасте от 18 до 58 лет, находившихся в 2009-2010 г.г. на стационарном лечении в ГКБ № 30 г. Харькова (клиника ЛОР-кафедры ХМАПО). У всех больных установлен диагноз обострение хронического ларингита (ХЛ). Среди больных ХЛ было 48 мужчин и 20 женщин. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц в возрасте от 29 до 49 лет.

Для обследования больных использованы общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Материалом для вирусологического исследования служила кровь 68 больных с обострением хронического ларингита, а также кровь 20 практически здоровых лиц (контрольная группа) аналогичного возраста.

У всех больных и лиц контрольной группы проводили иммуноферментное исследование крови на наличие специфических антигерпетических IgM и IgG к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов. Исследования проведены в лаборатории вирусных инфекций ДУ «Інститут мікробіології і імунології ім. І.І. Мечнікова АМН України» (зав. лабораторией – д.м.н., проф. Л.А. Панченко). Использовали тест-системы НПК «Диапроф-Мед» «DIA-HSV 1/2 Ig M» и «DIA-HSV 1/2 Ig G». Тестирование осуществляли на спектрофотометре: определяли количественные показатели оптической плотности (ОП) на волне 492 нм с учетом показателей контрольных образцов (положительного и отрицательного). К положительным относили пробы крови больных с показателями, которые превышали показатель контроля в 1,5 и более раз (ОП 0,2 опт. пл.).

У всех больных и у лиц контрольной группы в сыворотке крови определяли также провоспалительные цитокины  $\gamma$ -ИФН, фактор некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1, ИЛ-6 и противовоспалительный ИЛ-4 дважды: при поступлении и через 1 месяц после выписки (интервал между исследованиями составил в среднем 6 недель) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» Новосибирск, «ProCon» Санкт-Петербург. Тестирование осуществляли на спектрофотометре: определяли количественные показатели оптической плотности (ОП) на волне 492 нм и 450 нм с учетом показателей контрольных образцов (положительного и отрицательного). Содержание С-реактивного протеина (СРП), уровня сиаловых кислот и серомукоидов сыворотки крови осуществляли также методом ИФА системой Латекс-тест и *До XV з'їзду мікробіологів, епідеміологів, паразитологів України «ПРОБЛЕМИ ТА ЕВОЛЮЦІЯ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ І ПАРАЗИТАРНИХ СИСТЕМ ПРОВІДНИХ ІНФЕКЦІЙ СУЧАСНОСТІ», 23-25 Листопада 2011 Р., М. ХАРКІВ*

ЭКОСЕРВИ. Эти исследования проведены в ЦНИЛ ХМАПО.

Нормальными уровнями исследуемых показателей считали полученные у здоровых лиц величины в пределах 5-95% центилей. Средний уровень  $\gamma$ -ИФН в контрольной группе составил  $10.15 \pm 2.07$  пг/мл (2.22-11.12 пг/мл), ФНО- $\alpha$   $7.74 \pm 2.7$  пг/мл (1.1-9.95 пг/мл), ИЛ-1  $297.3 \pm 24.5$  пг/мл (40.91-631.82 пг/мл), ИЛ-4  $91.09 \pm 24.4$  пг/мл (3.6-224 пг/мл), ИЛ-6  $7.86 \pm 2.7$  пг/мл (1.76-10.68 пг/мл), СРП  $2.09 \pm 0.41$  мг/л (1-4 мг/л), сиаловые кислоты  $2.64 \pm 0.06$  ммоль/л (2.37-2.8 ммоль/л), серомукоиды  $1.8 \pm 0.14$  ед. SH (1.2-2.8 ед. SH). Обработку первичного материала осуществляли с использованием универсальных статистических пакетов для персонального компьютера Statistika 6.0 for Windows xp, Excel 2003. Для оценки межгрупповых отличий использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Достоверными считали отличия при  $p < 0.05$ .

### Результаты и их обсуждение

При поступлении на стационарное лечение клиническая картина обострения хронического ларингита была классической: больные жаловались на охриплость, боль в горле, чувство инородного тела в горле, приступообразный кашель.

