

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛИОКСИДОНИЯ И МЕКСИДОЛА У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИСУСИТА

С.В. Будяков¹
О.Е. Шаповалова²

¹ *Белгородский государственный университет*

² *Курский государственный медицинский университет*

e-mail: wvas@mail.ru

В статье изложены данные о нарушениях иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у больных с обострением хронического верхнечелюстного синусита. В работе определена недостаточная эффективность использования полиоксидония в традиционной комплексной терапии у больных хроническим верхнечелюстным синуситом и обоснована необходимость применения дополнительно антиоксидантных препаратов. Определена иммунокорректирующая и антиоксидантная эффективность использования полиоксидония в сочетании с мексидолом в комплексной терапии пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом.

Ключевые слова: полиоксидоний, мексидол, хронический верхнечелюстной синусит, иммунные нарушения, состояние перекисного окисления липидов.

Воспалительные заболевания околоносовых пазух являются одной из наиболее актуальных проблем оториноларингологии. Структура общей заболеваемости, характер и частота поражения уха, глотки, гортани находятся в значительной зависимости от состояния носа и околоносовых пазух, от качества диагностики и лечения этих заболеваний [1, 6].

Адекватная противовоспалительная терапия в оториноларингологии в комплексе с применением других средств является важным условием успешного лечения воспалительных процессов слизистых оболочек, предупреждения их рецидивов и хронизации. Ее значение определяется универсальными патогенетическими механизмами воспаления в неспецифических и специфических иммунных реакциях защиты слизистых оболочек, а также иммунопатологических реакций. С учетом этого, тактика противовоспалительной терапии при ЛОР-заболеваниях во многом определяется особенностями местных и системных факторов иммунитета в слизистой оболочке на различных этапах заболевания [7, 8].

Применение антибиотиков в качестве лечебного средства является обязательным в комплексной терапии многих видов патологии, в том числе верхнечелюстных синуситов [1, 9]. Вместе с тем, большинство антибиотиков обладают выраженной иммуномодулирующей, в большей степени супрессивной, активностью в отношении иммунной системы, что в свою очередь требует применения на фоне лечения применения иммунокорректирующей терапии [14].

В связи с этим, необходимо комплексное изучение нарушений иммунного, цитокинового и антиоксидантного статуса у больных хроническими верхнечелюстными синуситами, а также разработка адекватных методов иммунокоррекции у данной категории больных.

Целью работы было изучение клинко-лабораторной эффективности использования полиоксидония и мексидола у больных с обострением хронического верхнечелюстного синусита.

Материалы и методы. На базе МУЗ «Городская больница №2» г. Белгорода под постоянным наблюдением на основе информированного согласия находилось 63 больных с верифицированным диагнозом обострение хронического верхнечелюстного синусита. Диагноз верхнечелюстного синусита устанавливался на основании характерной клинической картины, лабораторных и рентгенологических данных.

Все больные получали стандартную терапию, включающую пункцию и дренирование пазухи (или пазух) в первые сутки поступления, антибиотикотерапию, включающую цефалоспорины III поколения, антимикотические (флуконазол), антигиста-



минные (кларидол) препараты и местно раствор диоксидина с дексаметазоном. При этом 23 больных дополнительно получали полиоксидоний (6 мг внутримышечно через 48 часов № 5), а 21 пациент – полиоксидоний в сочетании с мексидолом (100 мг через 8 часов 10 дней). Группа контроля состояла из 14 здоровых доноров-добровольцев того же возраста.

В работе фенотип лимфоцитов определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD95, HLA-DR [10]. Содержание C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C_{5a}, C₁-ингибитора-компонентов комплемента (C₁-инг), фактора Н, ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона α и γ , рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ) проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного зимозаном (НСТ-ст.) [4, 13, 16]. Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) [3, 5]. Кроме этого, определяли активность каталазы [3].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [12].

Результаты. При поступлении в клинику у пациентов ОХВС по сравнению со здоровыми донорами выявлен дисбаланс клеточного звена иммунитета, что проявляется снижением содержания CD3, CD25, HLA-DR-клеток и повышением количества CD16, CD8 и CD95-клеток.

У больных с ОХВС выявлена супрессия гуморального звена иммунитета, что проявляется снижением содержания CD22-лимфоцитов, IgM, при этом концентрация IgG и IgA остается без изменения. Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови остается на уровне нормы при повышении значения НСТ-теста спонтанного.

Изучение цитокинового статуса у больных ОХВС дало следующие результаты: в плазме крови повышена концентрация ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ γ , при этом уровень ИЛ-1 β и Г-КСФ остается в пределах нормы. Содержание всех изученных противовоспалительных компонентов (РАИЛ, ИЛ-4, ИЛ-10) остался без изменений (табл. 1).

При ОХВС выявлена активация системы комплемента (повышение в плазме крови концентрации C₃, C₄, C₅, C_{3a}). При этом уровень компонентов системы комплемента, обладающих ингибирующей активностью (фактор Н и C₁-инг.), оказался также повышенным (табл. 1).

У больных ОХВС установлено также повышение концентрации в плазме крови продуктов ПОЛ (МДА и АГП), тогда как активность каталазы не отличалась от таковой у здоровых доноров (табл. 1).

Проведенное традиционное комплексное лечение у больных ОХВС нормализует содержание в крови CD3, CD8, CD25-лимфоцитов, в плазме крови – концентрацию IgM, повышает, но не до контрольных значений, содержание CD22-лимфоцитов и НСТ-ст., не влияя на остальные измененные показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови. Кроме этого, традиционное лечение повышает концентрацию в плазме крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ γ , C₃ и C_{5a}, снижает уровень ИЛ-1 α , фактора Н и МДА (табл. 1).

У больных ОХВС применение полиоксидония позволило нормализовать в крови количество CD16, CD22, скорректировать концентрации в плазме крови ИЛ-1 α , МДА и АГП, тогда как концентрации ИЛ-8, C₃ и C₁-инг. компонентов системы комплемента и фактор Н остались на прежнем уровне (табл. 2).



Таблица 1

Показатели иммунного статуса и состояния ПОЛ у больных ОХВС на фоне проводимого традиционного лечения (M±m)

Показатели	Единицы измерения	Здоровые доноры	Пациенты с ОХВС до лечения	Пациенты с ОХВС на фоне традиционного лечения
		1	2	3
CD3	%	54,3±4,3	46,9±4,4	55,9±5,1* ²
CD4	%	44,76±3,2	41,8±3,9	43,1±3,8
CD8	%	28,10±2,0	36,2±2,8* ¹	29,2±3,3* ²
CD16	%	8,5±0,2	9,9±0,2* ¹	10,1±0,13* ¹
CD95	%	14,2±1,9	23,1±1,7* ¹	22,5±1,3* ¹
CD25	%	4,0±0,22	3,1±0,12* ¹	3,9±0,13* ²
HLA-DR	%	30,2±2,1	18,1±1,3* ¹	24,2±1,1* ^{1,2}
CD22	%	12,4±0,8	9,7±0,5* ¹	10,8±0,9* ^{1,2}
IgM	г/л	1,16±0,08	0,89±0,05* ¹	1,12±0,06* ²
IgG	г/л	8,7±0,41	8,8±0,5	8,83±0,4
IgA	г/л	1,62±0,05	1,53±0,03	1,64±0,05
ФИ	%	62,1±5,1	60,3±4,8	59,7±3,9
ФЧ	абс.	4,7±0,2	4,6±0,2	4,5±0,17
НСТ-сп.	%	9,9±1,4	17,4±1,2* ¹	18,4±2,1* ¹
НСТ-стим.	%	30,1±4,2	36,2±4,1	39,1±2,8* ¹
ФНОα	пг/мл	33,4±5,1	51,8±3,9* ¹	53,5±4,1* ¹
ИЛ-1α	пг/мл	301,4±40,2	949,6±82,7* ¹	590,4±55,5* ^{1,2}
ИЛ-1β	пг/мл	6,1±0,9	5,9±0,8	15,8±3,1* ^{1,2}
ИЛ-6	пг/мл	81,7±21,5	169,8±32,5* ¹	214,9±34,1* ^{1,2}
ИЛ-8	пг/мл	68,4±17,7	152,8±14,3* ¹	273,1±61,0* ^{1,2}
Г-КСФ	пг/мл	281,4±39,9	300,5±21,4	290,5±41,8
ИНФα	пг/мл	60,7±5,8	84,3±11,3* ¹	80,5±15,3* ¹
ИНФγ	пг/мл	124,5±27,1	194,5±29,4* ¹	294,3±39,5* ^{1,2}
ИЛ-4	пг/мл	12,2±2,2	10,5±2,0	11,2±2,3
ИЛ-10	пг/мл	25,2±3,7	32,6±6,1	25,9±4,7
РАИЛ	пг/мл	128,9±27,5	142,5±19,8	165,5±20,1* ¹
С ₃	нг/мл	124,5±22,1	194,1±18,8* ¹	249,5±21,7* ^{1,2}
С _{3a}	нг/мл	180,4±20,4	293,7±32,7* ¹	272,1±27,2* ¹
С ₄	нг/мл	11,0±0,9	22,1±2,8* ¹	18,4±2,0* ¹
С ₅	нг/мл	91,4±18,1	131,3±28,1* ¹	141,5±33,1* ¹
С _{5a}	нг/мл	5,1±1,0	4,7±0,3	11,2±1,2* ^{1,2}
С ₁ -инг.	нг/мл	568,7±60,2	1040,7±184,4* ¹	1191,7±184,8* ¹
Фактор Н	нг/мл	32,7±4,2	109,7±10, 2* ¹	68,5±11,1* ^{1,2}
МДА	мкмоль/л	2,3±0,02	7,2±0,1* ¹	6,2±0,12* ^{1,2}
АГП	усл. ед.	1,41±0,12	3,0±0,12* ¹	3,1±0,1* ¹
Каталаза	мкат/л	15,2±2,1	16,2±1,3	14,2±1,9

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.

Таким образом, использование полиоксидония недостаточно эффективно корригирует нарушенные показатели иммунного статуса и, особенно, состояния перекисного окисления липидов у пациентов с обострением верхнечелюстного синусита, что



требует использования дополнительно антиоксидантных препаратов, перспективным в этом отношении мог оказаться метаболит цикла трикарбоновых кислот – этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), антиоксидантная эффективность которого достаточно широко изучена при других нозологиях [11, 14, 15].

Применение полиоксидония в сочетании с мексидолом дополнительно нормализует концентрацию в плазме крови ИЛ-1 α , С₃, С₄ и С₁-инг. и концентрацию АГП (табл. 2).

Таблица 2

Показатели иммунного статуса и состояния ПОЛ у больных ОХВС на фоне проводимого лечения с использованием полиоксидония и мексидола (M \pm m)

Показатели	Единицы измерения	Здоровые доноры	Больные ОХВС до лечения	Больные ОХВС после ТЛ + полиоксидоний	Больные ОХВС на фоне ТЛ + полиоксидоний + мексидол
		1	2	3	4
CD4	%	44,76 \pm 3,2	41,8 \pm 3,9	43,1 \pm 3,9	42,2 \pm 3,1
CD16	%	8,5 \pm 0,2	9,9 \pm 0,2* ¹	8,7 \pm 0,12* ²	8,4 \pm 0,1* ²
CD22	%	12,4 \pm 0,8	9,7 \pm 0,5* ¹	12,7 \pm 0,7* ²	11,8 \pm 1,1* ²
ИЛ-1 α	пг/мл	301,4 \pm 40,2	949,6 \pm 82,7* ¹	437,9 \pm 31,4* ^{1,2}	369,8 \pm 29,3* ²
ИЛ-8	пг/мл	68,4 \pm 17,7	152,8 \pm 14,3* ¹	133,9 \pm 14,8* ¹	89,4 \pm 11,9* ^{1,2}
РАИЛ	пг/мл	128,9 \pm 27,5	142,5 \pm 19,8	164,3 \pm 14,8* ¹	142,3 \pm 13,7
С ₃	нг/мл	124,5 \pm 22,1	194,1 \pm 18,8* ¹	197,1 \pm 18,1* ¹	151,8 \pm 10,4* ^{2,3}
С ₄	нг/мл	11,0 \pm 0,9	22,1 \pm 2,8* ¹	19,0 \pm 2,2* ¹	12,4 \pm 1,4* ^{2,3}
С ₁ -инг.	нг/мл	568,7 \pm 60,2	1040,7 \pm 184,4* ¹	937,8 \pm 88,9* ¹	658,7 \pm 69,1* ^{2,3}
Фактор Н	нг/мл	32,7 \pm 4,2	109,7 \pm 10, 2* ¹	90,1 \pm 8,8* ¹	78,4 \pm 6,5* ^{1,2}
МДА	мкмоль/л	2,3 \pm 0,02	7,2 \pm 0,1* ¹	6,9 \pm 0,22* ^{1,2}	3,7 \pm 0,1* ^{1,2}
АГП	усл. ед.	1,41 \pm 0,12	3,0 \pm 0,12* ¹	2,22 \pm 0,12* ^{1,2}	1,61 \pm 0,14* ^{2,3}

Таким образом, использование сочетания «полиоксидоний + мексидол» более эффективно корригирует нарушенные параметры иммунного и оксидантного статусов у больных ОХВС по сравнению с использованием только полиоксидония в комплексе с традиционным лечением.

На основе полученных данных можно заключить, что в условиях ОХВС использование антиоксидантов оказывает положительный эффект как на оксидантный статус, так и на состояние иммунного статуса, что может быть обусловлено и как собственными эффектами последних, так и их влиянием на иммуностропные эффекты иммуномодуляторов [2, 11].

