

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕРИНАТА И МЕКСИДОЛА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА

С.В. Будяков¹

А.И. Конопля²

*¹⁾ Белгородский
государственный
университет*

*²⁾ Курский
государственный
медицинский
университет*

e-mail: wvas@mail.ru

В статье изложены данные о характере и степени нарушений иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у больных с обострением хронического верхнечелюстного синусита. В работе установлена недостаточная эффективность использования дерината в традиционной комплексной терапии больным хроническим верхнечелюстным синуситом и обоснована необходимость использования антиоксидантных препаратов. Определена иммунокорригирующая и антиоксидантная эффективность использования дерината в сочетании с мексидолом в комплексной терапии пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом.

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

Актуальной проблемой ринологии на сегодняшний день являются воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух. Острые и хронические параназальные синуситы встречаются у людей всех возрастов [1, 7].

Вопросы патогенеза, течения, диагностики и лечения тесно связаны с изменениями в системе местного и общего иммунитета, с проблемой аллергизации организма [5]. Часто острые воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух приобретают хронический характер и характеризуются вялым, длительным течением, что ухудшает качество жизни. Это связано как с изменением вирулентности и резистентности микрофлоры, являющейся этиологическим фактором в возникновении синусита, так и со снижением иммунологической реактивности организма [6].

Рациональная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний строится с учетом иммунных нарушений в организме, их иммунопатогенеза. Характеру иммунных перестроек у больных верхнечелюстным синуситом посвящено ряд работ [5, 7, 8]. При этом в литературе нет данных характеризующих степень иммунных и оксидантных перестроек на системном уровне, а тем более об эффективности использования сочетаний препаратов, обладающих иммуномодулирующими и антиоксидантными эффектами у больных хроническим верхнечелюстным синуситом.

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

Материалы и методы. Под постоянным наблюдением на основе информированного согласия на базе МУЗ «Городская больница №2» г. Белгорода находилось 66 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, антибиотикотерапия, включающая цефалоспорины III поколения, антимикотические (флуконазол), антигистаминные (кларидол) препараты и местно раствор диоксида с дексаметазоном. При этом 24 больных дополнительно получали деринат (1,5% – 5,0 внутримышечно через 24 часа № 10), 23 пациента деринат 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 [9].

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.) [3, 12, 15].

Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) [2, 4]. Кроме этого, определяли активность каталазы [2].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [11].

Результаты. У больных ОХВС по сравнению со здоровыми донорами выявлен дисбаланс клеточного звена иммунитета, что проявляется снижением содержания CD3, CD25 и HLA-DR-клеток и повышением количества CD16, CD8 и CD95-клеток.

У пациентов 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 (рис. 1).

В условиях 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 (рис. 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 (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о выраженном «окислительном стрессе» в условиях ОХВС, что диктует необходимость коррекции выявленных нарушений.

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 (рис. 1).

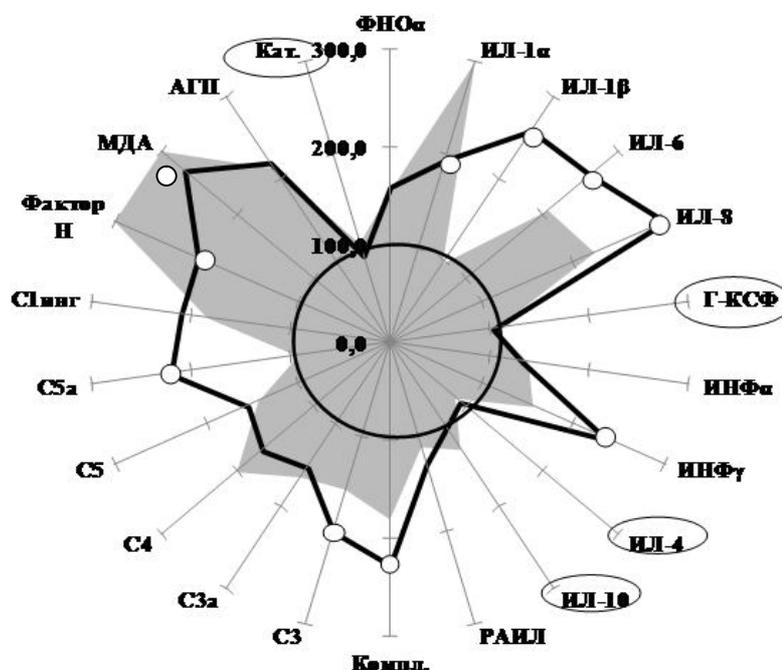


Рис. 1. Концентрация цитокинов, компонентов системы комплемента, продуктов ПОЛ и активность каталазы в плазме крови у больных ОХВС на фоне традиционного лечения

Примечания:

1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров добровольцев (1 группа);
2. – показатели у больных ОХВС до лечения (2 группа);
3. – показатели у больных ОХВС после традиционного лечения (3 группа);
4. – $p < 0,05$ между показателями 2 и 3 группами;
5. – $p > 0,05$ между показателями 3 группы по отношению к 1 группе.