Большинство больных хроническим ларингитом (55,8%) имели давность заболевания 5-7 лет. Обострения заболевания, со слов больных, наблюдались 3-4 раза в год. Они провоцировались либо ОРВИ, либо переохлаждениями. Даже вне обострений больные жаловались на общую слабость, недомогание, быструю утомляемость голоса. Верификация вирусологической природы обострений заболевания у этих больных никогда ранее не проводилась. Традиционное лечение, включавшее антибиотики, гипосенсибилизирующие средства, вливание в гортань масел и суспензии гидрокортизона приносило лишь временное облегчение.

При осмотре гортани картина была разнообразной в зависимости от формы ларингита и периода заболевания. В большинстве случаев имела место гиперемия слизистой оболочки глотки и гортани, наблюдалось обилие вязкой мокроты. Голосовые складки были розового цвета, неравномерно утолщены, иногда на слизистой гортани определялась «плюс-ткань» в виде узелков, пахидермий. При локальном процессе вестибулярная складка была инфильтрированной и имела вид нависающего образования. Нарушался тонус голосовых складок, который чаще был сниженным, обуславливая несмыкание последних, или усиленным, что встречалось реже.

Результаты иммуноферментного исследования крови больных обостренным хроническим ларингитом, а также лиц контрольной группы на наличие специфических антигерпетических IgM и IgG к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что IgM к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов были выявлены у 26,4% больных обостренным хроническим ларингитом. Эти данные подтверждают наличие острой герпесвирусной инфекции у наблюдаемых нами больных. Диагностически

значимый уровень антигерпетических IgG в сыворотке крови выявлен у 48 больного (70,5%) обостренным хроническим ларингитом. У 2-х больных маркеры ГВИ в значимых титрах не выявлены. У некоторых больных имело место повышение уровня IgG и IgM одновременно, что свидетельствовало о подостром течении герпесвирусной инфекции (не менее 2-х недель). Ни у одного из 20 обследованных здоровых лиц контрольной группы маркер острой герпетической инфекции (IgM) обнаружен не был. Однако, у более половины из них были выявлены в крови IgG, которые являются показателем перенесенной ВПГ-инфекции в прошлом.

Типичные пузырьковые высыпания на губах и слизистой оболочке мягкого неба имели место лишь у 1/3 больных с вирусологически подтвержденным диагнозом. У некоторых больных наблюдали мелкоточечную сыпь на мягком небе, задней стенке глотки и слизистой гортани с отеком подлежащих тканей. У остальных больных типичных герпетических высыпаний не было.

Среди больных с установленной герпесвирусной инфекцией было 72% мужчин и 28% женщин. Средний возраст обследованных составил 48±5,8 лет. Преобладали

лица в возрасте от 40 до 49 лет (74%). Учитывая возраст больных и общеизвестные данные о том, что первичное инфицирование происходит в раннем детском возрасте (до 5-7 лет), можно считать факт обнаружения в крови больных обостренным хроническим ларингитом специфических IgM рецидивом ГВИ, вызванным активацией латентно-персистирующего ВПГ в организме. Таким образом, установлена острая форма ГВИ у больных хроническим ларингитом, вызванная персистирующим в крови герпесвирусом. Подтверждением перенесенной ГВИ в прошлом служат и результаты обнаружения у некоторых больных специфических IgG к ВПГ ½ типов.

Количественные показатели IgM и IgG к ВПГ ½ типов (в опт.ед.) у больных хроническим ларингитом, а также у лиц контрольной группы представлены в таблице 2. Как видно из данных таблицы 2, у большинства обследованных больных хроническим ларингитом имело место превышение показателя IgM в 1,5 – 2 раза по сравнению с контролем. (14 из 18 больных). В крови лиц контрольной группы были обнаружены только IgG, что является следствием их инфицирования вирусом простого герпеса в прошлом.

