

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-10

УДК: 616.211-002.1

## КОНТРОЛЬ ДИНАМІКИ ПАРАМЕТРІВ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РИНОСИНУСИТ

Аль Харірі Махмуд Жумаа, Семененко С.І., Семененко А.І., Якубовська О.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: semenenko05@gmail.com

Статтю отримано 18 грудня 2017 р.; прийнято до друку 16 січня 2018 р.

**Анотація.** Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених проблемі діагностики та лікування риносинуситу, залишається дискусивним питанням ефективної діагностики, оптимального обсягу медичної допомоги у таких хворих. Мета - визначити ступінь порушення показників місцевого імунітету слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у хворих з риносинуситом. Вивчено 60 хворих. Усі пацієнти були розділені на дві групи: перша включала 30 пацієнтів (контрольна група), з риносинуситом при базовій терапії, а друга група складалася з 30 пацієнтів з діагнозом риносинусит, до якого до базової терапії додавали імуномодулятор (інозин пранобекс) Препарат вводили у дозі 500 мг три рази на день, протягом 7 днів. Визначаючи рівень sIgA, який ми перевірили в секреті носа у пацієнтів з риносинуситом, було встановлено, що рівні цього секреторного імуноглобуліну визначали в нижчих межах (від 0,72 до 0,98 мг/л), ніж стандартні норми для осіб у цій віковій категорії (1,3-13,3 мг/л) і не мали статистично значущої різниці. При повторному вивченні рівня sIgA у пацієнтів, які отримували вихідну терапію, та пацієнтів, які отримували імуномодулятор (інозин пранобекс) в базовій терапії риносинуситу, були отримані наступні результати: у групі пацієнтів, які отримували вихідну терапію, збільшення концентрації sIgA спостерігалася в 2,1 рази, а в групі хворих з додавкою імуномодулятора - в 2,6 рази, що означає значне поліпшення показників місцевого імунітету при додаванні імуномодулятора до основної терапії. Отже, у пацієнтів з різними формами риносинуситу є низький вихідний рівень sIgA, що свідчить про недостатній захист слизової оболонки носоглотки від інфекційних агентів.

**Ключові слова:** секреторний імуноглобулін, риносинусит, імуномодулятор, місцевий імунітет.

### Вступ

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених проблемі діагностики та лікування риносинуситів, залишаються дискусивними питаннями ефективної діагностики, оптимального обсягу медикаментозного супроводу у таких хворих. Це спонукає дослідників до більш детального вивчення та зіставлення матеріалів клінічного та морфологічного досліджень з метою розробки патогенетично обумовленого вибору комплексного лікування хворих з зазначеною патологією.

У структурі оториноларингологічної патології частота гострого риносинуситу складає до 20%. Вважається, що у 5-15% дорослого і 5% дитячого населення планети присутній риносинусит у тій чи іншій формі [4]. Щорічно захворювання діагностують в 30 млн. дорослих жителів США, на нього страждають 14,7% американців [6]. У країнах Європи за медичною допомогою з приводу гострого риносинуситу щорічно звертаються 8,4-12% дорослого населення [7].

У даний час, незважаючи на вдосконалення методів діагностики і лікування, поширеність запальної патології придаткових пазух носа, в тому числі рецидивуючих і хронічних форм, не тільки не знижується, але продовжує підвищуватися [7]. Риносинусит часто призводить до тимчасової втрати працездатності та істотно позначається на якості життя хворих, причому це погіршення може бути навіть більш виражено, ніж при ішемічній хворобі серця і хронічній обструктивній хворобі легень. У 26% пацієнтів риносинусит супроводжується розвитком або прогресуванням депресій [2].

Результати досліджень підтверджують, що ГР вірусної природи викликаний в основному респіраторними вірусами (риновіруси, респіраторно-синцитіальних, аденовірус, коронавірус). Спектр збудників бактеріального ГР залишається відносно постійним і найбільш часто представлений *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*, рідше - *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* (частіше у дітей), *Staphylococcus aureus*, анаеробами [1, 2].

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 різко знижують ефективність мукоциліарного транспорту і призводять до порушення дренажу, що створює умови для розвитку вторинного бактеріального запалення: гострий вірусний риносинусит швидко трансформується в поствірусний бактеріальний.

