



ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ

3'2008

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Бережна Н.М.
Бугенко І.М. (науковий консультант)
Белоглазов В.А.
Возіанова Ж.І.
Драннік Г.М. (головний редактор)
Курченко А.І. (відповідальний секретар)
Лісяний М.І.
Малижєв В.О.
Мельников О.Ф.
Нухлік Б.М.
Чернишова Л.І.
Чернушенко К.Ф.
Широбоков В.П.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Бажора Ю.І. (Одеса), Гриневиц Ю.А. (Київ), Дзяк Г.В. (Дніпропетровськ), Дитятківська Є.М. (Дніпропетровськ), Заболотний Д.І. (Київ), Зайков С.В. (Вінниця), Кайдашев І.П. (Полтава), Мазєпа М.А. (Івано-Франківськ), Нікольський І.С. (Київ), Придубський О.С. (Донецьк), Сидорчук І.Й. (Чернівці), Недельська С.Н. (Запоріжжя), Фещенко Ю.І. (Київ), Фролов В.М. (Луганськ), Чернишов В.П. (Київ), Чоп'як В.В. (Львів), Чумак А.А. (Київ), Охотнікова О.М. (Київ).

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ

04053, м. Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9^А
Інститут Урології АМН України
Рекомендовано до друку редакційною колегією журналу «Імунологія та алергологія»,
протокол № 40 від 16.11.2008

ЗАСНОВНИКИ

Міністерство охорони здоров'я України
Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації

Підписано до друку 20.11.2008. Формат 60x84¹/₈. Папір офсетний. Друк офсетний.
Ум. арк. 8. Наклад 300. Замовл. № 22/11-1.

Зверстано і надруковано в ТОВ «Поліграф плюс», 03040, м. Київ, вул. Бурмістенко, 13.
тел. (044) 2589414; (044) 2373088; (044) 2373880.
E-mail: poligraf_p@mail.ru

UDC: УДК: 616.988.55-053.6/8-036.11/12-07.
**Роль цитокінів у перебігу та наслідках гострої
Епштейна-Барр вірусної інфекції у підлітків і
дорослих**

T.V. Poczovska

Levels of cytokines α -IF, IL-2, IL-4, IL-10 were studied in 63 patients with Epstein-Barr infection. The concentration of IL-2, IL-4, IL-10 was increased

significantly ($p < 0,001$) in all patients with especially those severely ill, and decreased level of α 1-interferon in patients with acute Epstein-Barr infection. The results of investigation confirm the role of Th1/T cytokine production in immunopathogenesis of Epstein-Barr infection. These are the reasons for persistence of infection with Epstein-Barr virus and chronic process formation.

УДК 616.831-005.1-071.7

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇЇ СТАДІЇ

Н.В.Пашковська, А.І.Курченко, В.М.Пашковський

**Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці),
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця (м.Київ)**

Вступ.

Цукровий діабет є однією з провідних причин цереброваскулярних захворювань, оскільки хронічна гіперглікемія сприяє виникненню комплексу метаболічних та судинних змін головного мозку, які прийнято називати діабетичною енцефалопатією (ДЕ). Під останньою розуміють стійку церебральну патологію, яка виникає внаслідок гострих, підгострих і хронічних діабетичних обмінних та судинних порушень, що клінічно проявляються помітним когнітивним дефіцитом, неврозоподібними розладами, органічною неврологічною й вегетативною церебральною симптоматикою [1].

Серед патогенетичних агентів розвитку діабетичних нейропатій, і, зокрема, енцефалопатії, виділяють гіперглікемію, гіперінсулінемію (ендо-, екзогенну), інсулінову резистентність, які ведуть до порушення метаболізму міоїнозиту, активації сорбітолового шляху, посилення неферментативного глікозильовання білків, тканинної гіпоксії, гіперпродукції інсуліноподібних та інших факторів росту на тлі порушень вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, гемодинамічних змін тощо. Часті і глибокі гіпоглікемічні епізоди, кетоацидотичні стани також ведуть до помітного і постійного порушення діяльності мозку [1, 2].

Водночас провідна роль у розвитку цереброваскулярної патології за ЦД належить атеросклерозу, який у теперішній час сприймається як хронічна запальна відповідь артеріальної стінки на пошкодження ендотелію. Ознаки локального неспецифічного запального процесу за атеросклерозу виявляються на початкових стадіях розвитку артеріальної патології, а також у фазу дестабілізації та пошкодження атеросклерозної бляшки [3].

Водночас питання особливостей цитокінової регуляції цих механізмів у хворих на ДЕ залежно від стадії патологічного процесу залишається поза увагою дослідників.

Мета дослідження. З'ясувати динаміку показників цитокінової регуляції у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від її стадії порівняно з пацієнтами,

що страждають на дисциркуляторну енцефалопатію недиабетичного генезу.

Матеріал і методи.

Обстежено 25 хворих на дисциркуляторну енцефалопатію недиабетичного генезу, 73 пацієнти з діабетичною енцефалопатією, що перебували на лікуванні в стаціонарному відділенні Чернівецького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру, неврологічному відділенні Чернівецької обласної психіатричної лікарні, відділенні хірургії судин Чернівецької обласної клінічної лікарні та 20 практично здорових осіб, які склали контрольну групу.

ДЕ було встановлено у 31 хворого на ЦД типу 1 (група I) та у 42 пацієнтів з ЦД типу 2 (2 група). Серед хворих на ЦД типу 1 у 11 було діагностовано діабетичну енцефалопатію I стадії, 12 - II, 8 - III. Пацієнти з ЦД типу 2 були представлені 12 хворими з I стадії захворювання, 17 - з II, 13 - з III.

Діагноз енцефалопатії встановлювався на підставі скарг, анамнестичних даних, об'єктивних ендокринологічних, неврологічних та психіатричних статусу, даних доплерографії магістральних артерій голови, комп'ютерної рентгенівської та магнітної зонансної томографії, загальноприйнятих лабораторних методик.

Вміст цитокінів в сироватці крові, зокрема α -1-інтерлейкіну-1 (α -IF), інтерлейкіну-1 (α -IF), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-8 (IL-8) визначали імуноферментним методом із застосуванням комерційних тест-систем фірми "Diaclone" (Франція).

Отримані результати оброблені за допомогою статистичної програми Biostat із використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У формуванні атеросклеротичного запалення цитокінам належить важлива роль забезпечення клітинних реакцій, з якими пов'язано не тільки пошкодження судинного ендотелію, а й формування нових витоків і подальша "доля" атеросклеротичної бляшки. При цьому утворюється проліферативний пул нових клітин запалення і фактично створюється вся конструкція

останньої [4].

Серед прозапальних агентів, що беруть участь в ушкодженні судинної стінки, особливої уваги заслуговує ФНП-α. Зростання його в крові спостерігають вже на ранніх етапах патологічного процесу у відповідь на пошкодження ендотелію модифікованими ліпопротеїнами. Цей прозапальний цитокін підсилює експресію молекул адгезії, активує макрофаги, нейтро-

філи, сприяє секреції простагландинів, надає хемотаксичної дії на різні клітини, зумовлюючи при цьому синтез білків гострої фази запалення [5].

Проведене нами дослідження встановило вірогідне підвищення вмісту ФНП-α в сироватці крові хворих на енцефалопатію як діабетичного, так й недіабетичного генезу (табл. 1).

Таблиця 1

Показники цитокінової регуляції у хворих на дисциркуляторну та діабетичну енцефалопатії

Показники	Групи, кількість хворих		
	Контроль (M±m) n=20	Дисциркуляторна енцефалопатія недіабетична (M±m) n=25	Діабетична енцефалопатія (M±m) n=73
ФНП-α, пг/мл	24,19±1,460	56,80±4,219 P ₁ ≤0,001	97,97±3,104 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001
ІЛ-1-β, пг/мл	30,14±2,281	79,25±4,64 P ₁ ≤0,001	106,6±4,848 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,01
ІЛ-6, пг/мл	20,06±1,382	35,48±2,351 P ₁ ≤0,001	68,57±2,986 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001
ІЛ-8, пг/мл	34,74±2,371	63,60±3,651 P ₁ ≤0,001	103,60±3,291 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001

Примітки: P₁ - вірогідність змін щодо контролю (P≤0,05);

P₂ - вірогідність змін щодо групи хворих на дисциркуляторну енцефалопатію недіабетично генезу (≤0,05).

Так, рівень ФНП-α в групі хворих на дисциркуляторну енцефалопатію недіабетичного генезу вірогідно зростає у 2,4 рази порівняно з контролем. За ДЕ відмічалось вірогідно більш помітне підвищення досліджуваного показника - у 4 рази.

