

УДК 616.23/24-002-022.7-084-085.375

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.67

О.Б. Тиш

МОЖЛИВОСТІ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ІНФЕКЦІЙ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м. Київ

Резюме. У статті відображена оцінка впливу ліофілізату бактеріальних лізатів: (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and *ozonae*, *Streptococcus pyogenes* and *viridans*, *Moraxella catarrhalis*) на показники загального аналізу крові та імунологічні показники в пацієнтів із рекурентним бронхітом. Відображено вплив на неспецифічний імуностимулюва-

льний і специфічний вакцинальний ефект пероральних бактеріальних вакцин. Імуномодулятор стимулює специфічні та неспецифічні реакції імунного захисту.

Ключові слова: молодий вік, захворювання дихальних шляхів, рекурентний бронхіт, МКХ 10 - J40, бактеріальний імуномодулятор, імунна система.

Вступ. Актуальність інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) МКХ10 J20-J40 – важлива загальнодержавна медико-соціальна проблема, яка призводить до обмеження фізичних навантажень із необхідністю отримання листка непрацездатності на тривалий час, що створює додаткове соціально-економічне навантаження на бюджет країни [6, 9].

Особливої уваги заслуговують молоді люди, схильні з дитинства до частих, із тривалим перебігом, інфекцій нижніх дихальних шляхів. Ці респіраторні інфекції в осіб до 35 років з часом стають тригерним фактором формування хронічної бронхолегеневої патології [8].

Лікарі частіше мають справу з ендогенними, а не з екзогенними бактеріальними інфекціями. Одним із провідних факторів загострень хронічного бронхіту (ХБ) є порушення мікробного пейзажу слизової оболонки респіраторного тракту. Мікробіоценоз слизових оболонок верхніх дихальних шляхів – це складна біологічна система, а її компоненти залежать від навколишнього середовища та стану організму людини [2, 4]. Формування запального процесу на рівні епітелію бронхів формує сприятливі умови для імплантації мікроорганізмів на слизову оболонку бронхів та їх розмноження. Мукоциліарний апарат слизових оболонок дихальних шляхів несе головну відповідальність за стерильність нижніх дихальних шляхів [6].

За наявності дисбалансу в імунній системі може статися її пригнічення внаслідок дії продуктів секреції як бактерій, так і ендотоксинів, що утворюються в процесі бактеріолізису [1]. Дія імуномодулятора відбувається за рахунок стимуляції специфічної та неспецифічної реакцій імунного захисту [3]. Медична реабілітація пацієнтів із повторними і тривалими респіраторними захворюваннями залишається актуальною на даний час. Одним із перспективних напрямків є використання імунокоректорів бактеріального походження [5].

При захворюваннях бронхолегеневої системи можливе використання різних комбінацій імуноотропних препаратів. Ефективність препарату не лише у вакцинуючій властивості, а і в стимуляції неспецифічних факторів захисту. Підсумо-

вуючи все вищенаведене, можна відзначити, що імунокоректори – це не панацея від захворювань, а необхідний компонент комплексного лікування за наявної вторинної імунної недостатності [2, 7].

З урахуванням перерахованих обставин нами висунута гіпотеза щодо можливого позитивного ефекту застосування ліофілізату бактеріальних лізатів у комплексній терапії в молодих людей, які містять бактеріальні антигени не лише при захворюваннях верхніх дихальних шляхів, а й за рекурентних інфекцій нижніх дихальних шляхів з метою імунопрофілактики та імунотерапії.

Мета дослідження. Вивчити специфічний вакцинальний ефект пероральних бактеріальних вакцин на стан показників імунної системи організму та загального аналізу крові під час лікування рекурентних бронхітів.

Матеріал і методи. За період з листопада 2015 р. по липень 2016 р. проведено на клінічних базах кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги НМАПО імені П. Л. Шупика обстеження 51 пацієнта віком від 18 до 35 років, з них чоловіків 23 (45,1±7,0 %), жінок 28 (54,9±7,0 %), що проживають у Київській області. У всіх пацієнтів мав місце повторний (рекурентний) бронхіт, не уточнений – гострий чи хронічний (МКХ J40). Тривалість захворювання від 0,5 року до 2 років.

Пацієнтів розподілили на дві групи. До основної групи (I) осіб входило – 12 (23,5±5,9 %) чоловіків та 15 (29,4±6,4 %) жінок, до контрольної групи (II) – 11 (21,6±5,8 %) чоловіків та 13 (25,5±6,1 %) жінок. За статтю, віком, кількістю рецидивів групи були репрезентативними. Головна скарга пацієнтів – рецидивний кашель, підвищення температури тіла 37,4-38,8 °С, загальна слабкість.