**Таблица 1. Выявление маркеров ГВИ в крови больных хроническим ларингитом**

Диагноз обследованных больных	Количество обследованных больных и здоровых лиц	Положительные результаты ИФА к ВПГ ½ типов		Отрицательные результаты IgG
		IgM	IgG	
Больные хроническим ларингитом	68	18 (26,4 %)	48 (70,5 %)	2 (3,1%)
Здоровые лица (контрольная группа)	20	0	13 (65 %)	7 (35%)

**Таблица 2. Количественные показатели IgM и IgG к ВПГ 1/2 типов (в опт.ед.) у больных хроническим ларингитом, а также лиц контрольной группы.**

Диагноз и количество обследованных больных	Количество больных с выявленными маркерами ГВИ	Маркеры ГВИ	В том числе с превышением показателей иммуноглобулинов в крови к ВПГ ( в опт.ед.)		
			в 1-1,5 раза	в 1,5-2 раза	>2 раза
Больные хроническим ларингитом (68 чел.)	18 чел.	IgM	4	14	-
	48 чел.	IgG	17	25	6
Практически здоровые лица (20 чел.) - контрольная группа	0	IgM	Не обнаружены		
	13 чел.	IgG	10	3	-

Ведущая роль в формировании антигерпесвирусного иммунитета принадлежит клеточным механизмам защиты. С учетом этого нами изучены факторы межклеточной кооперации клеток иммунной системы: интерлейкины, - у больных обостренным хроническим ларингитом с активацией ВПГ-инфекцией и вне обострения (ремиссия).

Содержание уровней цитокинов (интерлейкинов) и белков острой фазы в исследуемых группах больных и у здоровых (контрольная группа) представлено в таблице 3.

Исследование уровня цитокинов у обследуемых больных выявило повышение уровня  $\gamma$ -ИФН у больных ХЛ без персистенции ВПГ ½ тип в период обострения: 25.71±1.8 пг/мл, что достоверно выше, чем в группе здоровых лиц (p<0.05). Это нормальная закономерная реакция

иммунитета на воспалительный процесс. В остальных группах, в т.ч. у больных с обострением ХЛ на фоне активации персистирующей ГВИ (выявленные антигерпесвирусные IgM к ВПГ 1/2 типов) достоверного повышения этого показателя не выявлено. Учитывая ведущую роль  $\gamma$ -ИФН в противовирусном иммунитете[27], недостаточный уровень этого интерлейкина обуславливает активацию персистирующей ГВИ, что клинически проявляется упорным вялотекущим течением ХЛ, обострение которого стандартной терапией не купируется. Эти больные требуют назначения в комплекс лечения иммуномодуляторов-интерферонов.

Повышение уровня ФНО- $\alpha$  было установлено в группе больных ХЛ без персистенции ГВИ:  $23.56 \pm 1.81$  пг/мл в сравнении со здоровыми. Обращает внимание достоверная разница ( $p < 0.05$ ) уровней этого цитокина в группах с персистенцией ВПГ 1/2 тип и без неё ( $23.56 \pm 1.81$  пг/мл и  $1.56 \pm 0.12$  пг/мл). Из других показателей обращает внимание более высокий уровень ИЛ-1 у больных ХЛ в период обострения процесса по сравнению с группой здоровых лиц ( $p < 0.05$ ). Вне обострения ИЛ-1 в обеих группах не отличался от нормы. Уровень противовоспалительного ИЛ-4 в группе больных с обострением ХЛ без персистенции ВПГ 1/2 тип был достоверно повышен по сравнению с группой здоровых лиц, что отражает закономерные иммунные реакции, направленные на завершение обострения воспаления. В группе лиц с активацией ВПГ этого не наблюдается, что и обуславливает длительный упорный характер обострения процесса.

Особого внимания, с нашей точки зрения, заслуживает выявленный достоверно повышенный уровень ИЛ-6 у больных ХЛ с персистенцией ВПГ (как при обострении ГВИ, так и в период ремиссии) по сравнению с группой больных без персистенции ГВИ. У некоторых больных ХЛ с активацией ВПГ 1/2 типа уровень его достигал  $87.05$  пг/мл, т.е. в 10 раз превышал содержание его у здоровых лиц ( $7.87 \pm 0.74$  пг/мл).

По данным Barton В. Е. (Цит. По Ярилину А.А.[28]), ИЛ-6 подавляет выработку ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ . Эта особенность ИЛ-6 определяет его двойственную роль в развитии воспаления: являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, он оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов. Биологический смысл этого кажущегося парадоксального явления сводится к тому, что ИЛ-6 как бы завершает формирование воспалительного процесса. С точки зрения этого автора, уровень продукции интерлейкинов при ХЛ без персистенции ВПГ 1/2 типа можно расценивать как «нормальный», индуцированный в связи с инфекционной агрессией и достаточный для её отражения (он характерен для пространственно ограниченных воспалительных и иммунных процессов). Уровни же продукции интерлейкинов при ХЛ с активацией ГВИ можно рассматривать как гипериндукцию при генерализованных и очень интенсивных воспалительных и иммунных процессах, т.е. такая реакция является иммунопатологией – гиперэргический, генерализованный ответ на инфекционный или другие

агрессивные агенты, не адекватный раздражителю. Такой тип реакции ИЛ-6, сочетающийся с недостаточно высокими уровнями  $\gamma$ -ИФН и ФНО- $\alpha$ , и обуславливает, по-видимому, активацию персистирующей вирусной инфекции (ВПГ 1/2 тип).

СРП у обследованных больных превышал содержание этого белка в сыворотке крови здоровых лиц во время обострения у больных ХЛ как с активацией ВПГ, так и у больных ХЛ без персистенции ГВИ ( $9.3 \pm 0.8$  и  $8.5 \pm 0.8$  соответственно). В период же ремиссии СРП нормализовывался у больных без персистенции ВПГ, и оставался повышенным у лиц с активацией персистирующей ВПГ даже в сроки 4 недель после клинического выздоровления. По данным литературы, синтез СРП печенью регулируется различными индукторами, в т.ч. ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  [29].

Существенных отклонений от нормы показателей сиаловых кислот и серомукоидов сыворотки крови у обследованных больных мы не выявили.

### Выводы

1. У 24% больных хроническим ларингитом по данным клинико-вирусологического обследования был выявлен рецидив острой ВПГ-инфекции (по положительным результатам ИФА на выявление специфических IgM и IgG к ВПГ 1/2 типов). У 1/3 больных с установленной активацией герпесвирусной инфекции наблюдались типичные пузырьковые высыпания на губах и коже лица, характерные для ГВИ, у них же отмечалась мелкоочечная сыпь на мягком небе, задней стенке глотки и слизистой оболочке гортани на фоне отека подлежащих тканей. У остальных больных типичных герпетических высыпаний не было, т.е. имела место латентная форма ГВИ.
2. Нами выявлены различия в цитокиновом профиле у больных ХЛ с активацией персистенции ВПГ 1/2 типа и без неё. У больных ХЛ без персистенции ВПГ 1/2 типа, с нашей точки зрения, имеется более сбалансированный профиль цитокинов с закономерными физиологическими реакциями на инфекционное воспаление: повышение уровня  $\gamma$ -ИФН, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 и противовоспалительного ИЛ-4.
3. У больных ХЛ с активацией персистирующей ВПГ 1/2 типа инфекцией имел место дисбаланс цитокинового профиля: снижение уровня  $\gamma$ -ИФН и ФНО- $\alpha$ , повышение ИЛ-1 и значительное превышение уровня ИЛ-6, что и обусловило активацию ГВИ.
4. Повышение уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 в 2 и более раз (по сравнению с уровнем этих показателей у здоровых лиц) свидетельствует о тяжелом характере течения воспалительного процесса и требует интенсивной противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии с последующим контролем показателей.
5. Определение цитокинового спектра медиаторов межклеточного взаимодействия имеет прогностическое значение: выявление у конкретного больного ХЛ с персистенцией ВПГ 1/2 типа превышения уровня ИЛ-6 в 2 и более раз на фоне снижения уровня  $\gamma$ -ИФН и ФНО- $\alpha$  является прогностически неблагоприятной ситуацией, предрасполагающей к частому рецидиву воспаления в гортани. Такой характер

цитокинового профіля потребує 2-х ступенчатої корекції: 1-м етапом повинна бути проведена противовоспалительная терапія з урахуванням характеру етіологічного фактора, 2-м – корекція порушень в імунній системі.

6. Урівень СРП у хворих хронічним ларингітом адекватно відображає ступінь вираженості запального процесу і може бути застосований в клінічній практиці як маркер запалення. Урівень серомукоїдів і сіалових кислот сироватки крові у досліджуваних нами хворих

достовірно не підвищувався, в зв'язі з чим ці показники не можуть бути рекомендовані в комплексі обстеження хворих з даною патологією.

7. Отримані дані розширюють наші уявлення про патогенез ГВІ і обґрунтовують застосування в комплексі лікування етіотропних противогерпетических препаратів і імунomodulatorів, широко представлених на фармацевтичному ринку України.

**Таблиця 3. Содержание уровней цитокинов и белков острой фазы в сыворотке крови больных исследуемых групп и у здоровых лиц.**

	Больные ХЛ без персистенции ВПГ ½ тип (обострение) n=50	Больные ХЛ без персистенции ВПГ ½ тип (ремиссия) n=50	Больные ХЛ с персистенцией ВПГ ½ тип (обострение) n=18	Больные ХЛ с персистенцией ВПГ ½ тип (ремиссия) n=18	Здоровые лица n =20
γ-ИФН пг/мл	25.7±1.8 *, **, ***	7.6±0.5	15.2±0.9	7.2±0.7	10.2±2.1
ИЛ-1 пг/мл	705.1±58.9*, **	356.7±0.3**	685.7±86.2*, **, **	289.8±13.9**	297.3±24.5
ИЛ-4 пг/мл	146.4±13.8**	10.4±3.7**	45.7±13.7**	8.8±0.7**	91.1±4.4
ИЛ-6 пг/мл	29.5±0.8*	23.2±0.3*	26.7±1.9*	24.5±2.4*	7.9±0.8
ФНО-α пг/мл	23.6±1.8 *, **, ***	1.6±0.1**	8.7±1.2**	2.7±0.3**	7.7±0.7
СРП мг/л	9.3±0.5 *, **, ***	2.4±0.3**	8.6±0.8*, **, ***	5.1±0.6*	2.1±0.4
Сиал. кислоты ммоль/л	3.2±0.1	2.8±0.1	2.9±0.2	2.7±0.2	2.7±0.1
Серомукоиды ед. NS.	2.3±0.1*	1.9±0.1	2.0±0.2	1.7±0.1	1.8±0.1

\* - достоверность отличий в сравнении с группой здоровых лиц (p<0.05)

\*\* - достоверность отличий между группами с обострением ГВІ и вне обострения (ремиссия) (p<0.05)

\*\*\* - достоверность отличий в каждой из подгрупп между лицами с персистенцией ВПГ ½ тип или без неё (p<0.05)

Список литературы

- Ханзалиева Р.Б. Принципы диспансеризации хронической патологии ЛОР – органов // Матеріали Х-го з'їзду отоларингологів України 22-25 травня 2005р. м.Судак /Київ: Преса України. /Київ: Преса України.- С.477 – 478.
- Хрусталева Е.В. Сравнительный анализ иммунного статуса при раке гортани и хроническом гиперпластическом ларингите // Вестник оториноларингологии.-2005.- №2.-С.25-27.
- Чумаков Ф.И., Рогачикова Г.А. О распространенности и некоторых особенностях хронического гиперпластического ларингита // Вестник оториноларингологии.- 2002.- № 2.- С.31-33.
- Иванченко Г.Ф., Демченко Е.В. Современное направление в исследовании и лечении больных хроническим гиперпластическим ларингитом // Матеріали Х з'їзду оториноларингологів України 22-25 травня 2005 року м.Судак. / Київ: Преса України. - С. 178-179.