Таким чином, основними цілями патогенетичної і симптоматичної терапії при ГР є зменшення набряку і запалення, нормалізація реологічних властивостей назального секрету і ефективна елімінація патологічного вмісту [3].

В Україні в даний час медична допомога пацієнтам з ГР на первинному етапі здійснюється відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16.07.2014 р № 499 "Про затвердження та впроваджен-

ня 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. [5].

До основних груп лікарських засобів, що застосовуються для впливу на окремі етіопатогенетичні ланки захворювання, відносять антибактеріальні, протинабрякові, протизапальні, муколітичні препарати [4]. Обов'язковим компонентом лікування є імунореабілітація - застосування препаратів з імуномодулюючою дією [8].

Беручи до уваги багатофакторність патогенезу риносинуситу, у всіх керівних документах відмічається відсутність доказів ефективності будь-якого варіанту монотерапії - як загальної, так і місцевої. Запорукою успіху є комплексне лікування, спрямоване на основні ланки етіопатогенезу захворювання.

Система місцевого імунітету - це 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 (slgA). Імунна відповідь, що реалізується системою місцевого імунітету, має переважно протизапальний характер.

Усе вищевикладене обумовлює актуальність вибору оптимальної тактики етіопатогенетичного лікування при риносинуситах як одному з найбільш частих захворювань не тільки в оториноларингологічній, але й також у педіатричній і загальній лікарській практиці.

*Мета* роботи - визначити ступінь порушення показників місцевого імунітету слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у хворих на риносинусити.

### Матеріали та методи

Вивчення місцевого імунітету слизової оболонки порожнини носа здійснювали методом визначення, зас-

нованому на твердофазному імуноферментному аналізі, який проводився у дві стадії. Для забору матеріалу використовували назальні змиви, розведення назальних змивів проводилось 3-х ступенево. Визначення slgA: за допомогою набору реагентів "IgA секреторний - ІФА - БЕСТ". Забір назальних змивів: 0,2-0,5 мл (200-500 мкл) на 1 мл NaCl 0,9%. 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.

Обстежили 60 пацієнтів віком від 18 до 85 років, які були хворі на різні форми риносинуситів. Дослідження здійснювали на базі МКЛШМД і КП "МЛДЦ". Усі пацієнти поділялись на дві групи: 1-ша - 30 пацієнтів (група контролю), хворі на риносинусит, що знаходились на базисній терапії, 2-га - 30 пацієнтів з діагнозом риносинусит, до базисної терапії яких додали імуномодулятор (інозин пронабекс). Препарат вводили в дозі 500 мг три рази на добу, протягом 7 днів. Пацієнти консультовані отоларингологом для підтвердження діагнозу. Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою статистичної комп'ютерної програми STATISTIKA 5.5 з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

### Результати. Обговорення

Один з імуноглобулінів, який відіграє важливу роль у здоров'ї слизової оболонки носа і захисті носоглотки від хвороб є секреторний імуноглобулін А (slgA). 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 slgA у носовому секреті у хворих на риносинусити, було виявлено, що рівні цього секреторного імуноглобуліну визначалися в межах нижчих показників (від 0,72 до 0,98 мг/л) ніж загальноприйняті норми для осіб даної вікової категорії (1,3-13,3 мг/л) і не мали статистично достовірної різниці. При повторному

**Таблиця 1.** Бактеріологічні та імунологічні чинники місцевого імунітету у хворих на риносинусит.

Імунологічні чинники	Група 1 (БТ) (n=30)	Група 2 (БТ + інозин пронабекс) (n=30)	Kruskal-Wallis ANOVA test (p)
slgA (1.3-13.3 мг/л)	0,88 (0,72; 0,98)	0,92 (0,80; 1,00)	НД
slgA через 7-10 днів	2,85 (2,30; 3,50)	3,30 (2,65; 4,10)	p <sub>1,2</sub> =0,009
Динаміка slgA у порівнянні з вихідною величиною (рази або %)	Збільшення в 2,1 (1,7; 2,8) рази	Збільшення в 2,6 (1,4; 3,1) рази	p <sub>1,2</sub> =0,03

**Примітки:** кількісні величини представлені як медіана q інтерквартильний розмах (25 і 75 персантілей); динаміка показників розрахована як {(величина показника на 7-10 день - вихідна величина) / вихідна величина} 100%. Якщо динаміка показників перевищувала 100%, вона представлена як збільшення показників у рази (наприклад, збільшення на 227% - представлено як збільшення в 2,27 (2,3) рази). Міжгрупова різниця кількісних показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test (представлений критерій H і p для тесту і p між окремими групами). Наведені лише достовірні різниці. НД - різниця величин не достовірні.