У больных ОХВС применение дерината позволило нормализовать в крови количество CD4, CD16, CD22, скорректировать концентрации в плазме крови ИЛ-1α, С₄-компонент системы комплемента, МДА и АГП, повысить уровень РАИЛ тогда как концентрации ИЛ-8, С₃ и С₁-инг. компонентов системы комплемента и фактор Н остаются на прежнем уровне (табл. 1).

Таблица 1

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

Показатели	Единицы измерения	Здоровые доноры	Больные ОХВС до лечения	Больные ОХВС после ТЛ + деринат	Больные ОХВС на фоне ТЛ + деринат + мексидол
		1	2	3	4
CD4	10 ⁹ /л	0,94±0,04	0,82±0,03 ^{*1}	0,9±0,02 ^{*2}	0,91±0,02 ^{*2}
CD16	%	8,5±0,2	9,9±0,2 ^{*1}	8,8±0,16 ^{*2}	8,4±0,22 ^{*2}
CD22	10 ⁹ /л	0,26±0,02	0,19±0,02 ^{*1}	0,25±0,02 ^{*2}	0,26±0,01 ^{*2}
ИЛ-1α	пг/мл	301,4±40,2	949,6±82,7 ^{*1}	428,3±20,6 ^{*1,2}	280,4±21,4 ^{*2,3}
ИЛ-8	пг/мл	68,4±17,7	152,8±14,3 ^{*1}	128,4±18,9 ^{*1}	74,5±6,1 ^{*2,3}
РАИЛ	пг/мл	128,9±27,5	142,5±19,8	190,6±18,1 ^{*1,2}	168,3±10,1 ^{*1,2}
С ₃	нг/мл	124,5±22,1	194,1±18,8 ^{*1}	181,3±14,7 ^{*1}	112,3±10,1 ^{*1-3}
С ₄	нг/мл	11,0±0,9	22,1±2,8 ^{*1}	16,3±1,4 ^{*1,2}	12,1±1,2 ^{*2,3}
С1инг	нг/мл	568,7±60,2	1040,7±184,4 ^{*1}	1031,7±123,1 ^{*1}	671,3±67,9 ^{*2,3}
Фактор Н	нг/мл	32,7±4,2	109,7±10,2 ^{*1}	94,2±9,7 ^{*1}	77,1±6,9 ^{*1,2}
МДА	мкмоль/л	2,3±0,02	7,2±0,1 ^{*1}	5,1±0,11 ^{*1,2}	3,1±0,18 ^{*2,3}
АГП	усл. ед.	1,41±0,12	3,0±0,12 ^{*1}	2,31±0,1 ^{*1,2}	1,62±0,11 ^{*2,3}

Примечание: * – достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом – по отношению к показателям какой группы эти различия.

Таким образом, использование дерината недостаточно эффективно корректирует 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 [10, 13, 14].

Применение мексидола, дополнительно к деринату, нормализует концентрацию в плазме крови ИЛ-1_α, ИЛ-8, С₃, С₄ и С₁-инг. и концентрацию продуктов ПОЛ (МДА и АГП), в большей степени снижая концентрацию ИЛ-1_α, но не до уровня нормы (табл. 1).

Таким образом, использование сочетания «деринат + мексидол» более эффективно корректирует нарушенные параметры иммунного и оксидантного статусов у больных ОХВС, по сравнению с использованием только дерината 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 иммуотропные эффекты иммуномодуляторов.

Обсуждение. В большинстве случаев, в том числе и при верхнечелюстном синусите, основным пусковым механизмом в развитии иммунного воспаления является микробная, вирусная инвазия [13, 14]. При этом, при всем разнообразии патогенных агентов развивается дезорганизация плазматических мембран не только клеток-мишеней в пораженном органе (ткани), но и иммунокомпетентных клеток [13]. 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 ПОЛ 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 деринат в сочетании с мексидолом.

Выводы.

1. В условиях обострения хронического верхнечелюстного синусита дополнительное применение дерината нормализует клеточное звено иммунитета, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, С₄-компонента системы комплемента, продуктов перекисного окисления липидов.

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

Литература

1. 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.
2. 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.
3. Виксман, М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия / М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 15 с.
4. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксидов липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – №3. – С. 33-36.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. Клиническая иммунология для врачей / Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженев В.Г. – М., 1997. – 120 с.
10. 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.
11. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высш. школа, 1980.– 293с.
12. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // *Лаб. дело*. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
13. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Козлов и др. – М., 2007. – 450 с.
14. Пинегин, Б.В. Нейтрофилы: структура и функция / Б.В. Пинегин, А.Н. Маяковский // *Иммунология*. – 2007. – № 6. – С. 374-382.
15. Щербаков, В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // *Лаб. дело*. – 1989. – № 1. – С. 30–33.

IMMUNOCORRECTIVE AND ANTIOXIDATIVE EFFICIENCY OF DERINAT AND MEXIDOL AT CHRONIC MAXILLARY SINUSITIS

S.V. Budyakov¹
A.I. Konoplya²

¹⁾ *Belgorod State University*

²⁾ *Kursk State 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 derinat 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 derinat with mexidol in complex therapy of patients with chronic maxillary sinusitis.

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