Усім пацієнтам проведено рентгенологічне дослідження органів грудної клітки для диференційної діагностики та уточнення діагнозу. Виконано загальний аналіз крові (ЗАК) та комплексне імунологічне дослідження: визначення кількості Т-лімфоцитів за допомогою тесту з моноклональними антитілами CD₃₊; субпопуляційний склад Т-лімфоцитів визначали за допомогою CD₄₊ і CD₈₊; обчислювався імунорегуляторний індекс CD₄₊ /

CD₈₊; функціональну активність фагоцитів периферичної крові визначали за величинами фагоцитарного індексу. ВФ – відсоток фагоцитозу і ФЧ – фагоцитарне число, рівень кисневої залежності метаболізму фагоцитів визначали в тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест); також визначали рівень імуноглобулінів IgA, IgG, IgM.

Пацієнти основної та контрольної груп отримували базисну антибактеріальну терапію, бронхолітики, симптоматичну терапію. Пацієнтам основної групи з першого дня рецидиву до комплексної терапії призначено ліофілізат бактеріальних лізатів: (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and *ozaena*, *Streptococcus pyogenes* and *viridans*, *Moraxella catarrhalis*) Бронхо-Ваксом (ОМ Фарма СА, Женева, Швейцарія) капсули 7 мг, по 1 капсулі на день натще протягом 10 днів на місяць, 3 місяці поспіль.

Обробку результатів проведено з використанням статистичних пакетів програми Microsoft Excel® та STATISTICA for Windows 7.0. Застосовувався t-критерій Стьюдента для зв'язаних та незалежних вибірок.

Результати дослідження та їх обговорення.

До початку лікування в пацієнтів основної (I) та контрольної (II) групи в загальному аналізі крові відзначався незначний лейкоцитоз, паличкоядерний зсув і підвищене ШОЕ, а еритроцити та гемоглобін були практично в межах фізіологічних коливань. Показники ЗАКу в пацієнтів молодого віку з рекурентним бронхітом J40 представлені в таблиці 1.

Отже, протягом півроку нижче границі норми постійно перебували показники: еритроцити та базофіли, а вище меж зони фізіологічних коливань показники: еозинофіли та швидкість осідан-

ня еритроцитів, які достовірно не відрізнялись один від одного ($p > 0,05$). Як виявилось, вищезазначені показники не чутливі до базової терапії.

У межах фізіологічної норми коливались показники: гемоглобіну, сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів. Достовірного впливу бактеріального імуномодулятора на ці показники не виявлено ($p > 0,05$).

Позитивна динаміка спостерігалась у показниках: лейкоцитів в обох групах, достовірно була різниця до і після лікування ($p < 0,05$) та паличкоядерних нейтрофілів, які, окрім того, мали достовірну різницю ($p < 0,05$) між показниками I та II групи.

У таблиці 2 наведені дані імунологічних показників (ланки Т-лімфоцитів) у пацієнтів молодого віку з бронхітом J40.

Зміни клітинного імунітету обстежуваних хворих показали, що до лікування кількість Т-лімфоцитів в основній та контрольній групі були достовірно нижчі, ніж межі фізіологічних коливань. Під впливом лікування в контрольній групі пацієнтів кількість Т-лімфоцитів підвищилась та не досягла норми. В основній групі достовірно збільшилась кількість Т-лімфоцитів і після лікування показник не відрізнявся від норми (табл. 2).

Відзначалися зміни в субпопуляційному складі Т-лімфоцитів в усіх хворих I та II групи до лікування. До лікування достовірно зменшена кількість CD₄ і CD₈. Після лікування в пацієнтів контрольної групи підвищилося вагомніше значення показника CD₈. Внаслідок цих змін імунорегуляторний індекс достовірно знизився ($p < 0,05$). У досліджуваній групі підвищилась кількість субпопуляції Т-лімфоцитів, імунорегуляторний індекс досяг норми з достовірною різницею ($p < 0,05$) між показниками I та II групи.

