

УДК: 615.375+616.321-002

ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА

■ ¹ А. В. Меркулова, врач оториноларинголог.

² И. В. Лоскутова, д. мед. н., проф. каф. фтизиатр., клин. иммунолог. аллергол. и мед. генетики

■ ¹ Луганская гор. полк. № 10

² ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

Вступление

В настоящее время отмечается рост заболеваемости острыми и хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей. Хронический фарингит (ХФ) развивается очень медленно, периоды ремиссии заболевания сменяются периодами обострений, причиной которых чаще всего становятся переохлаждения, острые респираторные заболевания и другие причины, для которых характерно снижение иммунитета [13, 14]. Причем, иммунодефицитное состояние может сохраняться и в период ремиссии заболевания, что связано с частыми обострениями и неадекватным лечением. Исследования последних лет показывают, что наиболее частыми возбудителями острых инфекций верхних дыхательных путей являются: *Streptococcus pneumoniae* 42 %, *Haemophilus influenzae* – 29-38 %, *Moraxella catarrhalis* – 17-20 %, *Streptococcus pyogenes* – 15-23 % [3]. При хронических заболеваниях верхних дыхательных путей, в частности ХФ, инфицированность хламидиями, микоплазмами и вирусами герпетической группы составляет около 59 % [2, 9].

Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) предохраняет слизистые оболочки тела от проникновения микроорганизмов в ткани. Он обладает способностью связывать токсины и вместе с лизоцимом проявляет бактерицидную и антивирусную активность [6, 10]. Для предупреждения проникновения патогенных микроорганизмов слизистая оболочка обладает автономной иммунной системой, компонентами которой являются местные В- и Т-лимфоциты, макрофаги, а также продукты их секреции, в частности цитокины. Местная иммунная система, ответственная за защиту от инфекций на поверхности слизистых оболочек, подвергается различным нарушениям [3, 10]. При дисбалансе в системе иммунитета организма больного под действием бактерий может произойти угнетение иммунной системы продуктами секреции бактерий и эндотоксинами, освобождаемыми в процессе бактерио-лизиса. При отсутствии иммунологической поддержки возникает опасность развития рецидива заболевания. С учетом этого обстоятельства, представляются целесообразными иммунопрофилактика и иммунотерапия с помощью фитопрепаратов. Наше внимание привлек иммуномодулятор иммуномакс, представляющий собой кислый пептидогликан, выделенный из растений (ростков картофеля). Иммуномодулиру-

ющее действие препарата заключается в усилении механизмов защиты от бактериальных и вирусных инфекций за счет активации цитолитической активности NK-клеток, тканевых макрофагов, секреции провоспалительных цитокинов – интерлейкина-8 (IL-8), IL-1 β и фактора некроза опухоли-альфа (TNF α), а также интенсификации процесса выработки антител против чужеродных антигенов [1, 4].

Целью работы было изучение влияния иммуномодулятора иммуномакса на состояние макрофагально-фагоцитирующей системы и уровень цитокинов в ротоглоточном секрете у больных с хроническим фарингитом в стадии ремиссии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 66 больных с ХФ в стадии нестойкой клинической ремиссии, в возрасте от 18 до 49 лет (29 мужчин и 37 женщин). У всех обследованных больных отмечались общая слабость, снижение аппетита, а также сухость и першение в ротоглотке. У всех больных, вовлеченных в данное клиническое исследование, имело место инфицирование герпесвирусами и хламидиями, по наличию диагностически значимых титров антител G и M в сыворотке крови. Антитела определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» (РФ). При использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявляли наличие антигенов вирусов герпеса и хламидий в ротоглоточном секрете.

Все больные были разделены на две группы – основную и сопоставления по 33 человека в каждой, рандомизированные по возрасту, полу и длительности заболевания. Пациенты группы сопоставления получали антисептики в виде полоскания и общеукрепляющие средства [5, 9, 12, 16]. Больные основной группы использовали иммуномакс. Перед применением содержимое флакона растворяли в 1,0 мл воды для инъекций и вводили внутримышечно по 200 МЕ (2 флакона); курс лечения – 6 инъекций ежедневно.

Объем иммунологического обследования включал изучение фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) периферической крови чашечковым методом. В качестве тест-объекта фагоцитоза использовали живую суточную культуру *Staph. aureus*, штамм 505, полученный из Инс-

титута Пастера (СПб, РФ). При исследованиях подсчитывали показатели ФАМ: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс атракции (ИА) и индекс переваривания (ИП) [7, 8]. Определяли концентрацию провоспалительных (IL-1 β , TNF α , IL-6) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в ротоглоточном секрете (РГС) на лабораторном оборудовании «Эфос-9305» (РФ) с использованием реагентов производства «ProCon» («Протеиновый контур»; РФ).

Больные обследовались в динамике – перед началом проведения курса лечения и через 1 месяц после завершения лечения.

Лицам контрольной группы (донорам) проводили однократное исследование уровня цитокинов в РГС по методике производителя.

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica [11].

Результаты исследования и их обсуждение

До начала лечения у больных с ХФ были диагностированы нарушения неспецифической резистентности организма, характеризующиеся снижением показателей ФАМ и дисбалансом цитокинов. Так, у больных основной группы ФИ был ниже нормы в среднем в 1,62 раза (при норме 26,5 \pm 1,2 %; P < 0,01), в группе сопоставления – в 1,59 раз (P < 0,01). Кратность снижения ФЧ в обеих группах составляла 1,44 раза (при норме 4,0 \pm 0,15 %; P < 0,01). У больных основной группы ИА был меньше нормы в 1,33 раза (при норме 14,8 \pm 0,3 %; P < 0,05), у пациентов группы сопоставления этот показатель снижался относительно нормы в 1,28 раза (P < 0,05). Показатель ИП у больных основной группы был меньше нормы в среднем в 1,89 раза (P < 0,001), в группе сопоставления –

в 1,85 раза (P < 0,001) (табл. 1).

Анализ показателей цитокинов в РГС показал снижение как провоспалительных, так и противовоспалительных медиаторов. У обследованных больных ХФ концентрация IL-1 β уменьшалась в основной группе в 1,91 раза относительно нормы (при норме 8,2 \pm 0,6 пг/мл; P < 0,01), в группе сопоставления – в 1,95 раза (P < 0,01). Необходимо отметить, что у всех больных его уровень достоверно был ниже референтных значений. Средняя концентрация TNF α у РГС равнялась 2,3 \pm 2,1 пг/мл в основной группе (при норме 5,6 \pm 0,35 пг/мл; P < 0,05) и в группе сопоставления – 2,5 \pm 0,4 пг/мл (P < 0,05). Индивидуальный анализ показал, что у большинства обследованных уровень этого цитокина не превышал 3,3 пг/мл. Содержание IL-6 у РГС больных с нестойкой ремиссией ХФ в обеих группах имела тенденцию к снижению: основная группа – 8,5 \pm 0,9 пг/мл и группа сопоставления – 9,5 \pm 1,1 пг/мл (при норме 10,2 \pm 0,8 пг/мл), однако достоверно отличалась от референтной нормы (P > 0,05). У обследованных больных с хроническим воспалением в глотке концентрация противовоспалительного цитокина в РГС оставалась в пределах нормы. Так, уровень IL-4 основной группы составлял 1,12 \pm 0,11 пг/мл (при норме 1,25 \pm 0,09 пг/мл; P=0,05) и в группе сопоставления 1,17 \pm 0,13 пг/мл (P > 0,05) (табл. 2).

Таким образом, у больных с нестойкой клинической ремиссией ХФ при наличии инфицирования хламидиями и вирусами герпетической группы отмечается угнетение макрофагально-фагоцитирующей системы – снижение показателей ФАМ, а также низкая продукция провоспалительных цитокинов клетками слизистой оболочки ротоглотки. Выявленные изменения в обеих группах между аналогичными показателями достоверно не отличались.

При повторном обследовании было установлено, что

Таблица 1

Показатели ФАМ периферической крови у больных ХФ в динамике лечения (M \pm m)

Показатели	норма	Основная группа (n = 33)		Группа сопоставления (n = 33)		P
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
ФИ, %	26,5 \pm 1,2	16,4 \pm 1,1**	25,2 \pm 1,7	16,7 \pm 1,2**	18,7 \pm 1,1*	< 0,05
ФЧ	4,0 \pm 0,15	2,7 \pm 0,08**	3,8 \pm 0,06	2,7 \pm 0,09**	2,9 \pm 0,04*	< 0,05
ИА, %	14,8 \pm 0,3	11,1 \pm 0,3*	14,6 \pm 0,4	11,6 \pm 0,2*	12,2 \pm 0,3*	< 0,05
ИП, %	25,0 \pm 0,6	13,2 \pm 0,9***	24,3 \pm 1,2	13,5 \pm 0,8***	16,8 \pm 1,1*	< 0,05

Примечание: вероятность разницы относительно показателя нормы: * – P < 0,05; ** – < 0,01; *** – < 0,001; P – вероятность разницы показателей между основной группой и группой сопоставления после лечения

Таблица 2

Динамика цитокинов в РГС больных с ХФ в процессе лечения (M \pm m)

Показатели	Норма	Основная группа (n = 33)		Группа сопоставления (n = 33)		P
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
TNF α , пг/мл	5,6 \pm 0,4	2,3 \pm 0,5*	5,8 \pm 0,7	2,5 \pm 0,4*	3,8 \pm 0,7*	< 0,01
IL-1 β , пг/мл	8,2 \pm 0,6	4,3 \pm 0,7*	8,5 \pm 0,9	4,2 \pm 0,9*	5,9 \pm 0,6*	< 0,05
IL-6, пг/мл	10,2 \pm 0,8	8,5 \pm 0,9	9,7 \pm 1,0	8,8 \pm 1,0	9,5 \pm 1,1	> 0,05
IL-4, пг/мл	1,25 \pm 0,09	1,12 \pm 0,11	1,39 \pm 0,12	1,17 \pm 0,13	1,29 \pm 0,11	> 0,05

Примечание: вероятность разницы относительно показателя нормы: * – P < 0,05; ** – < 0,01; P – вероятность разницы показателей между основной группой и группой сопоставления после лечения

иммуномакс является эффективным средством лечения ХФ у больных с персистенцией хламидийно-вирусной инфекции, поскольку в 78,8 % случаев основной группы улучшалось самочувствие и прекращалось першение в горле. В группе сопоставления у большинства (19 чел. – 57,6 %) обследованных сохранялась клиническая симптоматика хронического воспалительного процесса в глотке (першение в горле и сухость во рту; сниженная работоспособность и отсутствие аппетита).

После завершения иммунокоррекции, с применением иммуномакса в основной группе установлена выраженная положительная динамика показателей ФАМ, свидетельствующая о восстановлении функциональной активности макрофагально-фагоцитирующей системы. Значение ФИ повысилось относительно первоначального уровня в среднем в 1,54 раза и достигало нижней границы нормы ($P > 0,1$). Показатель ФЧ вырос относительно исходного показателя в среднем в 1,41 раза и достигал значения $3,8 \pm 0,06$ ($P < 0,1$); значение ИА у обследованных основной группы увеличилось в 1,28 раза ($P < 0,05$); показатель ИП относительно исходного уровня вырос в 1,84 раза ($P < 0,05$). Необходимо отметить, что все изученные показатели после иммунокоррекции иммуномаксом достигали нормы (табл. 1). В группе сопоставления была выявлена положительная динамика показателей ФАМ, однако, менее выраженная, чем у больных основной группы. Поэтому, после завершения лечения у больных группы сопоставления оставались сниженными показатели ФАМ как относительно нормы, так и относительно аналогичных показателей основной группы. Значение ФИ в ходе лечения у больных группы сопоставления увеличилось в среднем в 1,12 раза ($P < 0,05$), что было в 1,42 раза ниже нормы ($P < 0,05$) и в 1,35 раза меньше соответствующего показателя у пациентов основной группы ($P < 0,05$). Показатель ФЧ в группе сопоставления за период лечения повысился в среднем в 1,32 раза, однако оставался ниже нормы в 1,38 раза ($P < 0,05$) и в 1,30 раза ниже аналогичного показателя у больных основной группы ($P < 0,05$). Значение ИА на момент завершения лечения у пациентов группы сопоставления составляло $12,2 \pm 0,3$ %, т. е. было ниже нормы и меньше соответствующего показателя у больных основной группы в 1,20 раза ($P < 0,05$). Показатель ИП в группе сопоставления после завершения лечения увеличился относительно исходного значения в среднем в 1,24 раза, но оставался в 1,49 раза ниже нормы ($P < 0,05$) и в 1,45 раза относительно соответствующего показателя у пациентов основной группы ($P < 0,05$).