Обсуждение. В большинстве случаев, в том числе и при верхнечелюстном синусите, основным пусковым механизмом в развитии иммунного воспаления является микробная, вирусная инвазия [14, 15]. В связи с этим, при всем разнообразии патогенных агентов развивается дезорганизация плазматических мембран не только клеток-мишеней в пораженном органе (ткани), но и иммунокомпетентных клеток [14]. Это взаимообусловленные, усиливающие друг друга процессы: усиление генерации активных метаболитов кислорода, интенсификация процессов перекисного окисления липидов, нарушение энергообеспечения клеток. Все это свидетельствует о важности иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов в патогенезе обострения хронического верхнечелюстного синусита и необходимости коррекции их нарушений в терапии.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования в практическом здравоохранении схемы профильной иммунокоррекции у больных обострением хронического верхнечелюстного синусита применять полиоксидоний в сочетании с мексидолом.

Выводы.

1. В условиях обострения хронического верхнечелюстного синусита дополнительное применение полиоксидония нормализует клеточное звено иммунитета, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, C_3 и C_4 -компонентов системы комплемента, продуктов перекисного окисления липидов.

2. Включение в комплексную терапию обострения хронического верхнечелюстного синусита дополнительно к полиоксидонию антиоксиданта мексидола способствует дополнительному снижению количества отличных от уровня нормы показателей иммунного статуса и перекисного окисления липидов.

Литература

1. Анализ показателей местного иммунитета больных хроническим риносинуситом до и после лечения синуфорте / С.З. Пискунов, П.В. Калущкий, А.А. Калинин и др. // Российская ринология. – 2010. – №2. – С. 4-7.

2. Бакулина, Л.С. Комплексная антиоксидантная терапия при лечении больных острым синуситом / Л.С. Бакулина, Ю.М. Овсянников, С.В. Швецов // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 72-73.

3. Бенисевич, В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопр. мед. химии. – 1973. – Т. 19, вып. 6. – С. 596-599.

4. Виксман, М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия / М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 15 с.

5. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – №3. – С. 33-36.

6. Гуломов, З.С. Изучение состояния специфического и неспецифического иммунитета больных хроническим гнойным риносинуситом в динамике местной иммунотерапии интерлейкином-1 β / З.С. Гуломов // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 71-72.

7. Иммунологические особенности продукции интерлейкина-1 β при затяжной и хронической (рецидивирующей) форме бактериального воспаления верхних дыхательных путей (гнойного риносинусита) / Л.Ф. Азнабаева, Э.Р. Шарипова, Н.А. Арефьева, А.Г. Зайнуллина // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9. – № 4-5. – С. 535-540.

8. Клинико-иммунологический эффект хлорофиллипта при гнойном верхнечелюстном синусите у больных сахарным диабетом / Е.В. Огнивенко, Н.Н. Попов, Е.А. Романова, И.В.Филатова // Annals of Mechnikov Institute. – 2008. – №4. – С. 38-44.

9. Клиническая значимость взаимосвязей показателей системного и местного адаптивного и врожденного иммунитета на примере полипозного риносинусита / М.З. Саидов, Б.Х. Давудова, С.В. Климова и др. // Иммунология. – 2010. №2. – С. 101-107.

10. Клиническая иммунология для врачей / Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженев В.Г. – М., 1997. – 120 с.

11. Конопля, А.И. Использование цитопротекторов в иммуномодулирующей терапии больных острым инфарктом миокарда / А.И. Конопля, Е.В. Гаврилюк, В.П. Михин // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – Курск, 2008. – № 2. – С. 109-115.

12. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высш. школа, 1980.– 293с.

13. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19-20.

14. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Козлов и др. – М., 2007. – 450 с.

15. Пинегин, Б.В. Нейтрофилы: структура и функция / Б.В. Пинегин, А.Н. Маяковский // Иммунология. – 2007. – № 6. – С. 374-382.

16. Щербаков, В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30-33.



IMMUNOCORRECTIV AND ANTIOXIDATIC EFFICIENCY OF DERINT AND MEXIDOL AT CHRONIC MAXILLARY SINUSITIS

S.V. BUDYAKOV¹
O.E. SHAPOVALOVA²

*¹Belgorod
State
University*

*²Kursk
Stat
Medical
University*

e-mail: wvas@mail.ru

In article data about disturbances of the immune status and a condition of lipid peroxidation at patients with exacerbation of chronic maxillary sinusitis are presented. In work small efficiency of polyoxydoniy with traditional treatment at patients with chronic maxillary sinusitis is established and necessity of use additional antioxidatic preparations is proved. It is defined immunomodulatory and antioxidatic efficiency of polyoxydoniy with mexidol in complex therapy of patients with chronic maxillary sinusitis.

Key words: polyoxydoniy, mexidol, chronic maxillary sinusitis, immune disturbance, condition of lipid peroxidation.