Таблиця 1

Показники загального аналізу крові в пацієнтів молодого віку з рекурентним бронхітом J40 (M±m)

Показники	Показники фізіологічних коливань	До лікування		Через 6 міс.	
		група I (n=27)	група II (n=24)	група I (n=27)	група II (n=24)
Еритроцити (10 ¹² /л)	4,5 – 5,0	4,40±0,04*	4,42±0,16*	4,34±0,06* ^o x	4,33±0,005* ^x
Гемоглобін (г/л)	120 – 160	135,7±2,4	138,3±2,4	134,3±1,9 ^x	131,8±2,4 ^x
Лейкоцити (10 ⁹ /л)	4,5 – 9,0	9,53±0,1*	9,29±0,1*	5,30±0,1 ^x	5,38±0,1 ^x
Нейтрофіли сегментоядерні (%)	45,0 – 70,0	58,2±0,73	58,4±0,57	60,6±1,12 ^o x	60,71±0,64 ^x
Нейтрофіли паличкоядерні (%)	1,0 – 5,0	6,93±0,16*	6,8±0,17*	3,3±0,1 ^o	3,2±0,2 ^x
Еозинофіли (%)	1,0 – 5,0	7,19±0,16*	7,38±0,17*	5,1±0,13 ^x	5,17±0,19 ^x
Лімфоцити (%)	18,0 – 37,0	19,56±0,51	19,67±0,25	24,3±1,0 ^x ^o	23,71±0,49 ^x
Моноцити (%)	2,0 – 10,0	7,7±0,4	7,8±0,2	6,5±0,2 ^x	6,9±0,2 ^x
Базофіли (%)	0,5 – 1,0	0,41±0,1*	0,42±0,1*	0,37±0,1*	0,38±0,1*
ШОЕ (мм/год)	3,0 – 20,0	29,1±0,72*	29,0±0,64*	22,8±0,62* ^o x	24,17±0,4* ^x

Примітка. * – достовірність різниці ($p < 0,05$) між показником і межами фізіологічних коливань; x – різниця достовірна ($p < 0,05$) між результатами до і після лікування (за t-критерієм для зв'язаних вибірок); ^o – достовірність різниці ($p < 0,05$) між показниками I та II групи (за t-критерієм для незалежних вибірок)

Таблиця 2

Дані імунологічних показників (ланки Т-лімфоцитів) у пацієнтів молодого віку з бронхітом J40 (M±m)

Показники	Показники фізіологічних коливань	До лікування		Через 6 міс.	
		група I (n=27)	група II (n=24)	група I (n=27)	група II (n=24)
CD3+, %	60 – 80	33,7±1,4*	33,3±1,7*	63,7±1,6 ^{x°}	47,9±1,5* ^x
CD4+, %	33 – 50	19,7±0,4*	20,2±0,3*	39,4±0,8 ^{x°}	25,1±0,6* ^x
CD8+, %	18 – 35	12,6±0,3*	13,0±0,3*	25,2±0,9 ^x	25,5±0,9 ^x
CD4+/CD8+	1,4 – 2,5	1,58±0,05	1,59±0,04	1,60±0,06 ^x	1,02±0,05* ^x

Примітка. * – достовірність різниці (p<0,05) між показником і межами фізіологічних коливань; x – різниця достовірна (p<0,05) між результатами до і після лікування (за t-критерієм для зв'язаних вибірок); ° – достовірність різниці (p<0,05) між показниками I та II групи (за t-критерієм для незалежних вибірок)

Таблиця 3

Зміни показників гуморальної ланки імунітету у пацієнтів молодого віку з бронхітом J40 (M±m)

Показники	Показники фізіологічних коливань	До лікування		Через 6 міс.	
		група I (n=27)	група II (n=24)	група I (n=27)	група II (n=24)
IgA г/л	1,25 – 2,5	1,64±0,01	1,71±0,02	2,11±0,01 ^{x°}	1,19±0,02* ^x
IgG г/л	7,5 – 15,45	18,05±0,34*	18,0±0,25*	14,34±0,26 ^{x°}	15,25±0,36 ^x
IgM г/л	0,65 – 1,65	3,63±0,17*	3,98±0,13*	1,56±0,08 ^{x°}	2,97±0,11* ^x

Примітка. * – достовірність різниці (p<0,05) між показником і межами фізіологічних коливань; x – різниця достовірна (p<0,05) між результатами до і після лікування (за t-критерієм для зв'язаних вибірок); ° – достовірність різниці (p<0,05) між показниками I та II групи (за t-критерієм для незалежних вибірок)

Таблиця 4

Показники фагоцитарної функції у пацієнтів молодого віку з бронхітом J40 до і після лікування (M±m)