В основной группе, больные которой принимали иммуноактивный препарат иммуномакс, установлено существенное повышение провоспалительных цитокинов в РГС. Кратность увеличения TNF α у больных с ХФ при повторном исследовании составляла 2,52 раза ($P < 0,01$), а его содержание достигало нормы. Аналогичная динамика отмечалась относительно IL-1 β в РГС в основной группе, т.е. он вырос почти вдвое ($P < 0,01$) и также находился в пределах референтной нормы. Необходимо отметить, что

существенной динамики содержания IL-6 в РГС в обеих группах обследованных больных не выявлено. В группе сопоставления, пациенты которой принимали общепринятую терапию, уровень TNF α повышался в 1,52 раза ($P < 0,05$), при этом оставался в 1,47 раз ниже нормы ($P < 0,05$) и в 1,53 раза ниже аналогичного показателя в основной группе ($P < 0,05$). У пациентов этой группы наблюдалось незначительное повышение концентрации IL-1 β в РГС (в 1,40 раза; $P < 0,05$), однако достоверно оставалось ниже нормы, и показателя основной группы (в 1,39 раза и 1,32 раза соответственно).

Концентрация IL-4 в РГС в основной группе после завершения иммунокоррекции повышалась в 1,25 раза ($P < 0,05$), что недостоверно выше нормы (в 1,11 раза; $P < 0,05$). В группе сопоставления после лечения отмечалось повышение уровня противовоспалительного цитокина в РГС (в 1,10 раза; $P > 0,05$), однако достигало границы референтной нормы. Таким образом, включение иммуноактивного фитопрепарата иммуномакса в лечение больных ХФ улучшало продукцию провоспалительных цитокинов в РГС.

Исходя из полученных результатов, мы считаем использование иммуноактивных препаратов, в частности иммуномакса, клинически целесообразным и патогенетически обоснованным, поскольку наряду с улучшением самочувствия больных отмечалось восстановление показателей неспецифической резистентности организма – макрофагально-фагоцитирующей системы и продукции провоспалительных цитокинов в смешанной слюне.

Выводы

1. У больных хроническим фарингитом в периоде нестойкой ремиссии отмечается снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов, что свидетельствует об угнетении функционального состояния макрофагально-фагоцитирующей системы.

2. У обследованных больных выявлено угнетение синтеза цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-4) иммунокомпетентными клетками слизистой оболочки ротоглотки, т.е. формируется недостаточность противовирусного и антибактериального иммунного ответа у больных с нестойкой ремиссией хронического воспаления в ротоглотке.

3. Использование иммуномакса для лечения хронического фарингита по результатам данного исследования позволило достичь клинического выздоровления у 78,8 % больных. При этом фитопрепарат хорошо переносится больными, не вызывая местных и общих токсических, аллергических реакций.

4. При проведении иммунокоррекции с использованием иммуномакса установлена положительная динамика показателей фагоцитарной активности моноцитов, особенно индексов, которые характеризуют поглотительную и переваривающую способность фагоцитов (ФИ и ИП).

5. При использовании иммуномакса установлено повышение концентрации провоспалительных цито-

кинов (TNF α и IL-1 β), при менее выраженной динамике IL-6 и IL-4 в ротоглоточном секрете.

Література

1. Атауллаханов Р. И. Клеточные механизмы иммуномоделирующего действия препарата иммуномакса / Р. И. Атауллаханов, А. В. Пичугин, Н. М. Шишков // Иммунол.: науч.-теорет. журн. – 2005. – Т. 26, № 2. – С. 111-120.
 2. Евстегнеев И. В. Исследование микрофлоры полости рта и оценка местного иммунитета / И. В. Евстегнеев // Кліні. імунол., алергол., інфектол.: видання для лікаря-практика. – 2013. – № 4 (63). – С. 26-31.
 3. Журавлев А. С. Состояние местного иммунитета при хроническом вивер-трофическом фарингите и гастроэзофагальной рефлюксной болезни / А. С. Журавлев, Ю. М. Калашиник, Т. И. Коляда // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 5. – С. 32-36.
 4. Запорожець Т. Ю. Клінічна та імунологічна ефективність субаліну та імуномаксу на рецидивні форми хронічного поліпозного етмоїдиту / Т. Ю. Запорожець // Укр. мед. альм.: наук.-практ. 2009. № 4. – С. 86-88.
 5. Захарова И. Н. Дифференцированный подход к лечению инфекций верхних дыхательных путей / И. Н. Захарова, Е. Б. Мачнева // Здоровье ребенка: науч.-практ. журн. – 2013. – № 5. – С. 98-101.
 6. Калашиник Ю. М. Гуморальный иммунитет при хроническом гипертрофическом фарингите и гастроэзофагальной рефлюксной болезни / Ю. М. Калашиник // Медицина сьогодні і завтра: науч.-практ. журн. – 2009. – № 2. – С. 55-58.
 7. Карпищенко А. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 томах. Т. 1. / А. Карпищенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 474 с.

8. Кишкун А. А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике / А. А. Кишкун. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2009. – 712 с.
 9. Лучишева Ю. В. Местная терапия при фарингите / Ю. В. Лучишева, Г. Н. Изотова // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 6 (400). – С. 420-426.
 10. Михайленко Х. В. Зміни показників рівню секреторного імуноглобуліну А у хворих на запальні процеси ВДШ різної етіології / Х. В. Михайленко, Т. І. Коляда, Н. І. Вдовіченко // Віс. пробл. біол. і мед.: укр. наук.-практ. журн. – 2013. Вип. 1, Т. 2 (99). – С. 137-139.
 11. Новиков Д. А. Статистические методы в экспериментальной биологии и медицине / Д. А. Новиков, В. В. Новочадов. – Волгоград. – 2005. – 184 с.
 12. Пальчун В. Т. Отоларингология. Національне керівництво / В. Т. Пальчун. – М. – 2008. – 919 с.
 13. Плужников М. С. Фарингит (клинико-морфологические аспекты и криохирургия) / М. С. Плужников. – СПб.: Диалог. – 2006. – 120 с.
 14. Kamargiannis N. Chronic pharyngitis is associated with severe acidic laryngopharyngeal reflux / N. Kamargiannis, H. Gouveris, P. Katsinelos // Ann Otol Rhinol Laryngol. – 2011. – № 120 (11). – P. 722-726.
 15. Murray R. C. Chronic streptococcal and non-streptococcal pharyngitis / R. C. Murray, S. K. Chennupati // Infect Disord Drug Targets. – 2012. – № 12 (4). – P. 281-285.
 16. Pecina J. A persistent sore throat / J. Pecina, N. Jacobson, K. Bodily // Aust Fam Physician. – 2010. – № 39 (12). – P. 942-945.

Поступила в редакцію 16.06.2014

УДК: 615.375+616.321-002

О. В. Меркулова, И. В. Лоскутова

ІМУНОМОДУЛЯЦІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ФАРИНГІТУ

Ключові слова: хронічний фарингіт, фагоцитарна активність моноцитів, імуномакс.

У дослідженні проведено вивчення впливу рослинного імуномодулятора імуномакс на макрофагально-фагоцитуючу систему та рівень цитокінів в ротоглотковому секреті у пацієнтів з хронічним фарингітом. Включення імуномаксу в лікувальний комплекс допомагає досягти клінічного одужання у 78,8 % хворих, дозволяє встановити позитивну динаміку показників фагоцитарної активності моноцитів, значне підвищення концентрації прозапальних цитокінів, зокрема, TNF α і IL-1 β .

А. В. Меркулова, И. В. Лоскутова

ИМУНОМОДУЛЯЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА

Ключевые слова: хронический фарингит, фагоцитарная активность моноцитов, иммуномакс.

В исследовании проведено изучение влияния растительного иммуномодулятора иммуномакса макрофагально-фагоцитующую систему и уровень цитокинов в ротоглоточном секрете у пациентов с хроническим фарингитом. Включение иммуномакса в лечебный комплекс помогает достичь клинического выздоровления у 78,8 % больных, позволяет установить положительную динамику показателей фагоцитарной активности моноцитов, значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов, в частности, TNF α и IL-1 β .

A. V. Merkulova, A. V. Loskutova

IMMUNOMODULATION IN TREATMENT OF CHRONIC PHARYNGITIS

Keywords: chronic pharyngitis, the phagocytic activity of monocytes, immunomaks.

During the research we studied the effect of a plant immunomodulator immunomaks to macrophage phagocytosis system and the level of cytokines in the oropharyngeal secretions in patients with chronic pharyngitis. Enabling to the treatment complex of immunomax helps to reach clinical cure in 78.8 % patients, also allows to establish a positive dynamics of the phagocytic activity of monocytes, a significant increase in the concentration of proinflammatory cytokines, in particular, TNF α and IL-1 β .