дослідженні рівня IgA у осіб, що лікувались базисною терапією та пацієнтів, яким до базисної терапії риносинуситів додано імуномодулятор (інозин пранобекс) отримані наступні результати: в групі пацієнтів, що лікувались базисною терапією, через 10 днів спостерігалось збільшення концентрації IgA в 2,1 рази, а в групі пацієнтів з додаванням імуномодулятора - в 2,6 рази, що означає значне покращення показників місцевого імунітету при додаванні імуномодулятора до базисної терапії.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У пацієнтів, хворих на різні форми риносинуситів, спостерігається низький базовий рівень IgA, що вка-

зує на недостатній захист слизової оболонки носоглотки від інфекційних агентів.

2. При лікуванні хворих риносинуситами препаратами базисної терапії спостерігали низьку відповідь імунної системи та триваліший перебіг захворювання, на відміну від пацієнтів, яким до базисної терапії додано імуномодулюючий препарат; це дозволило в 2,6 рази підвищити концентрацію IgA і досягти достатнього рівня місцевої імунної відповіді.

Терапевтичний ефект, який був отриманий при додаванні імуномодулюючого препарату до базисної терапії лікування, є підставою для більш глибокого вивчення механізмів дії цих препаратів при лікуванні хворих з риносинуситами.

### Список посилань

1. Зайков, С. В. (2009). Перспективы применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания. *Український пульмонологічний журнал*, 3, 64-68.
2. Золотова, А. В. & Свистушкин, В. М. (2015). Современные особенности течения острого риносинусита у детей. *Consilium Medicum*, 1, 90-93.
3. Kryukov, A. I., Studenyj, M. E. & Artemev, M. E. (2012). Lechenie pacientov s rinosinusitami: vozmozhnosti konservativnogo i operativnogo vozdeystviya. *Медицинский совет*, 11, 92-96.
4. Шадыев, Т. Х. (2013). Острый синусит. *Русский медицинский журнал*, 21, 11, 567-572.
5. Ярилин, А. А. (2010). *Иммунология*. Москва: ГЕОТРА-МЕДИА.
6. Fokkens, W. J., Lund, V. J. & Mullol, J. (2012). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinol. Suppl*, 23, 1-298.
7. Hamilos, D. L. (2011). Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 128, 693-707.
8. Rosenfeld, R. M., Andes, D. & Bhattacharyya, N. (2007). Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Department of Otolaryngology, SUNY Downstate Medical Center and Long Island College Hospital, Brooklyn*, 137 (3 Suppl), 1-31.

### References

1. Zajkov, S. V. (2009). Perspektivy primeneniya bakterialnyh lizatov pri zabolevaniyah organov dyhaniya [Prospects for

- the use of bacterial lysates in diseases of the respiratory system]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal - Ukrainian pulmonologist magazine*, 3, 64-68.
2. Zolotova, A. V. & Svistushkin, V. M. (2015). Sovremennye osobennosti techeniya ostrogo rinosinusita u detej. [Modern features of the course of acute rhinosinusitis in children]. *Consilium Medicum*, 1, 90-93.
3. Kryukov, A. I., Studenyj, M. E. & Artemev, M. E. (2012). Lechenie pacientov s rinosinusitami: vozmozhnosti konservativnogo i operativnogo vozdeystviya. [Treatment of patients with rhinosinusitis: the possibility of conservative and operative effects]. *Medicinskij sovet - Medical advice*, 11, 92-96.
4. Shadyev, T. H. (2013). Ostryj sinusit. [Acute sinusitis]. *Russkij medicinskij zhurnal - Russian Medical Journal*, 21, 11, 567-572.
5. Yarilin, A. A. (2010). *Immunologiya*. [Immunology]. Moskva: GEOTRA-MEDIA - Moscow: GEOTRA-MEDIA.
6. Fokkens, W. J., Lund, V. J. & Mullol, J. (2012). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinol. Suppl*, 23, 1-298.
7. Hamilos, D. L. (2011). Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 128, 693-707.
8. Rosenfeld, R. M., Andes, D. & Bhattacharyya, N. (2007). Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Department of Otolaryngology, SUNY Downstate Medical Center and Long Island College Hospital, Brooklyn*, 137 (3 Suppl), 1-31.