Показники	Показники фізіологічних коливань	До лікування		Через 6 міс.	
		група I (n=27)	група II (n=24)	група I (n=27)	група II (n=24)
Фагоцитарний індекс %	40 – 90	57,9±1,8	61,4±1,3	78,1±1,7 ^{x°}	71,4±1,1 ^x
Фагоцитарне число	4 – 9	3,63±0,07*	3,74±0,17*	7,11±0,22 ^{x°}	4,14±0,14 ^x
НСТ-тест	0,040 – 0,150	0,024±0,001*	0,028±0,001*	0,917±0,028 ^{x°}	0,0382±0,0003* ^x

Примітки. * – достовірність різниці (p<0,05) між показником і межами фізіологічних коливань; x – різниця достовірна (p<0,05) між результатами до і після лікування (за t-критерієм для зв'язаних вибірок); ° – достовірність різниці (p<0,05) між показниками I та II групи (за t-критерієм для незалежних вибірок)

Зміни показників гуморальної ланки імунітету в пацієнтів молодого віку з бронхітом J40 наведені в таблиці 3.

Як видно з даних таблиці 3, до лікування в контрольній та основній групах відзначалась наявність дисімуноглобулінемії. Наприкінці лікування показники IgA, IgG, IgM у I групі збалансувались у межах фізіологічних коливань, у II групі залишались ознаки дисімуноглобулінемії за рахунок знижених показників IgA та підвищених показників IgM.

Показники фагоцитарної функції у пацієнтів молодого віку з бронхітом J40 до і після лікування відзначені в таблиці 4.

При аналізі показників фагоцитозу до лікування в усіх пацієнтів відзначаються коливання в межах фізіологічної норми, на відміну від функцій фагоцитозу, знижена в контрольній та основ-

ній групах пацієнтів і також знижений рівень киснево-залежного метаболізму (НСТ-тест). У пацієнтів контрольної групи функція фагоцитозу після лікування дещо покращилась. Під впливом лікування в основній групі функція фагоцитозу значно покращилась і достовірно не відрізнялася від показників фізіологічних коливань.

На фоні прийому ліофілізату бактеріальних лізатів: (Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae and ozaenae, Streptococcus pyogenes and viridans, Moraxella catarrhalis) відзначалося покращення загального стану пацієнтів, що відображалося в нормалізації температури тіла, регресії ознак інтоксикації та симптомів бронхіту. Але загальний стан достовірно не відрізнявся (p>0,05) від контрольної групи, де пацієнти приймали лише базисну терапію.

У І групі в 14 пацієнтів (51±9,6 %) ремісія тривала більше шести місяців, відповідно в контрольній групі – у семи пацієнтів (29,2±9,3 %). Алергічних реакцій – загальних чи місцевих – у пацієнтів, що приймали імуномодулятор, не спостерігалось.

Висновки

1. Під час комплексної терапії застосування імуномодулятора вірогідно не впливало на клінічну картину регресії бронхіту.

2. Відзначався позитивний вплив імуномодулятора на показники функції фагоцитозу і ланки Т-лімфоцитів імунної системи.

3. Не відзначався достовірний позитивний вплив імуномодулятора на показники загальноклінічного аналізу крові.

4. Застосування імуномодулятора в комплексній терапії показало зниження частоти рецидивів бронхіту.

5. Використання імуномодулятора під час комплексної терапії у хворих молодого віку на бронхіт J40 показало повну відсутність місцевих чи загальних алергічних реакцій.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення можливостей імуномодулюючої терапії в динаміці за допомогою препаратів бактеріальних лизатів та пробіотика.

Література

1. Сучасні підходи до діагностики, профілактики рецидивних і хронічних бронхітів у дітей / Ю.Г. Антипків,

Л.П. Арабська, О.А. Смирнова [та ін.]. – К., 2003. – 121 с.

2. Микробиологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции / В.В. Бережной, С.А. Крамарев, В.Е. Мартынюк [и др.] // Здоровье женщины. – 2002. – № 4 (12). – С. 79-92.

3. Дзюблик О.Я. Імуномодулятор ІРС 19 у лікуванні та профілактиці інфекційних загострень хронічного бронхіту / О.Я. Дзюблик, О.О. Мухін, І.А. Шлапа // Укр. пульмонолог. ж. – 2002. – № 4. – С. 47-49.

4. Зайков С.В. Бронхообструктивний синдром і можливості його ефективної корекції / С.В. Зайков, А.П. Гришило, П.В. Гришило // Укр. пульмонолог. ж. – 2014. – № 4. – С. 25-30.

5. Бронхит (механізми хронізації, лечение, профилактика) / Под. ред. А.Н. Кокосова. – СПб.: Элби-СПб, 2007. – 174 с.

6. