

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ПРОМЕНЕВИХ РЕАКЦІЙ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НОВОУТВОРЕНЬ У ДІЛЯНЦІ ГОЛОВИ І ШИЇ ТА ЇХ УСУНЕННЯ

Застосування гелю «Апідент» у комплексній терапії променеви́х реакцій слизової оболонки порожнини рота (СОПР) у хворих із новоутвореннями у ділянці голови і шиї після проведення променевого лікування благотворно впливало на об'єктивні та суб'єктивні симптоми променеви́х реакцій. Відзначено швидке зниження частоти виявлення набряку, ерозій СОПР, визначалося менше випадків кровоточивості ясен, явищ осередкового та зливного епітелітів, виразково-некротичних процесів. Спостерігалось зниження ступеня вираженості ксеростомії, що сприяло покращанню гігієнічного стану порожнини рота, запобіганню вторинній мікробній колонізації уражених слизових поверхонь. Застосування гелю «Апідент» скорочувало терміни відновлення структурно-функціональної цілісності СОПР, що підвищувало якість життя хворих, пришвидшувало їх реабілітацію.

Ключові слова: променева терапія, променеви́ реакції, лікування, слизова оболонка порожнини рота, ксеростомія.

CLINICAL EFFECTS IN MANIFESTATIONS OF RADIATION REACTIONS OF THE ORAL MUCOUS MEMBRANE IN PATIENTS AFTER RADIATION THERAPY OF MALIGNANT NEOPLASMS IN THE AREA OF THE HEAD AND NECK AND THEIR REMOVAL

The application of the gel "Apident" in the complex therapy of radiation reactions of oral mucous membrane (OMM) in patients with neoplasms in the area of the head and neck after radiation treatment influenced favorably the objective and subjective symptoms of radiation reactions. There was observed fast fall in frequency of edema, OMM erosion, there were less often marked gingival hemorrhage, phenomena of focal and confluent epitheliitis, ulcerous-necrotic processes. There was noted reduction in the level of xerostomia manifestation, which promoted improvement of the oral hygienic condition, prevention of the secondary microbic colonization of the damaged mucous surfaces. The application of the gel "Apident" reduced terms of restoration of OMM structural-functional integrity, which improved life quality of patients and promoted their rehabilitation.

Key words: radiation therapy, radiation reactions, treatment, the oral mucous membrane, xerostomia.

УДК 616-002.3-056.5-076-085.33-085.37-06:612.017.1

М. М. Мішина, *д-р мед. наук, проф.*

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ДІТЕЙ З ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ

Харківський національний медичний університет

Вступ

Проблеми терапії гнійно-запальних процесів (ГЗП) й пов'язаних з цим ускладнень, продовжують залишатися актуальними. Труднощі ранньої діагностики цих ускладнень, тривале лікування з низьким терапевтичним ефектом надають даній проблемі важливого медико-соціального й державного значення. Однією з причин несприятливих результатів лікування ГЗП є імунодепресивний стан. За останні десятиліття проведено низку досліджень, спрямованих на вивчення імунної відповіді та її порушень, а також шляхів корекції у різних груп хворих з гнійно-запальними процесами. Хірургічна агресія, у першу

чергу, впливає на показники клітинної ланки імунітету, призводячи до зниження рівня лімфоцитів периферичної крові в перші дві-три доби після операції, порушення нормального співвідношення між Т- і В-лімфоцитами і співвідношення між субпопуляціями Т-лімфоцитів [1; 9].

Імунодефіцит у хворих з післяопераційними гнійно-септичними процесами має складний патогенез, у розвитку якого великого значення, поряд з високим рівнем ендотоксикозу, мікроциркуляторних розладів і порушеннями анаболічних процесів, набувають кількісні та якісні зміни основних ланок імунної системи. Зниження імунного потенціалу організму у пацієнта сприяє підвищенню як про-

запальних, так і ГЗП, але й збільшує ризик його генералізації та вторинного інфікування. Сьогодні приділяється велика увага патогенезу порушень імунної відповіді та її корекції при хірургічних ГЗП [7; 8]. В основі вторинного імунодефіциту при даній патології лежать кілька механізмів: загибель клітинних популяцій, дисбаланс клітинних популяцій, функціональна клітинна блокада рецепторів за рахунок зв'язування рецепторного апарату мікробними екзо- і ендотоксинами. У ранній фазі виникають такі порушення в імунній системі: зниження рівня активних речовин, що беруть участь у регуляції гуморального та клітинного імунітету, зменшення відносного й аб-

солотного вмісту Т- і В-лімфоцитів; збільшення вмісту низькодиференційованих клітин, що не володіють специфічними властивостями імунокомпетентних клітин [2; 6].

