

*І.В. КАЛУЦЬКИЙ, О.Г. ПЛАКСИВИЙ, О.О. ПЛАКСИВА*

## **ІМУНОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГНІЙНИЙ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ СИНУСИТ**

*Каф. факульт. хірургії, ЛОР та очних хвороб (зав. – проф. І.Ю. Полянський)  
Буковин. мед. ун-ту (ректор – академік, чл.- кор. АПНУ, проф. В.П. Пішак)*

### **ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОТРИАЗОЛИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ ВЕРХНЕЧЕЛУСТНЫМ СИНУСИТОМ**

*Калуцкий И.В., Плаксивый А.Г., Плаксивая О.А.  
(Черновцы)*

#### *Резюме*

Исследовали иммуномодулирующее действие мембранокорректора тиотриазолина на некоторые факторы местного и системного иммунитета у больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом при комплексном лечении с местным и системным его применением. Включение тиотриазолина в комплексную терапию больных с данной патологией способствовало более широкому спектру позитивных изменений, полной «нормализации» показателей местного иммунитета, а также стойкому клинико-иммунологическому эффекту терапии больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом.

**Ключевые слова:** хронический гнойный верхнечелюстной синусит, факторы местного и системного иммунитета, тиотриазолин.

### **IMMUNOLOGICAL A SUBSTANTIATION OF USE TIOTRIAZOLIN IN TREATMENT OF THE PATIENTS ON CHRONIC PURULENT MAXILLARY SINUSITIS**

*Kalutsky I.V., Plaksivy O.G., Plaksiva O.O.  
(Chernivtsi)*

#### *Resume*

The authors studied immunomodulating effect of membranocorrector Tiotriazolin on some factors of local and systemic immunity in the patients with chronic purulent maxillary sinusitis according complex local and systemic use. The inclusion of Tiotriazolin in complex therapy of the patients with this pathology promoted wider spectrum of positive shifts, resulted in complete normalization of parameters of local immunity, and also proof clinical-immunological effect of therapy of the patients on chronic purulent maxillary sinusitis.

**Key words:** chronic purulent maxillary sinusitis, factors of local and systemic immunity, Tiotriazolin.

Хронічний гнійний синусит є надзвичайно поширеним захворюванням верхніх дихальних шляхів. Приблизно 50% дітей, що страждали на риносинусит, продовжують хворіти і в дорослому віці [18].

Незважаючи на значну кількість різноманітних засобів і методів лікування хворих на цю патологію, навіть при комплексному їх використанні частіше досягається лише фаза ремісії, ніж стійке одужання [3], що говорить про необхідність подальшого вивчення клінічного перебігу мікробіологічних, біохімічних і, особливо, імунологічних зрушень. Розробка раціональних, патогенетично обгрунтованих методів їх корекції сприятиме оптимізації лікування хворих на хронічний гнійний гайморит, що є важливим завданням сучасної оториноларингології.

Ось чому раціональна терапія при хронічному гнійному гаймориті з використанням лікарських засобів, що мають іму-

номодулюючі, мембраностабілізуючі та антиоксидантні властивості, є виключно важливим фактором, що попереджує рецидиви та ускладнення запального процесу.

Одним з напрямків в оптимізації лікування і попередженні рецидивування захворювання у таких хворих є застосування тіотріазоліну – препарату, що має виражені властивості мембранокоректора з гепатотропними, протиішемічними, мембраностабілізуючими, антиоксидантними та імуномодулюючими властивостями.

### *Матеріали і методи дослідження*

Результати досліджень, що представлені у даній роботі, були отримані при обстеженні і лікуванні у динаміці 42 хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт в стадії загострення, що отримували курс консервативного стаціонарного лікування в ЛОР-центрі обласної клінічної лікарні м.Чернівці, яке включало: в основній групі (n=20) - лікувальні пункції верхньощелепних пазух та їх промивання фізіологічним розчином, введенням в порожнину синуса розчину антибіотика та 1% розчину тіотріазоліну, парентеральне введення 2,5% розчину тіотріазоліну, застосування судинозвужуючих та антисептичних крапель в ніс, фізіотерапевтичні процедури, а також пероральне та парентеральне призначення антибактеріальних і антигістамінних засобів. Хворі з групи порівняння (n=17) отримували зазначене вище лікування окрім тіотріазоліну. Контрольну групу складала 17 практично здорових донорів. Обстеження проводили до початку, на протязі та в кінці лікування, а також у віддалені терміни приблизно через 12 місяців.

У комплексному лікуванні хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт використовувався тіотріазолін. Згідно з інструкцією, затвердженою фармакологічним комітетом МОЗ України в 1994 році, тіотріазолін – синтетичний гепатопротекторний та кардіопротекторний препарат. Його фармакологічний ефект обумовлений протиішемічною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та імуномодулюючою властивостями. Він поліпшує реологічні властиво-

сті крові [13].