- Коваленко С.Н., Лапченко А.С., Муратов Д.Л. Проблемы диагностики хронического гиперпластического ларингита // Вестник оториноларингологии. -2006. -№4. – С.34-37.

- Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Патологические механизмы хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки верхних дыхательных путей. // Вестник оториноларингологии. -2001. - №6. – С.56-60.

- Заболотный Д.И., Мельников О.Ф. Клиническая иммунология в оториноларингологии: достижения и перспективы // Матеріали ХІ-го з'їзду оториноларингологів України 2010 р., м. Судак /Судак: ТОВ «ВІСТКА». - С.85.

- Самбур М.Б., Заболотный Д.І., Савченко Т.Д. та ін. Характеристика змін імунологічної реактивності у хворих на передракові захворювання верхніх дихальних шляхів // Матеріали ХІ з'їзду оториноларингологів України 17-19 травня 2010р., Судак: ТОВ «Вістка», 2010.- С.361.

9. Марцієвський В.Ф., Руденко А.О., Щербинська А.М. Інфекційні хвороби в Україні на рубежі двох століть//Сучасні інфекції.-1999.-№2.-С.18-23.
10. Хахалин Н.Н. Герпесвірусні інфекції в амбулаторній практиці //Інфекції і антимікробна терапія .- 2000.-т.2.- №2.-С.1-9.
11. Sandström E., Whitley R. J. Genital and orofacial Herpes simplex virus infections – clinical implications of latency//Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 6<sup>th</sup> Annual meeting.-1998.-р.1-36.
12. Долгих Т.И. Актуальные оппортунистические инфекции (вопросы эпидемиологии, иммунологии, лабораторной диагностики и профилактики). Автореф. дисс. ...д-ра мед.наук: 14.03.08 / Омск: Омская мед. академия, 2000.- 34 с.
13. Kimberlin D.W. Neonatal HSV infections: the Global Picture//Herpes.-2004.-11:2-p.31-32.
14. Malkin J-E. The continuing spread of HSVinfection. Worldwide epidemiology.//Herpes.-2005.-12:3-p.77.
15. Боенко С.К., Лозицкая В.И. Патология ЛОР-органов при рецидивирующем простом герпесе //Материалы X съезда оториноларингологов Украины г.Судак 21 –23 мая 2005г. – С.446 – 447.
16. Попович В.І., Пилецька Л.І., Гайналь та ін.. Етіологічна роль герпесвірусів у часто та тривало хворіючих дітей //Матеріали XI з'їзду оториноларингологів України 17-19 травня 2010 р., Судак: ТОВ «Вістка», 2010.- С.162.
17. Corey L. Asymptomatic shedding of HSV – 2 from the oropharynx // Herpes.- 2006.- № 13 . – suppl. 2. – р.50 А.
18. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммуная недостаточность (выявление и лечение) . М.: Мед.книга. Н.Новгород, Изд-во НГМА, 2003. – 180 с.
19. Гарюк Г.И., Панченко Л.А., Куликова Е.А. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции человека в практике отоларинголога // ЖВНГХ. - 2007. - №3. - С. 14 - 20.
20. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства.- К.: Наукова думка,1998.- 317с.
21. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии //Иммунология,-1997.- №5.-С.7-14.
22. Казмирчук В., Мальцев Д. Роль цитокинов в выявлении функциональных порушень імунітету // Ліки України.- 2003.-№3.-С.29-32.
23. Хаитов Р.М., Пинегин Б. В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология.- 2000.-№5.-С.61-64.
24. Собчак Д.М. Оценка показателей цитокинового спектра у больных хроническим гепатитом С при лечении препаратами интерферона// Терапевтический архив. – 2005. - №2.-С.70 –72.
25. Кологримова В.В. Факторы міжклітинної кооперації імунної системи у хворих на хронічний сечостатевий хламідіоз та можливості впливу на них нових імунотропних препаратів: Автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук: 14.00.38.- Донецьк,2006.- 21с.
26. Селезнев К.Г., Малеев О.В., Ельский К.В. Клинико-лабораторное прогнозирование тяжести синуситов с учетом иммунологических (цитокины), физико-химических и биохимических показателей крови //Матеріали X-го з'їзду отоларингологів України 26-28 травня 2005р., м. Судак /Київ: Преса України.-С.146 - 147.
27. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии.-М.:медицина,1996.-180с.
28. Barton B. E.// Med. Res. Rev. – 1996. – Vol.16. - P.87-109.
- Серкова В.К. Вміст цитокинів і С-реактивного протеїну у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Український кардіологічний журнал. –2006.-№3.-С.64-67.