Внаслідок цих змін відбуваються зниження синтезу анти-тіл, бактерицидної функції макро- і мікрофагів, зменшення синтезу медіаторів, які беруть участь у формуванні механізму міграції клітин у вогнище запалення, а також у порушенні диференціювання імунокомпетентних клітин. Загальновідомо, що ступінь порушення показників діяльності імунної системи залежить від її вихідного рівня та сили впливу патогенних факторів. Проте підсумовуючи всі отримані дані, можна стверджувати, що незалежно від початкового стану імунної системи у хірургічних хворих зміни, які відбуваються в імунному статусі, однотипні та реєструються як на клітинному, так і на гуморальному рівні [3; 11].

Метою даного дослідження була оцінка впливу комплексної терапії на імунний та цитокіновий стан у дітей з гнійно-запальними процесами.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були імунограми хворих дітей із гнійно-запальними інфекціями: гострим післяопераційним перитонітом (n=24), гострим гематогенним остеомієлітом (n=15), гострою деструктивною пневмонією (n=19). Матеріал для дослідження брали до терапії та після проведеного лікування. Імунні клітини були визначені за допомогою моноклональних антитіл (МКА) фірми Serotec, рівні цитокінів та імуноглобулінів — методом імуноферментного аналізу [4; 5]. Дані оброблені методами варіаційної статистики [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження стану клітинної та гуморальної ланок імунної системи і показни-

ків неспецифічної резистентності у дітей із ГЗП до лікування свідчать про такі зміни: у сироватці крові відбулося збільшення вмісту IgA і IgG у 50 %, а IgM — у 30 % обстежених. При аналізі абсолютних показників ця тенденція зберігалася — збільшення концентрації IgA — (2,56±0,31) г/л і IgG — (16,19±±1,61) г/л перевищувало контрольні значення. У 100 % обстежених спостерігався підвищений рівень утворення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Відносна й абсолютна кількість субпопуляцій лімфоцитів мала тенденцію до зниження функціональної активності лімфоцитів (табл. 1).

Зниження здатності лімфоцитів виділяти лімфокіни зумовлює тривалі персистенції збуд-

ників гнійно-запальних процесів і зниження специфічного імунного захисту. Фагоцитарна кількість нейтрофілів (ФІ (51,71±±5,61) %) та їх поглинальна здатність (ФЧ 2,46±0,39) були нижче контрольних значень (табл. 2). При аналізі здобутих результатів після комплексної терапії, яку проводили протягом 10 діб, що включала різні комбінації препаратів цитокінокоректора РЛ, імуномодулятора ПО з протимікробним препаратом ЦП. Було встановлено, що у гуморальній ланці імунітету (табл. 3) відзначається достовірне підвищення концентрації IgA — (3,69±0,15) г/л у сироватці крові дітей з ГЗП, які отримували комплексну терапію, що включала застосування ЦП з РЛ і ПО.

Таблиця 1

Показники лімфоцитограми у дітей із гнійно-запальними процесами на фоні застосування комплексної терапії

Показник	До терапії (контроль)	Групи дітей із застосуванням ЦП		
		РЛ, n=19	ПО, n=18	РЛ+ПО, n=21
Лейкоцити, ·10 ⁹ (1,5–2,4)	1,73±0,25	1,88±0,19	1,61±0,21	2,18±0,53
CD3, % (60–80)	43,18±1,97	74,33±1,73*	70,00±3,20*	69,17±2,49*
CD3, ·10 ⁹ (1,0–2,4)	0,25±0,17	1,40±0,17*	1,13±0,15*	1,21±0,14*
CD4, % (33–50)	24,11±1,45	41,33±4,49*	40,20±2,08*	42,00±2,42*
CD4, ·10 ⁹ (0,6–1,7)	0,16±0,10	0,78±0,08*	0,64±0,08*	0,73±0,20*
CD8, % (16–39)	14,98±2,26	32,33±3,67**	30,00±2,16*	27,00±1,52*
CD8, ·10 ⁹ (0,3–1,0)	0,99±0,07	0,60±0,05*	0,49±0,07*	0,49±0,05*
CD16, % (3–20)	2,03±2,17	11,00±3,26	15,20±2,95*	17,33±2,33*
CD16, ·10 ⁹ (0,03–0,5)	0,02±0,07	0,21±0,05	0,24±0,04	0,33±0,06
CD19, % (5–22)	8,60±1,57	11,66±1,05	14,80±1,77	11,83±0,70
CD19, ·10 ⁹ (0,04–0,4)	0,02±0,04	0,22±0,02	0,25±0,06	0,35±0,07
PTML, % (30–75)	75,80±5,55	70,66±15,91	88,20±6,76*	79,33±5,31

