

Аль Харірі Махмуд Жумаа, С. І. Семененко, С. В. Зайков, О. О. Яковлева ДИНАМІКА ПАРАМЕТРІВ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІМУНОМОДУЛЯТОРА І БАКТЕРІОФАГА В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З РИНОСИНУСИТОМ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИМУНОМОДУЛЯТОРА И БАКТЕРИОФАГА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РИНОСИНУСИТОМ

Аль Харіри Махмуд Жумаа, С. І. Семененко, С. В. Зайков,
О. А. Яковлева

Резюме

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных проблеме диагностики и лечения риносинусита, остаются не до конца решенными вопросы его своевременной диагностики и эффективного лечения данной категории пациентов.

Цель работы — изучение состояния местного иммунитета у пациентов с риносинуситом при проведении базисной терапии и лечения с использованием иммуномодулятора и бактериофага.

Материалы и методы. Обследовано 60 пациентов с острым бактериальным риносинуситом, которые были распределены на две группы. Группа 1 (группа сравнения) включала 30 пациентов с риносинуситом, получавших только базисную терапию, группа 2 (группа исследования) состояла из 30 пациентов с риносинуситом, которым в состав базисной терапии были включены иммуномодулятор инозин пранобекс и бактериофаг (пиофаг). С целью оценки параметров местного иммунитета определяли уровень секреторного иммуноглобулина А (slgA) с помощью иммуноферментного анализа в секрете носа и его пазух.

Результаты. Установлено, что уровень slgA был в более низких пределах (от 0,72 до 0,98 мг / л), чем стандартные нормы для лиц в этой возрастной категории (1,3–13,3 мг / л), и не имел статистически значимой разницы в обеих группах пациентов до начала их терапии. Более низкий исходный уровень slgA у пациентов с риносинуситом свидетельствовал о недостаточной защите слизистой оболочки носоглотки от инфекционных агентов. При повторном обследовании пациентов, получавших базисную терапию, и лиц, дополнительно получавших бактериофаг и иммуномодулятор, были выявлены достоверные различия в уровне slgA в секрете носа и околоносовых пазух. Так, в группе 1 увеличение концентрации slgA наблюдалось в 2,1 раза по сравнению с исходным, а в группе 2 — в 4,3 раза, что свидетельствовало об улучшении показателей местного иммунитета при проведении комплексной терапии пациентов.

Вывод. Терапевтический эффект, полученный при добавлении к базисной терапии пациентов с риносинуситом иммуномодулятора и бактериофага, является основанием для более глубокого изучения механизмов действия этих препаратов в лечении данной категории больных.

Ключевые слова: риносинусит, местный иммунитет, секреторный иммуноглобулин, иммуномодулятор, бактериофаг.

Укр. пульмонол. журнал. 2018, № 3, С. 34–37.

Аль Харірі Махмуд Жумаа

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Аспірант кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології

Лікар оториноларинголог,

56, вул. Пирогова, Вінниця, 21016

Тел. 380967775775, alhariri.mahmoud75@gmail.com

CHANGES IN LOCAL IMMUNITY PARAMETERS DURING THE USE OF IMMUNOMODULATOR AND BACTERIOPHAGE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH RHINOSINUSITIS

Al Hariri Mahmoud Jomaa, S. I. Semenenko, S. V. Zaikov,
O. A. Yakovleva

Abstract

Despite the considerable number of studies devoted to the problem of diagnosis and treatment of rhinosinusitis, the issues of its timely diagnosis, as well as the effective treatment of patients, are not fully resolved.

Aim: to study the state of local immunity in patients with rhinosinusitis on maintenance therapy and therapy with immunomodulator and bacteriophage.

Materials and methods. 60 patients with acute bacterial rhinosinusitis were examined. They were divided into two groups. Group 1 (comparator group) included 30 patients with rhinosinusitis receiving maintenance therapy only. Group 2 (study group) consisted of 30 patients with rhinosinusitis, which received the immunomodulator inosine pranobex and bacteriophage (pyophage) in addition to maintenance therapy. In order to evaluate the parameters of local immunity, (the level of secretory immunoglobulin A (IgA)) we conducted an immunoassay of nasal and sinuses secretions.

Results. It was found that IgA level was below (0.72 to 0.98 mg/l) the lower normal limit (1.3–13.3 mg/l) and the differences were not statistically significant in both groups of patients prior to treatment. A lower IgA level in rhinosinusitis patients indicated insufficient protection of the mucous membrane of the nasopharynx from infectious agents. Repeated examination revealed significant differences in the level of IgA between study groups. So, in Group 1 IgA concentration was 2.1 higher at the end of treatment in comparison with those at the beginning. In group 2 after treatment IgA increased by 4.3 times, indicating an improvement in local immunity of patients.

Conclusion. The therapeutic effect of adding immunomodulator and bacteriophage to the maintenance therapy in patients with rhinosinusitis requires in-depth study of the mechanisms of action of these drugs.

Key words: rhinosinusitis, local immunity, secretory immunoglobulin, immunomodulator, bacteriophage.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 3: 34–37.

Al Hariri Mahmoud Jomaa

National Pirogov Memorial medical university, Vinnytsya

Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology

Post-graduate student, otolaryngologist

56, Pirogova St., Vinnytsya, 21016, Ukraine

Tel.: 380967775775, alhariri.mahmoud75@gmail.com

Запальні захворювання носа і придаткових пазух займають одне із перших місць в практиці оториноларинголога, оскільки близько 25 % дорослого населення страждають на риносинусити [8]. Така тенденція обумов-

лена зростанням частоти вірусних, імунодефіцитних і алергічних захворювань, запальних процесів з боку порожнини носа і його придаткових пазух [4]. Цим обумовлено порушення вентиляції і відтоку вмісту з пазухи, навіть при незначному набряку слизової оболонки в області природного співустя. Питання патогенезу, перебігу, діагностики та лікування хворих на дану патологію тісно пов'язані зі змінами в системі місцевого і загально-

© Аль Харірі Махмуд Жумаа, Семененко С. І., Зайков С. В., Яковлева О. О., 2018.

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2018-101-3-34-37

го імунітету, з проблемою алергізації організму [5]. Часто гострі запальні захворювання носа і його придаткових пазух набувають хронічного характеру і характеризуються млявим, тривалим перебігом, що погіршує якість життя пацієнтів [2]. Крім того, це пов'язано як зі зміною вірулентності і резистентності мікрофлори, яка є етіологічним фактором у виникненні риносинуситу, так і зі зниженням імунологічної реактивності організму. Саме тому терапію пацієнтів з інфекційними запальними захворюваннями дихальних шляхів логічно будувати з урахуванням імунних порушень в організмі, їх імунопатогенезом [5, 7].

Не меншою проблемою є й гострий риносинусит, частота якого в структурі оториноларингологічної патології складає до 20 %. Вважається, що у 5-15 % дорослого і біля 5 % дитячого населення планети виявляється наявність цієї форми риносинуситу [4, 7]. Щорічно захворювання діагностують в 30 млн. дорослих жителів США, на нього страждають 14,7 % американців [8]. В країнах Європи за медичною допомогою з приводу гострого риносинуситу щорічно звертаються 8,4-12 % дорослого населення [6].

Незважаючи на вдосконалення методів діагностики і лікування, поширеність запальної патології придаткових пазух носа, в тому числі рецидивуючих і хронічних їх форм, не тільки не знижується, але продовжує підвищуватися [3, 7]. Риносинусит часто призводить до тимчасової втрати працездатності та істотно позначається на якості життя хворих, причому це погіршення може бути навіть більш вираженим, ніж при ішемічній хворобі серця і хронічному обструктивному захворюванні легень, а у 26 % пацієнтів риносинусит супроводжується розвитком або прогресуванням депресій [6, 8].

Результати досліджень підтверджують, що гострий риносинусит вірусної природи викликаний в основному респіраторними вірусами (риновіруси, респіраторно-синцитіальний, аденовірус, коронавірус). Спектр збудників бактеріального гострого риносинуситу залишається відносно постійним і найбільш часто представлений *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*, рідше — *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* (частіше у дітей), *Staphylococcus aureus*, анаеробами [1, 4, 5].

Під впливом вірусів руйнуються вії клітин миготливого епітелію, розвивається набряк слизової оболонки, який викликає дисфункцію, а в подальшому — блокаду придаткових пазух носа. Руйнування війок, порушення вентиляції придаткових пазух з підвищенням в'язкості секрету на тлі посилення набряку слизової оболонки значно знижують ефективність мукоциліарного транспорту і призводять до порушення дренажу, що створює умови для розвитку вторинного бактеріального запалення, тому гострий вірусний риносинусит швидко трансформується в поствірусний бактеріальний [1, 6].

Основними цілями патогенетичної і симптоматичної терапії при гострому бактеріальному риносинуситі є зменшення набряку і запалення, нормалізація реологічних властивостей назального секрету і ефективна елімінація патологічного вмісту [6]. В Україні в даний час медична допомога пацієнтам з гострим бактеріальним риносинуситом на первинному етапі здійснюється відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я

України від 16.07.2014 р № 499 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях», в ЛОР-практиці керуються протоколом, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.03.2009 р № 181 «Про затвердження протоколів Надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія», з урахуванням рекомендацій ряду міжнародних документів - EPOS, Американського товариства інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America — IDSA) та ін.

Беручи до уваги багатофакторність патогенезу риносинуситу, у всіх керівних документах визнано відсутність доказів ефективності будь-якого варіанту монотерапії, причому як загальної, так і місцевої. Запорукою успіху є комплексне лікування, спрямоване на основні ланки етіопатогенезу даного захворювання. Саме тому до основних груп лікарських засобів, що застосовуються для впливу на окремі етіопатогенетичні ланки захворювання, відносять антибактеріальні, протинабрякові, протизапальні, муколітичні препарати [6-8]. Обов'язковим компонентом лікування є також імунореабілітація із застосуванням препаратів з імуномодулюючою дією, які здатні відновлювати як системний, так і місцевий імунний захист слизових оболонок органів дихання. Слід відмітити, що система місцевого імунітету являє собою сукупність елементів імунної системи, які захищають слизові оболонки та шкіру. Головними особливостями функціонування системи місцевого імунітету є контакт із величезною кількістю антигенів. Головний імуноглобулін — IgA, зокрема, секреторна його форма (sIgA). Імунна відповідь, що реалізується системою місцевого імунітету, має переважно протизапальний характер [1, 5].

Все вищевикладене обумовлює актуальність вибору оптимальної тактики етіопатогенетичного лікування при риносинуситі як одному з найбільш частих захворювань не тільки в оториноларингологічній, але також в педіатричній і загальній лікарській практиці. При цьому перспективу для підвищення ефективності лікування пацієнтів мають препарати з антибактеріальною (зокрема бактеріофаги, особливо з урахуванням зростаючої хіміорезистентності до антибіотиків), протівірусною та одночасно імуномодулюючою дією (наприклад, інозит пранобекс). Слід відмітити, що в доступній літературі ми не знайшли даних про одночасне використання вказаних препаратів у пацієнтів з риносинуситом та вплив цих лікарських засобів на стан місцевого імунітету.

Мета роботи — вивчити стан місцевого імунітету у пацієнтів з риносинуситом при проведенні базисної терапії та терапії з використанням імуномодулятора і бактеріофага.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 60 пацієнтів віком від 19 до 65 років з гострим бактеріальним риносинуситом. Дослідження здійснювали на базі Вінницького міського лікувально-діагностичного центру. Діагноз гострого бактеріального риносинуситу встановлювався пацієнтам згідно існуючих стандартів діагностики даної патології. Усі пацієнти були розподілені на дві групи. До I групи або групи

Вплив двох варіантів терапії на динаміку рівня sIgA

Рівень sIgA	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 30)	Kruskal-Wallis ANOVA test (p)
До початку лікування (1,3–13,3 мг/л)	0,88 (0,72;0,98)	1,00 (0,75; 1,10)	p > 0,05
Через 7-10 днів від початку лікування	2,85 (2,30;3,50)	5,30 (3,50; 6,25)	p ₁₋₂ < 0,0001
Динаміка у порівнянні з вихідною величиною	Збільшення в 2,1 (1,7; 2,8) рази	Збільшення в 4,3 (3,0; 5,3) рази	p ₁₋₂ < 0,0001

Примітки: 1. Кількісні величини представлені як медіана і інтерквартильний розмах (25 і 75 персантілі). 2. Динаміка показників розрахована як $\{($ величина показника на 7–10 день — вихідна величина) / вихідна величина) $\times 100$ %. Якщо вона перевищувала 100 % вона представлена як збільшення показників у рази. 3. Міжгрупова різниця кількісних показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test (представлений критерій H і p для тесту і p між окремими групами).

порівняння ввійшли 30 пацієнтів (група контролю), хворих на риносинусит, що знаходились на базисній терапії, яка включала патогенетичну, симптоматичну, протизапальну терапію. II групу або групу, дослідження, склали 30 пацієнтів з діагнозом гострий бактеріальний риносинусит, до складу базисної терапії яких додавали імуномодулятор (інозит пранобекс) і бактеріофаг (піофаг). Інозин пранобекс пацієнти приймали перорально в дозі (50 мг/кг) маси тіла три рази на добу протягом 7–10 днів, а бактеріофаг (піофаг) вводили у вигляді крапель 3–4 краплі в кожний носовий хід три рази на день протягом 7–10 днів або після катетеризації пазухи носа, яку промивали перед цим стерильним 0,9 % розчином хлориду натрію, після чого вводили бактеріофаг в порожнину пазухи через катетер по 3–5 мл один раз на день протягом 7–10 днів.

Оцінку місцевого імунітету слизової оболонки порожнини носа здійснювали методом твердофазного імуоферментного аналізу, який проводився в дві стадії. Для забору матеріалу використовували назальні змиви, розведення назальних змивів проводиться 3-х ступеневе. Визначення sIgA проводили за допомогою набору реагентів «IgA секреторний – ІФА – БЕСТ». Забір назальних змивів проводився у об'ємі 0,2-0,5 мл (200-500 мкл) на 1 мл 0,9 % розчину хлориду натрію. Перед проведенням аналізу флакони з калібрувальними і контрольними зразками центрифугували на мікроцентрифузі так, щоб краплі розчинів зі стінок і кришки опустилися на дно. Потім вміст кожної пробірки перемішували на вортексі або піпетуванням.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою статистичної комп'ютерної програми Statistica for Windows v.12 з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати та їх обговорення

Відомо, що саме sIgA відіграє важливу роль у стані місцевого імунітету слизової оболонки носа і захисті носоглотки від інфекційних агентів. Він являє собою димер, що складається з двох мономерів, ковалентно пов'язаних з секреторним компонентом, що оберігає його від деструкції. Зростання цього показника відбувається під впливом антигенів вірусів чи бактерій у відповідь на запальний інфекційний процес. При визначенні досліджуваного нами рівня sIgA у носовому секреті

у хворих на риносинусит, було виявлено, що рівень sIgA був в більш низьких межах (від 0,72 до 0,98 мг/л), ніж стандартні норми для осіб цієї вікової категорії (1,3–13,3 мг/л) та не мав статистично значущої різниці в обох групах пацієнтів до початку їх терапії. При повторному дослідженні рівня sIgA у осіб, що лікувались за допомогою базисної терапії, та пацієнтів, яким до базисної терапії був включений імуномодулятор (інозин пранобекс) і бактеріофаг (піофаг), були отримані інші результати, що представлено в таблиці. Так, в групі пацієнтів, що лікувались лише базисною терапією, через 7-10 днів спостерігалось збільшення концентрації sIgA в 2,1 рази, а в групі пацієнтів з додаванням імуномодулятора і бактеріофага — в 4,3 рази, що свідчило на користь більш значного покращення показників місцевого імунітету при додаванні імуномодулятора і бактеріофага до режиму стандартної базисної терапії.

Отримані результати можна пояснити за рахунок механізмів дії інозиту пранобекс та бактеріофагу (піофагу), які можна вважати для пацієнтів з риносинуситом синергічними. Так, інозит пранобекс чинить пряму протівірусну та імуномодулюючу дію, які мають важливе значення для даної категорії хворих. Пряма протівірусна дія обумовлена зв'язуванням із рибосомами вражених вірусом клітин, що уповільнює синтез вірусної матричної РНК та призводить до пригнічення реплікації РНК- та ДНК-геномних вірусів, а опосередкована протівірусна дія пов'язана з індукцією інтерферогенезу. Імуномодулюючий ефект інозиту пранобекс обумовлений впливом на Т-лімфоцити (активація синтезу цитокінів) та підвищенням фагоцитарної активності макрофагів, оскільки інозит пранобекс посилює диференціацію пре-Т-лімфоцитів, стимулює індуквану мітогенами проліферацію Т- і В-лімфоцитів, підвищує функціональну активність Т-лімфоцитів, у тому числі їх здатність до утворення лімфокінів, нормалізує співвідношення між основними регуляторними субпопуляціями CD4+/CD8+ та сприяє нормалізації утворення Т-клітин пам'яті. Крім того, інозит пранобекс значно посилює продукцію інтерлейкіну-2 лімфоцитами та сприяє експресії рецепторів до нього на лімфоїдних клітинах, стимулює активність натуральних кілерів та макрофагів до фагоцитозу, процесингу та презентації антигену, що сприяє збільшенню кількості клітин, що продукують антитіла, вже з перших днів лікування. Доведено також, що інозит пранобекс стимулює синтез інтерлейкіну-1, мікробіцидність, екс-

пресію мембранних рецепторів, здатність реагувати на лімфокіни та хемотаксичні фактори. В ході проведених раніше досліджень *in vivo* відмічалось, окрім того, значне підвищення продукції ендogenous гамма-інтерферону та зменшення продукції інтерлейкіну-4. В результаті такої комплексної дії зменшується вірусне навантаження на організм, нормалізується діяльність імунної системи, значно активізується синтез власних інтерферонів, що сприяє стійкості до інфекційних захворювань та швидкій локалізації вогнищ інфекційного запалення, зокрема на слизових оболонках дихальних шляхів. Використаний нами з метою комплексного лікування пацієнтів з риносинуситом бактеріофаг (піофаг) має здатність специфічно викликати лізис таких актуальних для бактеріального риносинуситу патогенів, як *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* внаслідок активації фагоцитозу, підвищення активності нейтрофілів та їх метаболічної активності, що перешкоджає появі рецидиву інфекційного процесу та хронізації запалення.

Отже, включення до складу базисної терапії пацієнтів з бактеріальним риносинуситом вказаних імуномодуляторів та бактеріофагу можна вважати цілком доціль-

ним з урахуванням їх позитивного впливу на показники місцевого імунітету слизових оболонок дихальних шляхів, що дозволяє підвищити ефективність лікування відповідної категорії хворих, але дослідження в цьому напрямку слід продовжити.

Висновки

1. У пацієнтів з гострим бактеріальним риносинуситом відзначався низький базовий рівень sIgA, що вказувало на недостатній місцевий захист слизової оболонки носоглотки від інфекційних агентів.

2. При лікуванні хворих на бактеріальний риносинусит лише препаратами базисної терапії спостерігалася недостатня відповідь імунної системи на лікування і триваліший перебіг захворювання на відміну від пацієнтів, яким до режиму базисної терапії був уведений імуномодулюючий препарат і бактеріофаг, що дозволило в 4,3 рази підвищити концентрацію sIgA і досягти достатнього рівня місцевої імунної відповіді.

3. Терапевтичний ефект, який був отриманий при додаванні імуномодулюючого препарату і бактеріофагу до базисної терапії пацієнтів, є підставою для більш глибокого вивчення механізмів дії цих препаратів при лікуванні хворих на риносинусити.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайков СВ. Перспективи применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания. Укр. пульмонолог. журнал. 2009;(3):64–68.
2. Золотова АВ, Свистушкин ВМ. Современные особенности течения острого риносинусита у детей. Consilium Medicum. 2015;(1):90–93.
3. Крюков АИ, и др. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. Медицинский совет. 2012;(11):92–96.
4. Шадыев ТХ. Острый синусит. Русский медицинский журнал. 2013;21(11):567–572.
5. Ярилин АА. Иммунология. Москва: ГЕОТАР-МЕДИА. 2010.
6. Fokkens WJ, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinol. Suppl. 2012;(23):1–298.
7. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. J Allergy Clin Immunol. 2011(128):693–707.
8. Rosenfeld RM, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. Department of Otolaryngology, SUNY Downstate Medical Center and Long Island College Hospital, Brooklyn. 2007;137(3): 1–31.

REFERENCES

1. Zaykov SV. Perspektivy primeneniya bakterialnykh lizatov pri zabolevaniyakh organov dykhaniya (Prospects for the use of bacterial lysates in diseases of the respiratory system). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2009;(3):64–68.
2. Zolotova AV, Svistushkin VM. Sovremennye osobennosti techeniya ostrogo rinosinusa u detey (Modern features of the course of acute rhinosinusitis in children). Consilium Medicum. 2015;(1):90–93.
3. Kryukov AI, ta in. Lechenie patsientov s rinosinuitami: vozmozhnosti konservativnogo i operativnogo vozdeystviya (Treatment of patients with rhinosinusitis: the possibility of conservative and operative effects). Meditsinskiy sovet. 2012;(11):92–96.
4. Shadyev TH. Ostryj sinusit (Acute sinusitis). Russkij medicinskij zhurnal. 2013;21(11):567–572.
5. Yarin AA. Immunologiya (Immunology). Moskva: GEOTAR-MEDIA. 2010.
6. Fokkens WJ, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinol. Suppl. 2012;(23):1–298.
7. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. J Allergy Clin Immunol. 2011(128):693–707.
8. Rosenfeld RM, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. Department of Otolaryngology, SUNY Downstate Medical Center and Long Island College Hospital, Brooklyn. 2007;137(3): 1–31.