**Аль Харірі Махмуд Жумаа, Семененко С.І., Семененко А.І., Якубовська О.М.**

### КОНТРОЛЬ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РИНОСИНУСИТАМИ

**Аннотация.** Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме диагностики и лечения риносинусита, остается дискуссионной проблемой эффективного диагноза, оптимального объема медицинской поддержки у таких пациентов. Цель: определить степень нарушения показателей местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с риносинуситом. Было обследовано 60 пациентов. Все пациенты были разделены на две группы: первая включала 30 пациентов (контрольная группа) с риносинуситом при базовой терапии, а вторая группа состояла из 30 пациентов с диагнозом риносинусит, к которым иммуномодулятор (инозин пранобекс) добавляли к базовой терапии. Препарат вводили в дозе 500 мг три раза в день, в течение 7 дней. При определении уровня IgA, который мы тестировали в носовой секреции у пациентов с риносинуситом, было обнаружено, что уровни этого секреторного иммуноглобулина были определены в нижних 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 имели статистически значимой разницы. При повторном изучении уровня IgA у пациентов, получавших базовую терапию, и пациентов, которые получили иммуномодулятор (инозин пранобекс) в базальной терапии риносинусита, были получены следующие результаты: в группе пациентов, получавших базовую терапию, увеличение в концентрации IgA наблюдалось в 2,1 раза, а в группе пациентов с добавлением иммуномодулятора - в 2,6 раза, что означает значительное улучшение показателей местного иммунитета при добавлении иммуномодулятора к базовой терапии. Таким образом, у пациентов с различными формами риносинусита низкий уровень IgA, что указывает на недостаточную защиту слизистой оболочки носоглотки от инфекционных агентов.

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

*Al Hariri Mahmoud Jomaa, Semenenko S.I., Semenenko A.I., Yakubovska O.M.*

**DYNAMIC CONTROL OF LOCAL IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH RHINOSINUSITIS**

**Annotation.** *Despite the large number of studies devoted to the problem of diagnosis and treatment of rhinosinusitis remains a discursive issue of effective diagnosis, optimal volume of medical support in such patients. Objective - to determine the degree of violation of the indices of local immunity of the mucous membranes of the upper respiratory tract in patients with rhinosinusitis. 60 patients were examined. All patients were divided into two groups: the first included 30 patients (control group), with rhinosinusitis on baseline therapy, and the second group consisted of 30 patients diagnosed with rhinosinusitis, to which the immunomodulator (inosine pranobex) was added to the baseline therapy. The drug was administered at a dose of 500 mg. three times a day, within 7 days. In determining the level of sIgA we tested in nasal secretion in patients with rhinosinusitis, it was found that the levels of this secretory immunoglobulin were determined within the lower limits (from 0,72 to 0,98 mg/l) than the standard norms for persons in this age category (1,3-13,3 mg/l) and had no statistically significant difference. In a repeated study of the level sIgA in the subjects treated with baseline therapy and patients who received the immunomodulator (inosine pranobex) in the basal therapy of rhinosinusitis, the following results were obtained: in the group of patients treated with baseline therapy, an increase in sIgA concentration was observed in 2,1 times, and in the group of patients with the addition of an immunomodulator - 2,6 times, which means a significant improvement in indices of local immunity when adding an immunomodulator to basic therapy. So, in patients with various forms of rhinosinusitis are a low baseline sIgA, indicating insufficient protection of the mucous membrane of the nasopharynx from infectious agents.*

**Keywords:** *secretory immunoglobulin, rhinosinusitis, immunomodulator, local immunity.*

---