Аналіз динаміки рівня цього цитокіну в сироватці крові впродовж стадій розвитку енцефалопатії встановив проградієнтне його зростання з прогресуванням патологічного процесу (табл. 2).

Таблиця 2

Показники цитокінової регуляції у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від її стадії

Показники	Групи, кількість хворих			
	Контроль (M±m) n=20	Діабетична енцефалопатія I стадії (M±m) n=23	Діабетична енцефалопатія II стадії (M±m) n=29	Діабетична енцефалопатія III стадії (M±m) n=21
ФНП-α, г/мл	24,19±1,460	75,17±4,358 P ₁ ≤0,001	101,60±3,400 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001	118,00±5,091 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001 P ₃ ≤0,01
ІЛ-1-β, пг/мл	30,14±2,281	76,23±6,036 P ₁ ≤0,001	109,20±5,099 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001	133,51±10,310 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001 P ₃ ≤0,05
ІЛ-6, пг/мл	20,06±1,382	45,84±2,757 P ₁ ≤0,001	69,3±3,059 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001	93,64±5,045 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001 P ₃ ≤0,001
ІЛ-8, пг/мл	34,74±2,371	75,34±4,002 P ₁ ≤0,001	105,70±4,227 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001	125,61±3,589 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001 P ₃ ≤0,001

Примітки: P₁ - вірогідність змін щодо контролю (≤0,05); P₂ - вірогідність змін щодо групи хворих на ДЕ I стадії (≤0,05); P₃ - вірогідність змін щодо групи хворих на ДЕ II стадії (≤0,05).

Так, за ДЕ I стадії вміст ФНП- α в сироватці крові вірогідно збільшувався у 3,1 рази, за ДЕ II стадії - у 4,1 рази, за ДЕ III стадії - у 4,9 рази.

Окрім ФНП- α , активованій ендотелій секретує такі сполуки, як, ІЛ-1 та ІЛ-2, які здатні активувати макрофаги інтими. У свою чергу, активовані макрофаги виробляють в субендотеліальний простір набір цитокінів, що викликають подальшу активацію ендотелію, зокрема ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α тощо [4, 5].

У пацієнтів обох груп відмічалось вірогідне збільшення вмісту ІЛ-1- α в сироватці крові: у 2,6 рази за дисциркуляторної енцефалопатії недіабетичного генезу та у 3,5 рази за енцефалопатії, що перебігала на тлі ЦД. Слід зауважити, що переважання змін за ДЕ було статистично значущим.

Рівень досліджуваного показника зростав пропорційно стадіям розвитку захворювання: за ДЕ I стадії - у 2,5 рази, II стадії - у 3,6 рази, III стадії - у 4,4 рази.

Вміст ІЛ-6 в сироватці крові досліджуваних пацієнтів вірогідно збільшувався, причому статистично більш суттєво у хворих на ЦД: у 3,7 рази проти 1,9 за дисциркуляторної енцефалопатії недіабетичного генезу.

Рівень цього показника зростав проградієнтно стадіям розвитку енцефалопатії: у 2,3 рази - за ДЕ I стадії, у 3,5 - ДЕ II стадії та у 4,7 рази - ДЕ III стадії.

Як бачимо, ДЕ супроводжується більш помітним зростанням вмісту прозапальних цитокінів порівняно з енцефалопатією недіабетичного генезу, причому підвищення цих маркерів атеросклеротичного запалення відбувається вже на початкових стадіях захворювання із подальшим прогресуванням патологічних змін.

Відомо, що ІЛ-8, що відноситься до групи хемокинів, володіє вираженими прозапальними властивостями, викликаючи експресію молекул міжклітинної адгезії і підсилюючи прилипання нейтрофілів до ендотеліальних клітин та субендотеліальних матричних білків, що свідчить про його основну роль в опосередкуванні запальної відповіді за атеросклерозу [6].

Проведене дослідження встановило зростання в сироватці крові вмісту ІЛ-8 як у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію недіабетичного генезу, так й у пацієнтів з енцефалопатією, що перебігала на тлі ЦД у 1,8 та у 3 рази відповідно.

Аналіз динаміки змін цього показника впродовж стадій розвитку ДЕ виявив його проградієнтне збільшення у 2,2 та у 3 рази за ДЕ I-II стадій із подальшим зростанням за ДЕ III стадії (у 3,6 рази).