УДК:616.22:61.321-08

### СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ И С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛАРИНГИТОМ С ПЕРСИСТЕНЦИЕЙ ВПГ (1/2 ТИПА)

Гарюк Г.И., Куликова Е.А., Зуефир Самир

Изучение ряда интерлейкинов и белков «острой фазы» воспаления у больных обостренным хроническим ларингитом (ХЛ) свидетельствуют о наличии «цитокинового взрыва» у ряда больных с данной патологией. Сравнительное изучение цитокинового профиля больных обостренным хроническим ларингитом показало более сбалансированный профиль цитокинов у лиц ХЛ без персистенции ВПГ (1/2 тип) и гиперергический характер цитокинового профиля у лиц с ХЛ и персистенцией ВПГ (1/2 тип). Особого внимания, по мнению авторов, требуют лица с повышенным уровнем ИЛ-6 на фоне сниженных показателей  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -ИФН) и фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ), что является предрасполагающим фактором перехода воспалительного процесса в гортани в хроническую часто рецидивирующую гиперпластическую форму. Выявленные отклонения реагирования факторов межклеточной иммунной кооперации требуют прицельной коррекции.

**Ключевые слова:** цитокины, С-реактивный протеин, хронический ларингит, персистенция ВПГ 1/2 типа.

УДК:616.22:61.321-08

### ВМІСТ ЦИТОКІНІВ І С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ЛАРИНГІТ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ (ВПГ 1/2 ТИПА)

Гарюк Г.І., Кулікова О.О., Зуєфір Самір

Визначення деяких інтерлейкінів і протеїнів «гострої фази» запалення у хворих на загострення хронічного ларингіту (ХЛ) встановило «цитокиновий вибух» у деяких хворих з цією патологією. Порівняльне вивчення цитокинового профілю хворих на загострення ХЛ показало більш збалансований профіль цитокинів у осіб на ХЛ без персистенції ВПГ (1/2 типів) і гіперергічний характер цитокинового профілю у осіб з ХЛ і персистенцією ВПГ (1/2 типів). Особливої уваги, на думку авторів, потребують хворі з підвищеним рівнем ІЛ-6 на тлі знижених показників  $\gamma$ -інтерферону ( $\gamma$ -ІФН) і фактору некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ),

що є передуючим фактором переходу запального процесу у гортані у хронічну часто рецидивуючу гіперпластичну форму. Встановлені відхилення реагування факторів міжклітинної імунної кооперації потребують доцільної корекції.

**Ключові слова:** цитокіни, С-реактивний протеїн, хронічний ларингіт, персистенція ВПГ ½ типів.

#### **CYTOKINES AND C-REACTIVE PROTEIN CONTENT IN SERUM BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC LARYNGITIS DISEASE**

**Garjuk G. I., Kulikova E.A., Zaetir Samir**

Some kinds of interleukines and C-reactive protein of acute phase of patients with chronic laryngitis disease were investigated. There is "cytokines explosion" of the patients chronic laryngitis with persistent herpes simplex virus. Comparative investigation cytokine profile in serum blood demonstrated: balanced reaction cytokines profile of patients chronic laryngitis without persistent herpes simplex virus and dysbalanced reaction of patients laryngitis (hyperergation). Increased content IL-6 and low content  $\gamma$ -interferon and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) are predisposition of chronisation inflammation processes in larynges. This situation needed in sighting correction.

**KEY WORDS:** HERPES SIMPLEX VIRUS, CYTOKINES, C-REACTIVE PROTEIN, CHRONIC LARYNGITIS DISEASE.