Примітка. У табл. 1–3: ЦП — цефепім; РЛ — ронколейкін; ПО — поліоксидоній; * — p≤0,001 порівняно з контрольною групою.

**Показники фагоцитарної активності
у дітей із гострими запальними процесами
на фоні застосування комплексної терапії**

Показник	До терапії (контроль)	Групи дітей із застосуванням ЦП		
		РЛ, n=19	ПО, n=18	РЛ+ПО, n=21
ФІ, %	51,71±5,61	69,50±7,35	64,66±3,26	84,67±4,10*
ФЧ	2,46±0,39	3,60±0,30	3,24±0,24	5,60±0,21*
НСТ, %	36,25±3,74	30,00±4,19	43,33±6,53*	33,00±4,91

Таблиця 3

**Показники гуморального імунітету
у дітей із гострими запальними процесами,
які отримували комплексну терапію**

Показник	До терапії (контроль)	Групи дітей із застосуванням ЦП		
		РЛ, n=19	ПО, n=18	РЛ+ПО, n=21
IgA, г/л	2,56±0,31	1,81±0,52*	1,70±0,47*	3,69±0,15*
gM, г/л	2,46±0,16	1,60±0,50*	1,47±0,27	1,31±0,15*
IgG, г/л	16,19±1,61	15,68±3,65	13,78±1,15*	12,29±1,02
ЦІК, од. опт. щільності	185,43±17,68	146,60±14,40*	165,00±13,34	106,21±15,05*

При аналізі показників неспецифічної резистентності встановлено достовірне підвищення фагоцитарної, поглинальної та міграційної функцій нейтрофілів у групі дітей, які отримували комплексну терапію. Застосування комбінованої терапії викликало збільшення концентрації IgA та підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів, що може бути зумовлено спроможністю ПО й РЛ впливати на стан Т-хелперів, які внаслідок цього набувають здатності відповідати на патогени активацією. Вміст ЦІК у сироватці крові достовірно не підвищувався.

При оцінці цитокинового статусу було відзначено зниження рівнів прозапальних цитокинів у сироватці крові (рис. 1).

Рівень TNF α у дітей, які отримували терапію, що включала ЦП та ПО становив (106,7±4,1) пкг/мл, у дітей, які отримували терапію ЦП з РЛ, — знижувався до (74,1±8,3) пкг/мл, що було нижчим, ніж до лікування — (193,6±2,0) пкг/мл, але у 3,15 разу більшим, ніж у здорових дітей — (23,5±1,3) пкг/мл. Динаміка показників IL-1 β у групі дітей, які отримували терапію, що включала ЦП та ПО, — (120,0±30,8) пкг/мл, та у групі дітей, які отримували терапію, що включала ЦП, РЛ та ПО, — (64,8±15,3) пкг/мл, значно різнилася: порівняно зі здоровими дітьми показники залишаються високими, проте у групі дітей, які отримували комбіновану терапію ЦП, РЛ та ПО, цей показник був майже удвічі меншим, ніж у дітей, які отримували терапію без цитокинокоректора. У групі дітей, які отримували терапію, що включала ЦП та ПО, цей показник залишався високим — (101,1±2,4) пкг/мл. Динаміка показників серореактивного білка (СРБ) у групі дітей, які отримували терапію, що включала ЦП та ПО, — (47,9±0,9) мг/л, та у групі дітей, які отримували терапію, що включала ЦП, РЛ і ПО, — (12,8±0,4) мг/л — також значно різнилася: порівняно зі здоро-

вими дітьми показники залишаються високими, але у дітей, які отримували комбіновану терапію, що включала ЦП, РЛ та ПО, цей показник був у 3,7 разу меншим, ніж у групі дітей, що отримували терапію без цитокинокоректора. Рівень СРБ у групі дітей, які отримували тера-

пію, що включала ЦП і РЛ, залишався досить високим — (22,8±4,1) мг/л, що було у 1,78 разу вищим, ніж у групі дітей, які отримували комбіновану терапію, що включала ЦП, РЛ та ПО (p<0,05).

Показники усіх маркерів запалення у дітей з ГЗП, які отримували

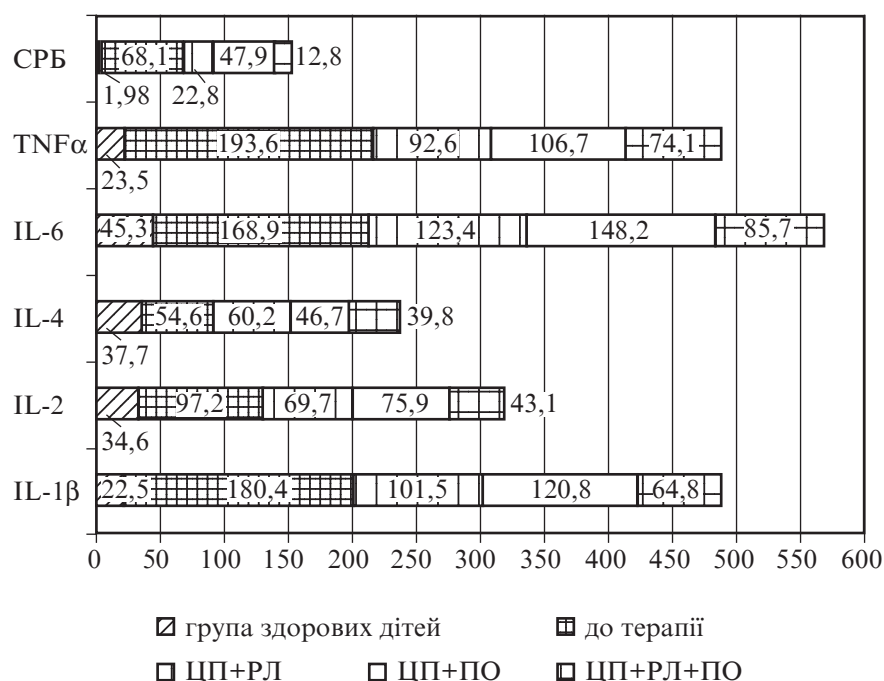


Рис. 1. Показники цитокинового балансу у дітей із гострими запальними процесами до лікування та після комплексної терапії

мували комплексну терапію, що включала ЦП і ПО або ЦП і РЛ, були достовірно вищими ($p < 0,001$), ніж у групі порівняння (здорові діти). Зниження рівнів прозапальних цитокінів ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$), СРБ у групі дітей, які отримували терапію, що включала ЦП, РЛ і ПО, свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу у дітей з ГЗП.

Висновки

На підставі отриманих даних можна констатувати, що застосування в комплексній терапії імуномодулятора поліоксидонію та цитокінокоректора ронколейкіну сприяє відновленню адекватної імунної відповіді.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з розробкою схем комбінованої терапії на підставі визначення стану ендогенної інтоксикації при гнійно-запальних процесах у дітей для нормалізації активності антиоксидантної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Акимова В. Н.* Маркеры системного воспалительного ответа при острых абдоминальных заболеваниях [Электронный ресурс] / В. Н. Акимова, Н. З. Луцив, О. П. Цимбала // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 6. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/113-11322>
2. *Бондаренко А. Л.* Актуальные вопросы этиопатогенеза и лечения сепсиса / А. Л. Бондаренко // *Сепсис. Проблемы диагностики, терапии та профилактики* : матеріали наук.-практ. конф. – Харків, 2006. – С. 49–50.
3. *Іфтодій А. Г.* Профилактика та комплексне лікування післяопераційних гнійно-запальних ускладнень в порожнинній хірургії / А. Г. Іфтодій, В. П. Піщак, І. Й. Сидорчук. – Чернівці : Мед. академія, 2004. – 200 с.
4. *Иммунологические методы исследований* / под ред. И. Лефковитса, П. Перниси ; пер. с англ. ; Швейцария. Базельский ин-т иммунологии. – М. : Мир, 1988. – 527 с.
5. *Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов человека с помощью панели моноклональных антител* / А. В. Филатов, П. С. Багурин, Н. А. Маркова [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 1990. – № 1. – С. 16–19.

6. *Козлов В. К.* Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса : пособие для врачей / В. К. Козлов. – СПб., 2002. – 48 с.

7. *Кузнецов А. А.* Дискуссионные аспекты проблемы сепсиса / А. А. Кузнецов // *Сепсис. Проблемы диагностики, терапии та профилактики* : матеріали наук.-практ. конф. – Харків, 2006. – С. 19–22.

8. *Дисбаланс цитокинов как фактор патогенеза гнойно-септических заболеваний и иммунокорригирующие эффекты лейкинферона* / В. П. Кузнецов, В. П. Маркелова, В. А. Лазанович [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 11–20.

9. *Курбанов А. И.* Современные представления о механизме действия антиоксидантов на фагоцитоз / А. И. Курбанов // *Международный медицинский журнал*. – 2008. – № 3. – С. 104–107.

10. *Ланач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Ланач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

11. *Evans T. J.* Cytokine-treated human neutrophils contain inducible nitric oxide synthase that produces nitration of ingested bacteria / T. J. Evans, L. D. K. Buttery, A. Carpenter // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2006. – Vol. 93. – P. 53–58.

УДК 616-002.3-056.5-076-085.33-085.37-06:612.017.1

М. М. Мішина

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ІМУНОЇ СИСТЕМИ ТА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ДІТЕЙ З ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ

На підставі отриманих результатів проведена оцінка імунного і цитокінового статусів у дітей з гнійно-запальними процесами до і після комплексної терапії, яка проводилася протягом 10 діб і включала різні комбінації препаратів цитокінокоректора ронколейкіну, імуномодулятора поліоксидонію з протимікробним препаратом цефепімом.

Відмічається достовірне підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів і концентрації IgA в сироватці крові дітей з гнійно-запальними процесами, що отримували комплексну терапію, при якій застосовувалися цефепім з ронколейкіном і поліоксидонієм. Показники всіх маркерів запалення у дітей з гнійно-запальними процесами, що отримували комплексну терапію, яка включала цефепім і поліоксидоній або цефепім і ронколейкін, були достовірно вищими ($p < 0,001$), ніж у групі порівняння (здорові діти) або у групі дітей, що отримували цитокінокоректор та імуномодулятор комплексно з протимікробним препаратом. Зниження рівнів прозапальних цитокінів ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$), СРБ у групі дітей, що отримували терапію, яка включала цефепім, ронколейкін і поліоксидоній, свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу у дітей з гнійно-запальними процесами.

Ключові слова: імунний статус, цитокіни, фагоцитоз, гнійно-запальний процес.

UDC 616-002.3-056.5-076-085.33-085.37-06:612.017.1

M. M. Mishina

INFLUENCE OF COMBINED THERAPY ON THE IMMUNE SYSTEM AND CYTOKINE BALANCE IN CHILDREN WITH PURULENT INFLAMMATORY PROCESSES

Based on research data it was evaluated immune and cytokine state in children with purulent inflammatory processes before and after complex therapy, which was held for 10 days and included various combinations of cytokine corrector ronkoleukin, immunomodulator polyoxidonium and antimicrobial drug cefepim.

A significant increase in the neutrophils phagocytic activity and IgA concentration in the serum of children with purulent inflammatory processes receiving combined therapy of cefepim with ronkoleukin and polyoxidonium was shown. All markers of inflammation in children with purulent processes receiving complex therapy including cefepim + polyoxidonium or cefepim + ronkoleukin were significantly higher ($p < 0.001$), than in group of healthy children or in a group of children who received cytokine corrector and immunomodulator together with an antimicrobial agent. Reduce in levels of proinflammatory cytokines ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$) and C-reactive protein in the group of children who received therapy with cefepim, ronkoleukin and polyoxidonium indicates a decrease in inflammatory process intensity in children with purulent processes.

Key words: immune state, cytokines, phagocytosis, purulent inflammatory processes.