Отримані дані [10] свідчать про те, що тіотріазолін здатний активувати механізми антитілопродукції та фагоцитарну активність клітин глоткових мигдаликів при обробці їх *in vitro*, що розширює попередню уяву про імуномодулюючу дію препарату [14].

Методика місцевого застосування імуномодулятора тіотріазоліна була такою. Перед проведенням маніпуляції готувалась лікувальна суміш, яка складалась з 2 мл 2,5% розчину тіотріазоліну та антибіотика широкого спектру дії, які розчиняли в 3 мл 0,9% розчину хлориду натрію (концентрація тіотріазоліну – 10 мг/мл). Проводили пункцію верхньощелепної пазухи, промивали її фізіологічним розчином і вводили в неї приготовлену нами лікувальну суміш. Крім того, пацієнти отримували 2 мл 1% тіотріазоліну парентерально 1 раз у день на протязі 10 днів.

Проводилась оцінка стану клінічного та імунологічного статусу як у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт, що отримували комплексне лікування з тіотріазоліном (основна група, n=20), та у хворих, які отримували курс консервативного лікування без тіотріазоліну (група порівняння, n=17), так і у практично здорових донорів (контрольна група, n=17) із застосуванням сучасних методів клінічної імунології.

Контроль за ефективністю проведеного лікування базувався на вивченні змін суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання.

Обстеження хворих проводили до початку лікування, на протязі та в кінці його, а також у віддалені терміни - через 12 місяців. Крім того, в процесі розробки способів локальної імуномодуляції і оцінки її ефективності використовувались імунологічні дослідження на клітинах крові *in vitro* і клініко-статистичні дослідження.

З антибактеріальних препаратів, в основному, використовували цефалоспорини I-III покоління.

Клінічні методи включали основні оториноларингологічні обстеження з обов'язковим забором патологічного вмісту ураженої пазухи для імунологічних дослі-

джень.

Імунологічні дослідження. Кров забирали з кубітальної вени.

1. Визначення кількості основних імунокомпетентних клітин.

Для кількісної характеристики популяції лімфоцитів використовували метод моноклональних антитіл і мікроскопічну люмінесцентну техніку згідно інструкції, доданої до реактивів, і положеннями міжнародної наради по диференціювальним антигенам лейкоцитів людини [12].

Визначали субпопуляції лімфоцитів за кластерами детермінації CD2+, CD25+ з використанням панелі моноклональних антитіл до лейкоцитарних антигенів диференціювання серії LT (фірма СОРБЕНТ, Москва). Препарати досліджували на люмінесцентному мікроскопі "МЛ-2" (Росія).

2. Виявлення в популяції великих грануловмісних лімфоцитів (ВГЛ).

Визначення клітин цієї субпопуляції лімфоцитів здійснювали за допомогою цитохімічного методу. Для цього із суміші клітин крові виготовляли мазки на предметних скельцях, підсушували, обезжирювали їх, фіксували метанолом на протязі 5 хвилин і забарвлювали реактивом Май-Грюнвальда, рахуючи кількість ВГЛ на 100 лімфоцитів, вираховуючи їх відносний вміст, як це рекомендовано К.П. Зак і співавторами [4].

3. Дослідження рівня імуноглобулінів А, D, G, M в сироватці крові, секреторного і мономерного Ig A в ротоглотковому секреті і пунктатах з верхньощелепних пазух.

Для визначення стану місцевого імунітету з багатьох факторів нами було обрано головний фактор гуморального захисту слизових оболонок – секреторний імуноглобулін А, визначення якого проводили в ротоглотковому секреті та в пунктатах з верхньощелепних пазух, які отримували до лікування. Крім того, з урахуванням нових підходів до оцінки гуморального місцевого імунітету [2, 10] при вивченні рівня секреторного імуноглобуліну А визначали також мономерну форму цього білка та наявність у ротоглотковому секреті імуноглобулінів класу G.

Постановка даної реакції проводилась методом радіальної імунодифузії в гелі за Manchini і співавторами [19], використаним нами в модифікації Simmons [20] при визначенні концентрації цих білків в ротоглотковому секреті і пунктатах. Розрахунок вмісту імуноглобулінів проводили з використанням безграфічної комп'ютерної техніки [9].

4. Визначення числа фагоцитуючих клітин крові.

Застосовували традиційний метод підрахунку числа лейкоцитів в мазках периферичної крові, з визначенням окремих формених елементів лейкоцитарного ряду і моноцитів, які є основними фагоцитуючими клітинами крові.

5. Визначення загального Ig E в сироватці крові.

Дослідження рівня імуноглобуліну класу E проводили з застосуванням імуноферментного методу і набору для визначення загального IgE FK 200 (ХЕМА, Москва). Результат виражали в одиницях міжнародного стандарту (кЕ/л).

6. Дослідження рівня цитокінів (ІЛ-1 і ІЛ-10 в сироватці і промивній рідині з верхньощелепних пазух).

Визначали інтерлейкіни 1 і 10 в екссудаті з верхньощелепних пазух, сироватці крові і ротоглотковому секреті хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит до і після лікування та у віддаленому періоді з використанням стандартних імуноферментних наборів DIACLONE (Франція).

7. Визначення рівня ЦІК в сироватці крові.

Циркулюючі імунні комплекси визначали спектрофотометрично після обробки сироватки розчином 3,75%-поліетиленгліколю (Serva, Німеччина).

8. Визначення функціональної активності природних цитотоксичних клітин крові (NK клітин). В основу метода покладені рекомендації О.Ф. Мельникова, Т.А. Заяц [7]. Результат досліджень виражали в процентах деструкції числа мішеней від загальної введеної в дослід кількість еритроцитів.

9. Дослідження функціональної активності Т-лімфоцитів в ІВЛ(індекс взаємодії лімфоцитів).

Основний дослід проводили на виділених з культур крові в градієнті фікол-пак (1.007) лімфоцитах. Використовували середовище RPMI-1640, збагачене L-глютаміном і 5% ембріональною телячою сироваткою (всі реактиви фірми Serva (Німеччина)). Визначення проводили за рекомендаціями М.Б.Самбур [11].

10. Визначення фагоцитарної активності клітин крові *in vitro*.

Фагоцитарну активність досліджували класичним методом, визначали фагоцитарне число (кількість фагоцитуючих клітин на 100 лейкоцитів) та фагоцитарний індекс (число захвачених клітин-мішеней на один фагоцитуючий лімфоцит – моноцит), як це рекомендовано О.Ф.Чернушенко [17].

11. Виявлення в сироватці крові рівня антистрептолізину-О.

Дана методика виконувалась на основі латексного експрес-методу у реакції аглютинації до стрептолізину-О, який дозволяв проводити напівкількісний аналіз вмісту антистрептолізину-О в сироватці крові в ІО (інтернаціональних одиницях). Використовували набори реактивів фірми "Morwell Diagnostics" (Швейцарія).

12. Виявлення в сироватці крові рівня антитіл до антигенів протеїну А стафілокока.

Використовували аглютинаційний набір ЛАТЕСТ (Росія, Інститут імунології). Результати досліджень враховували в титрах, починаючи з розведення 1:2, і переводили у логарифми для статистичної обробки. Титри антитіл, що є рівними або меншими від 1:10, вважали неспецифічними, згідно рекомендацій Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосовой [16].

13. Визначення продукції фактора гальмування міграції лейкоцитів клітинами крові у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит.

Основний тест проводили за рекомендаціями К.А. Хоцяновського [15]. Активність LIF тестували в непрямому капілярному тесті, використовуючи лейкоцити здорових донорів [6].

### *Отримані результати та їх обговорення*

За останні роки клініцисти проявляють підвищений інтерес до стану місцевих та загальних факторів імунітету: імуноглобулінів, цитокінів, маркерів лімфоцитів, визначенню ЦК в сироватці крові, функціональної активності природних цитотоксичних клітин крові, продукції факторів гальмування міграції лейкоцитів (LIF) при контакті лейкоцитів крові хворих з поліклональним мітогеном PWM.

Зважаючи на те, що, як ми вважаємо, саме дисбаланс цих показників призводить до загострення і рецидивування синуситів і хронізації запального процесу, нами був запропонований для включення у комплексну терапію цих хворих імуномодуючий препарат тіотріазолін.

Клінічні, імунологічні дослідження стали підґрунтям для створення лікувальної комбінації для місцевого та загального використання тіотріазоліну з антибіотиками широкого спектру дії в лікуванні хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит.

Імунологічні дослідження спрямовані на вивчення стану різних механізмів резистентності, що включають оцінку основних типів імунокомпетентних клітин за їхньою кількісною та функціональною характеристикою, дослідження продукції антитіл і сенсибілізацію лімфоцитів на антигени мікроорганізмів та поліклональні активатори типу PWM. Деякі дослідження пов'язані з вивченням факторів, що беруть участь у формуванні місцевого гуморального імунітету як у пунктатах з верхньощелепних пазух, так і в ротоглотковому секреті – секреторного Ig A.

Кількісна оцінка числа Т- і В-лімфоцитів периферичної крові хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит у порівнянні із здоровими донорами показала, що у хворих відносний вміст Т-лімфоцитів суттєво не відрізняється від контрольних значень, але абсолютна їх кількість достовірно більш низька (0,7 Г/л - у хворих і 1,6 Г/л - у донорів). Стосовно кількості В-лімфоцитів то суттєвої різниці у показниках як відносного, так і абсолютно-

го їх вмісту у хворих практично здорових людей не відмічається.

При визначенні інтегрального вмісту імуноглобулінів класів М, G, А і D було встановлено, що вміст імуноглобулінів класів М, А, D у хворих мало відрізняється від аналогічних показників у осіб контрольної групи, рівень Ig G був достовірно більший у хворих (16,8 г/л), ніж у донорів (10,5 г/л).

Що стосується імуноглобулінів класу Е в сироватці крові, то визначення цього імуноглобуліну виявило його значне збільшення в сироватці крові хворих ( $128,4 \pm 21,5$  КЕ/мл проти  $42,2 \pm 11,4$  КЕ/мл у донорів), що може свідчити про підвищення рівня негайної сенсibilізації у таких пацієнтів.

Під час дослідження вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит (38,4(0-118)) і практично здорових осіб (31,4(14-56)) не було виявлено суттєвої різниці в їх рівні.

Дослідження вмісту антитіл до різних мікроорганізмів проводили із застосуванням латексних експрес-методів у реакції аглютинації до стрептолізину-О, протеїну А стафілокока, які, згідно мікробіологічних спостережень, є найбільш часто присутніми в пунктатах з верхньощелепних порожнин.

Було встановлено, що найбільші титри антитіл виявлялись в сироватці хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит до протеїну А стафілокока. Титри до стрептококового антигену – стрептолізину-О були меншими ( $7,2 \pm 1,2$ ), ніж до стафілококового протеїну А ( $9,2 \pm 2,2$ ), але достовірно вищими у порівнянні з контрольною групою, відповідно  $4,4 \pm 0,6$  і  $2,8 \pm 0,6$ .

Підвищені титри антитіл можуть свідчити про значне антигенне навантаження при хронічному гнійному верхньощелепному синуситі з боку таких мікроорганізмів, як стафілококи та стрептококи.

Дослідження функціональної активності Т-лімфоцитів периферичної крові хворих показало, що вона є більш низькою 0,65(0,4-0,85), ніж в осіб контрольної групи 1,04 (0,5-1,8)  $p < 0,05$ , тобто при хронічному гнійному верхньощелепному синуситі в період клінічної ремісії вже існує як кількісний, так і функціональний дефіцит Т-лімфоцитів.

Дослідження цитологічної дії природних клітин-кілерів периферичної крові у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит у порівнянні із практично здоровими донорами свідчать про те, що у хворих визначена тенденція до зменшення активності клітин-кілерів крові (10,4 (5-20),  $p < 0,05$  в порівнянні з контрольними зразками (28,8 (14-45))).

Під час визначення фагоцитарних властивостей клітин периферичної крові було виявлено, що кількість клітин, здатних до захвату чужорідних матеріалів при хронічному гнійному верхньощелепному синуситі, достовірно знижена – 31,1% ( $p < 0,05$ ). Фагоцитарний індекс у хворих також достовірно відрізнявся від аналогічного показника у практично здорових осіб (3,5 проти 6,8). Це вказує на те, що сумарний потенціал фагоцитозу у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит знижений.

Нами було досліджено вміст прозапального цитокіна – інтерлейкіна 1 (ІЛ-1) і протизапального інтерлейкіна 10 (ІЛ-10) в сироватці крові при поступленні хворих. Для порівняння дані цитокіни були визначені у практично здорових донорів, а також в ексудатах хворих, отриманих при першому пунктуванні біляносових пазух. Пункції у здорових донорів не проводились. Результати наведені в таблиці 2, з якої видно, що рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 в сироватці крові хворих практично не відрізнявся від вмісту цього цитокіну в сироватці осіб контрольної групи. В першому пунктаті з верхньощелепних пазух хворих ІЛ-10 не визначався. Прозапальний ІЛ-1 у хворих в сироватці крові більш ніж в 2 рази перевищував цей показник у осіб контрольної групи. Найбільш високий вміст ІЛ-1 був в осередку запалення – ексудаті з верхньощелепних пазух – показник концентрації цього цитокіну був в 10 разів більшим, ніж в сироватці крові хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит.

Було встановлено, що секреторна форма імуноглобуліну А у ротоглотковому секреті практично здорових людей значно перевищує ці значення у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, тоді як сироваткова форма цього імуноглобуліну була значно збільшена. Вміст мономерної

форми Ig A у ротоглотковому секреті майже у 3 рази вищий у хворих, а співвідношення секреторної та мономерної форм Ig A знижується досить показово: від 5,5 г/л в контрольній групі до 0,86 г/л. Слід відмітити, що кількість S IgA в пунктатах з верхньощелепних пазух була нижчою при спостереженні у перші дні загострення процесу у порівнянні з кількістю цього димеру в ротоглотковому секреті у хворих та донорів.

Отже, проведені дослідження імунного статусу у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит показали, що у значної частини обстежуваних мав місце вторинний імунодефіцит.

У хворих визначається підвищений вміст антитіл до мікробних антигенів стафілокока і стрептокока, підвищений рівень Ig E, що свідчить про недостатність елімінації антигену і пролонгації антигенної стимуляції. Наявність запального процесу інфекційного характеру підтверджується високим вмістом цитокіну прозапальної дії інтерлейкіну-1 в сироватці крові і, особливо, в ексудатах з верхньощелепних пазух у хворих.

Враховуючи широкий спектр мембранокоргуючих властивостей тіотріазоліну, можна вважати, що імуномодулюючі властивості цього засобу можуть бути виявлені у відношенні широкого спектра імунокомпетентних клітин за фенотипічними, так і функціональними характеристиками, як це було виявлено для препаратів групи імідазолу [5].

Результати лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з використанням тіотріазоліну засвідчують, що інтенсивність суб'єктивних ознак запалення ставала значно менш вираженою вже після першого введення лікувальної суміші в порожнину ураженої пазухи. У хворих основної групи, яким у пазуху вводили суміш тіотріазоліна з антибіотиком, позитивний клінічний ефект було отримано при меншій кількості пункцій у відносно більшому числі випадків, порівняно з групою порівняння, яка тіотріазолін не отримувала.

Під час проведення та після закінчення консервативного лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит в стадії загострення з місцевим та загальним застосуванням тіотріазоліну не спо-

стерігалось ніяких ускладнень чи алергічних реакцій на дію препарату. Віддалене обстеження хворих через 1 рік показало, що в 1 з 20 основної групи був рецидив захворювання, а у групі порівняння – у 4 з 17.

Для об'єктивізації ефективності проведеного лікування були досліджені імунологічні показники у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, які суттєвим чином відрізнялись у даної групи хворих до лікування від таких у контрольної групи.

Серед показників місцевого імунітету вивчали рівень імуноглобулінів класів A і G в ротоглотковому секреті і останніх пунктатах з верхньощелепних пазух, вміст у них інтерлейкіну 1 та інтерлейкіну 10.

Дані щодо системного імунітету були представлені рівнем T-лімфоцитів (CD2), активованими лімфоцитами (CD25), поглинаючою здатністю фагоцитуючих клітин крові, вмістом антитіл до антигенів стафілокока і стрептокока, рівнем інтерлейкінів 1 та 10, ЦК та IgE.

Імунологічні дослідження проводили відразу після закінчення терапевтичних заходів і через 12 місяців. В останньому випадку кількість імунологічних тестів по визначенню показників місцевого та системного імунітету була мінімальною. В показниках місцевого імунітету основними були рівні імуноглобулінів в ротоглотковому секреті, в системному – вміст антитіл до мікробних агентів і загального Ig E, рівень цитокінів (ІЛ-1 та ІЛ2) в сироватці периферичної крові. Для співставлення аналогічні дослідження були проведені у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, яких лікували за стандартною схемою без використання тіотріазоліну.

Визначення рівня імуноглобулінів у пунктатах із біляносових пазух довело, що при загостренні хронічного гнійного верхньощелепного синуситу найбільшій рівень секреторного Ig A, мономерного Ig A та Ig G був по закінченню лікування (табл. 1).

Слід відмітити, що кількість sIg A ( $0,2 \pm 0,05$  г/л) в пунктатах з була нижчою при спостереженні у перші дні загострення процесу у порівнянні з кількістю цього димеру в ротоглотковому секреті у хворих ( $0,52 \pm 0,1$  г/л) та донорів ( $1,1 \pm 0,1$  г/л).

Таблиця 1

Вміст імуноглобулінів різних класів та форм у пунктатах з верхньощелепних порожнин в динаміці лікування у хворих на ХГГ

| Основна група хворих | Концентрація імуноглобулінів, г/л |          |         |
|----------------------|-----------------------------------|----------|---------|
|                      | SIg A                             | Ig A     | Ig G    |
| До лікування         | 0,2±0,05                          | 0,3±0,1  | 0,9±0,2 |
| Після лікування      | 0,6±0,1                           | 0,55±0,1 | 1,5±0,3 |

Результати дослідження вмісту інтерлейкіну-1 в пунктатах на початку і в кінці лікування показали, що вміст інтерлейкіну-1, концентрація якого при початкових стадіях загострення процесу була високою і в окремих осіб значно перебільшувала рівень цього цитокіна в сироватці крові, при проведенні лікування знижувалась і в останньому пункті практично не визначалась, тому що знаходилась на межі чутливості метода (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст ІЛ-1 та ІЛ-10 в сироватці крові та пунктатах з верхньощелепних пазух до і після лікування з використанням тіотріазоліну

| Групи і статистичний показник достовірності | Вміст цитокінів пкг/мл |              |                  |         |
|---|------------------------|--------------|------------------|---------|
|   | інтерлейкін – 1        |              | інтерлейкін – 10 |         |
|   | сироватка              | пунктат      | сироватка        | пунктат |
| Контроль (здорові донори), n=17             | 6,5 (0-12)             | -            | 1,8 (0-3)        | -       |
| До лікування, n=20                          | 13,5 (7-20)            | 147 (60-250) | 1,55 (0-5)       | 0       |
| Після лікування, n=20                       | 7,1 (3-10)             | 31,3 (20-46) | 2,0              | 0       |
| p   | p<0,05                 | p<0,05       | p>0,05           | -       |

Наведені в таблиці 2 результати свідчать про нормалізацію показників вмісту досліджуваних цитокінів в сироватці крові і частково у вмісті верхньощелепних пазух у хворих після лікування з застосуванням тіотріазоліну.

Після лікування відмічалось суттєве підвищення в крові як CD2+, так і CD25+ - лімфоцитів, що може вказувати на те, що терапія, яка проводилась у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із застосуванням тіотріазоліну сприяє нормалізуючому ефекту на різні субпопуляції імунокомпетентних клітин (рис.1).

Рівень ЦІК та загального Іг Е у сироватці крові, визначені відразу після проведеного лікування, вказують на зниження у хворих вмісту загального Іг Е та відсутність впливу на рівень ЦІК (табл. 3).

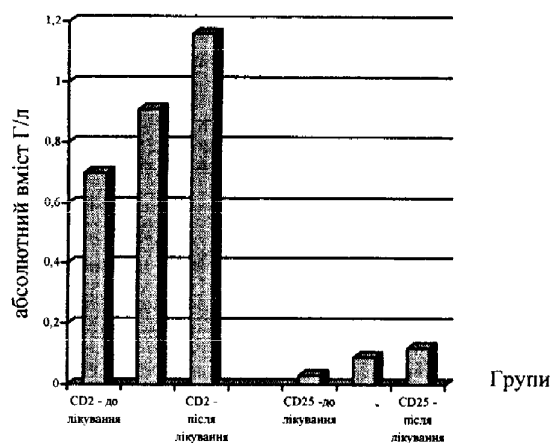


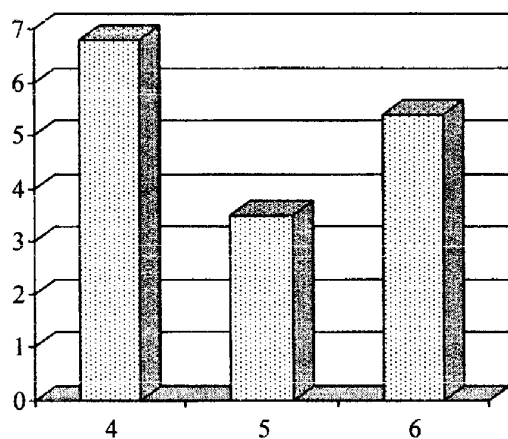
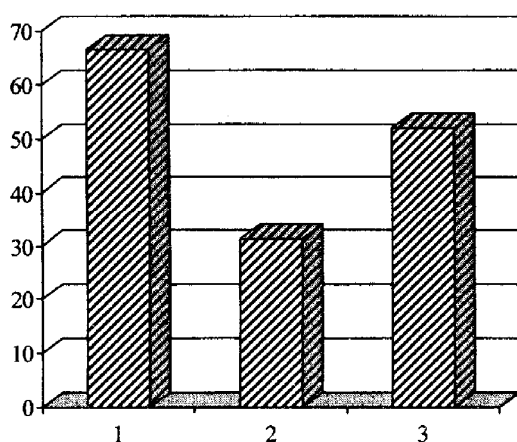
Рис.1. Вміст CD2 і CD25-лімфоцитів в крові хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит в динаміці лікування з використанням тіотріазоліну.

Примітка: середній показник між до лікуванням і після лікуванням був отриманий у деяких хворих при повторних пункціях в процесі лікування.

Таблиця 3

Вміст загального Ig E та ЦК в сироватці крові осіб контрольної групи і хворих на ХГВС до і після проведеного лікування

| Групи                                 | Вміст Ig E, КЕ/мл | ЦК (умовні одиниці оптичності) |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Контроль, n=17                        | 42,2 ± 11,4       | 38,4 ± 11,2                    |
| Хворі на ХГВС (до лікування), n=25    | 128,4 ± 21,5      | 31,4 ± 7,3                     |
| Хворі на ХГВС (після лікування), n=25 | 88,3 ± 14,4       | 30,4 ± 5,6                     |



1, 2, 3 – фагоцитарний показник (1 – контроль, 2 – ХГВС до лікування, 3 – ХГВС після лікування); 4, 5, 6 – фагоцитарний індекс відповідно.

Рис.2. Показники фагоцитарної активності у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит до та після лікування у порівнянні з контрольною групою.

При дослідженні фагоцитарної активності клітин крові (переважно нейтрофілних лейкоцитів) у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит до та відразу після лікування було встановлено, що рівні як фагоцитарного показника, так і фагоцитарного індексу після лікування із застосуванням у комплексі тіотріазоліну наближались до показників поглинальної здатності нейтрофілів осіб контрольної групи (рис. 2).

Таким чином, проведені імунологічні дослідження в ланках місцевого та системного імунітету свідчать про позитивну динаміку у більшості обраних для вивчення показників. Ці дані можуть вказувати на імунопатогенетичні механізми розвитку цього захворювання та бути індикатором ефективності вибраної терапії.

В ротоглотковому секреті S IgA до початку лікування був нижче, ніж у осіб контрольної групи, і наближався до нього після закінчення лікування. Через 12 місяців після закінчення лікування з застосуванням тіотріазоліну рівень цього імуноглобуліну був вищий за такий, отриманий відразу після лікування. В групі порівняння концентрація цього імуноглобуліну в ротоглотковому секреті через 12 місяців після закінчення лікування була достовірно більш низькою (рис. 3).



Рис. 3. Вміст секреторного імуноглобуліну А в ротоглотковому секреті у осіб контрольної групи (1), у хворих на ХГВС в динаміці спостережень (2, 3, 4) і у хворих на ХГВС з групи порівняння у віддаленому періоді (5).



Мономерна форма Ig A, яка може бути показником бактеріальної активності, після лікування достовірно знижувалась і досягала найбільш низького рівня, характерного для здорових людей, через рік після закінчення лікування, тоді як в групі порівняння вміст цього імуноглобуліна був достовірно більш високим.

Прозапальний імуноглобулін G в ротоглотковому секреті у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит визначався в підвищеній концентрації і достовірно знижався тільки через рік після закінчення лікування, хоча показники його вмісту в ротоглотковому секреті залишались вище контрольних значень. В групі порівняння Ig G після лікування також був підвищеним в порівнянні з контролем (рис.4).

При вивченні вмісту у сироватці крові антитіл до антигенів стрептококу та стафілококу було встановлено, що титри специфічних імуноглобулінів до цих мікроорганізмів були підвищені у хворих до лікування і після нього нормалізувалися, тобто знизились та зрівнялись із показниками норми, що може вказувати на позитивний вплив проведеної терапії. Також виявлено, що включення в комплексну терапію хворих на

хронічний гнійний верхньощелепний синусит тіотріазоліна нормалізує вміст рівня загального IgE в сироватці крові, яка утримується на протязі всього терміну спостереження після лікування (табл. 4).

Ig G г/л

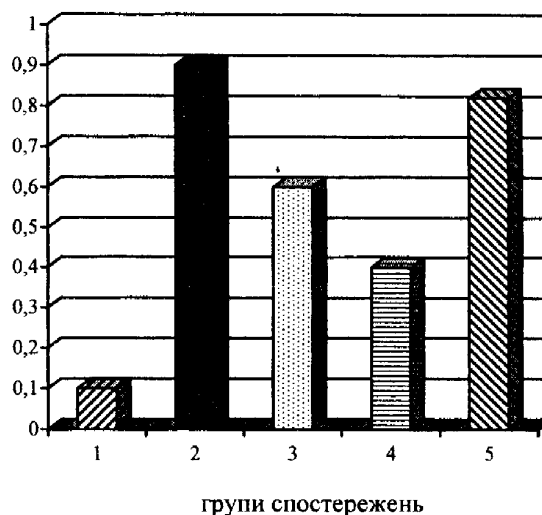


Рис. 4. Вміст імуноглобуліну G в ротоглотковому секреті у осіб контрольної групи (1), у хворих на ХГВС в динаміці спостережень (2, 3, 4) і у хворих на ХГВС з групи порівняння у віддаленому періоді (5).

Таблиця 4

Вміст Ig E, антитіл до стрептолізину-О і до протеїну А стафілокока в сироватці крові хворих на ХГВС різних груп і осіб контрольної групи через 12 місяців після лікування

| Групи   | Вміст антитіл (титр мін. – титр. макс.) |  |   |
|---|---|--|---|
|   | Ig E, кЕ/л                              | антитіла до стрептолізину-О, Log титра | антитіла до протеїну А стафілокока, Log титра |
| Контроль, n=17  | 42,2±11,4                               | 4,4±0,6                                | 2,8±0,6                                       |
| Хворі на ХГВС (після лікування через 12 місяців), n=20            | 66,6±12,4                               | 4,8±0,9                                | 6,2±1,6                                       |
| Хворі на ХГВС порівняння (після лікування через 12 місяців), n=17 | 100,5±22,1*                             | 6,1±1,3                                | 7,5±2,1*                                      |

Примітка: \* - статистично достовірно у порівнянні з контролем (p<0,05)

При вивченні вмісту цитокінів в сироватці крові хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит різних груп після лікування було встановлено, що у хворих, яких лікували із застосуванням тіотріазоліну, показники рівня цитокінів через 12 мі-

сяців після закінчення лікування були близькими до таких контрольної групи, тоді як у хворих з групи порівняння рівень інтерлейкіну 1 був достовірно більш високим, ніж в контрольній групі при "нормальному" вмісті цитокіну – ІЛ-10.