Отже, отримані результати свідчать про те, що цитокіни відіграють важливу роль у розвитку патологічних процесів на всіх стадіях розвитку ДЕ. Це пояснюється тим, що, по-перше, вони беруть участь у формуванні ліпідних плям з так званих "пінистих клітин". Останні виникають з макрофагів, що зосередили в собі модифіковані ліпопротеїни. По-друге, сприяють утворенню атеросклеротичної бляшки, що відбувається внаслідок активації вільнорадикальних процесів на тлі прогресування запалення. І, по-третє, досліджуваним цитокінам належить провідна роль у пошкодженні атеросклеротичної бляшки.

Так, під впливом ФНП- α та ІЛ-1, які виділяються макрофагами в зоні інфільтрації, зростає колагеназна активність, забезпечуючи лізис колагену та дестабілізацію бляшок. Наявність нестабільних (або здатних до "вибухів") бляшок є характерною ознакою ате-

росклерозу за ЦД [7]. Прогресування цього процесу значно підвищує ризик тромботичних ускладнень зокрема гострих порушень мозкового кровообігу на тлі ДЕ. Стабільність бляшки залежить від стійкості фіброзної покривки і визначається швидкістю утворення та руйнування колагену. Процес синтезу останнього здійснюється шляхом заміни фібрину на колаген за рахунок реалізації макрофагально-фіброblastичної взаємодії [8].

Попередніми нашими дослідженнями [9] встановлене зростання показника лізису колагену за прогресування ДЕ, що відповідає теперішнім результатам.

На нашу думку, зростання значень показників цитокінової регуляції є не тільки свідченням активної патологічного процесу, а й може використовуватися у якості критеріїв прогресування ДЕ та оцінки ефективності призначеного лікування.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати вказують на необхідність створення комплексного диференційованого підходу щодо діагностики, лікування та профілактики порушень цитокінової регуляції за дисциркуляторної та діабетичної енцефалопатії.

Висновки

1. У хворих на діабетичну енцефалопатію відбувається більш помітне, ніж за дисциркуляторної енцефалопатії недіабетичного генезу збільшення вмісту в сироватці крові фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-1- β , інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8.

2. Зростання показників цитокінової регуляції в сироватці крові за діабетичної енцефалопатії відбувається вже на її ранніх стадіях і прогресує із поглибленням патологічного процесу.

Література

1. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // Міжн. неврол. журн. - 2005. - №4. - С.29-34.
2. Науменко В.Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету // Міжнар. ендокринолог. журн. - 2006. - №1. - С.55.-60.
3. Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете (обзор литературы) // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т.6, № 3. - С.14-19.
4. Fisher M. Diabetes and atherogenesis // Heart. - 2004. - Vol. 90. - P.336-340.
5. Devaraj S., Cheung A.T., Jialal I. et al. Evidence of Increased Inflammation and Microcirculatory Abnormalities in Patients With Type 1 Diabetes and Their Role in Microvascular Complications // Diabetes. - 2007. - Vol.56 (11). - P.2790 - 2796.
6. Daugherty A., Webb N.R., Rateri D. L. et al. Thematic review series: The Immune System and Atherogenesis. Cytokine regulation of macrophage functions in atherogenesis // J. of Lipid Research. - 2006. - Vol. 46. - P. 1812-1822.
7. Liang C.-P., Han S., Senokuchi T. et al. The Macrophage at the Crossroads of Insulin Resistance and Atherosclerosis // Circ. Res. - 2007. - Vol.100 (11). - P.1546 - 1555.
8. Masatoshi J., Hirondou J., Yoshihide A. Serum matrix metalloproteinase-3 in systemic sclerosis // Arch Dermatol Res. - 2004. - Vol. 296. - P. 25-29.
9. Пашковська Н.В., Оленович О.А. Диференційні особливості показників плазматичного фібринолізу та протеолізу у хворих на діабетичну енцефалопатію

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ СТАДИИ

*Н.В.Пашковская, А.И.Курченко,
В.М.Пашковский*

У больных диабетической энцефалопатией изучены особенности показателей цитокиновой регуляции иммунного ответа (фактор некроза опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6 и интерлейкина-8) в сравнении с пациентами с дисциркуляторной энцефалопатией недиабетического генеза.

Установлено, что при диабетической энцефалопатии сывороточные уровни показателей цитокиновой регуляции растут более интенсивно, чем при дисциркуляторной энцефалопатии недиабетического генеза. Обнаруженные изменения углублялись со стадиями энцефалопатии.

Ключевые слова: диабетическая энцефалопатия, дисциркуляторная энцефалопатия, цитокины.

PECULIARITIES OF THE INDICES OF THE REGULATION OF IMMUNE RESPONSE OF PATIENTS WITH DIABETIC ENCEPHALOPATHY DEPENDENT ON ITS STAGE

V.V. Pashkovska, A.I. Kurchenko, V.M. Pashkovsky

The indices of the cytokine regulation of immune response (tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8) were studied in patients with diabetic encephalopathy in comparison with patients that suffer from discirculatory encephalopathy of non-diabetic genesis.

It was established, that in patients with diabetic encephalopathy serum levels of indices of the cytokine regulation increased more intensive than in case of discirculatory encephalopathy of non-diabetic genesis. The disclosed changes aggravated dependent on the stages of encephalopathy.

Key words: diabetic encephalopathy, discirculatory

УДК 616.65-002.2-008.8-078.7

ОСОБЛИВОСТИ ПРОДУКЦІЇ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ- β 1 ТА ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН- α У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ АБАКТЕРІАЛЬНИЙ ПРОСТАТИТ

Порошина Т.В.

ДУ "Інститут урології АМН України"

Ключові слова: хронічний абактеріальний простатит, трансформуючий фактор росту- β 1, фактор некрозу пухлин- α .

Проблема хронічних запальних захворювань чоловічої статеві системи в останні роки набуває все більшої актуальності, а хронічний простатит (ХП) продовжує залишатись важливою медико-соціальною проблемою. На ХП хворіють 10-14% чоловічої популяції всіх вікових та етнічних груп, а дані про розповсюдженість захворювання в Україні та інших державах свідчать про зростання та омолодження контингенту хворих [1, 4]. Одним з небезпечних ускладнень запалення передміхурової залози є розвиток післязапального фіброзу, який призводить до зниження її секреторної та ферментативної активності, що в свою чергу веде до порушення фертильності. Встановлено, що порушення фертильності, яке розвивається на фоні запальних захворювань чоловічих статевих органів, відносяться до групи екскреторного безпліддя, яке може знаходитися на стадії екскреторно-токсичного чи екскреторно-обтураційного. Зниження фертильності в таких випадках відбувається на фоні нормально-го розвитку статевих залоз і частіше за усе при достатньому гормональному забезпеченні [3].

Хоча гормональні сигнали є обов'язковими для успішного сперматогенезу, достатня кількість сучасних наукових даних свідчить про участь в цьому процесі інших пептидів, і в першу чергу цитокинів, які являються ключовими ефекторними молекулами, що ініціюють та координують імунні реакції.

За сучасною класифікацією, яка була розроблена National Institutes of Health (NIN) і National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) 1995/2000 рр., виділяють: I. Гострий бактеріальний (ГБ) простатит; II. Хронічний бактеріальний (ХП) простатит; III. Хронічний абактеріальний простатит/синдром хронічного тазового болю (ХАП/СХТБ): IIIA - запальний (присутність лейкоцитів в спермі, секреті простати чи сечі, яка отримана після масажу простати); IIIB - незапальний (відсутність лейкоцитів у спермі, секреті простати чи сечі, яка отримана після масажу простати); IV. Безсимптомний хронічний простатит [12].

Критичною для встановлення діагнозу піоспермії являється кількість 10 лейкоцитів/мл в спермі (ВООЗ). За даними Kraus W. et al., для розрізнення пацієнтів з бактеріоспермією та без неї велику чутливість і специфічність має кількість $0,2 \times 10^6$ лейкоцитів/мл, хоча піоспермія не завжди має бактеріальну або вірусну природу [9]. Більш того, піоспермія може виявлятися як при абактеріальному простатиті запальної (СХТБ IIIA), так і при простатиті незапальної (СХТБ IIIB) етіології [10]. Отже, найбільш тяжким в діагностичному та лікувальному плані є хронічний абактеріальний простатит, а його розподіл по категоріям IIIA та IIIB признано тимчасовим та призвано стандартизувати діагностичні та лікувальні підходи на етапі, коли питання етіології, патогенезу, і, відповідно, діагностики ХАП ще не з'ясовані [6].

В зв'язку з тим, що кількість лейкоцитів в секреті передміхурової залози та еякуляті не завжди корелює з