Включення тіотриазоліну в комплексну терапію хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит сприяло більш широкому спектру позитивних змін, повній "нормалізації" показників місцевого імунітету, а також стійкому клініко-імунологічному ефекту терапії.

### Висновки

1. Загострення хронічного гнійного верхньощелепного синуситу розвивається на тлі вторинного імунodefіциту організму, тому раціональна і адекватна його

терапія повинна включати лікарські засоби з імуномодулюючою дією.

2. Імунологічні обстеження хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, проведені відразу після лікування з застосуванням тіотриазоліну і через 12 місяців, показали позитивну динаміку змінених параметрів місцевого і системного імунітету.
3. При комплексному лікуванні осіб з хронічним гнійним верхньощелепним синуситом доцільно передбачати комбінацію як місцевого, так і парентерального використання тіотриазоліну.

1. Аутеншлюс А.И., Иванова О.В., Дегтярева В.Т., Косачева А.А. О чувствительности лимфоцитов к гормонам тимуса у детей с патологией центральной нервной системы различного генеза // Иммунология. -2002. - №3. - С. 181-185.
2. Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей // Рос. ринология. - 1999. - №1. - С. 5-11.
3. Заболотный Д.И. Современные методы консервативного лечения больных острым и хроническим экссудативным синуситом // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 1989. - №6. - С. 3-9.
4. Зак К.П., Киндзельский Л.П., Бутенко А.К. Большие гранулосодержащие лимфоциты (естественные клетки-киллеры) в патологии. - К.: Наук. думка, 1992. - 164 с.
5. Лазарева Д.Н., Алехин Е.И. Стимуляторы иммунитета. - М.: Медицина, -1985. -256с.
6. Мельников О.Ф. Иммунологические аспекты генеза хронического тонзиллита и регуляции функциональной активности небных миндалин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - К.: 1981. - 42 с.
7. Мельников О.Ф., Заяц Т.А. Сравнение радиоизотопного и спектрофотометрического методов определения цитотоксичности клеток // Лаб. диагностика. - 1998. - №1. - С.43-45.
8. Мельников О.Ф., Самбур М.Б., Тимченко С.В., Заяц Т.А. Индивидуальный подбор иммунокорректоров для лечения онкологических больных // Матер. наук.-практ. конф. "Имуноterapia при лікуванні злоякісних новоутворень". - Київ. - 1998. - С. 80-82.
9. Мельников О.Ф., Тимченко С.В. Методы статистического анализа результатов исследований в клинической и экспериментальной оториноларингологии // Журн. ушных, носовых і горлових хвороб. - 2002. №5. - С. 63-73.
10. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И., Потапов Э.В. Иммуотропное действие тиотриазолина на клетки

глоточной миндалины in vitro // Журн. ушных, носовых та горлових хвороб. - 2002. - №1. - С. 29-32.

11. Самбур М.Б. Способ оценки взаимодействия лимфоцитов in vitro, основанный на определении их розеткообразующей способности // Иммунология. - 1991. - №2. - С.30-33.
12. Сидоренко С.П. Поверхностные антигены клеток человека, систематизированные международными рабочими совещаниями по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека // Иммунология та алергологія. - 1998. - № 3. - С.16-38.
13. Сімрок В., Гордієнко О., Дзюба Г., Коробкова О. Підвищення ефективності замісної гормонотерапії шляхом застосування тіотриазоліну та хофітолу // Вісн. наук. досліджень. - 2002. - №3. - С.61-63.
14. Троян В.И., Мельников О.Ф., Морозова Н.О. Обоснование иммунофармакотерапии тиотриазолином в отоларингологии // Журн. ушных, носовых та горлових хвороб. - 1999. - №5 Дод. - С. 110-113.
15. Хоцяновський К.А. Тактика лікування дітей з гіпертрофією піднебінних мигдаликів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - К., 2002. - 19 с.
16. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. - К.: Здоров'я, 1978. - 160 с.
17. Чернушенко Е.Ф. Иммунологические исследования при заболеваниях легких // Иммунология та алергологія. - 1998. - №1-2. - С. 30-34.
18. Galen B.A. Chronic reccurent sinusitis. Recognition and treatment // Lippincotts Prim. care Pract. - 1997. - Vol. 1, №2. - P. 183-198.
19. Manchini C. et all. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Int. J. Immunochem. - 1965. - V.2. - P. 235-254.
20. Simmons P. Quantitation of plasma proteins in low concentration using RID // Acta Clin. Chim. - 1971. - V.35. - P. 53-57.

Надійшла до редакції 16.03.05.

© І.В.Калуцький, О.Г.Плаксивий, О.О.Плаксива, 2005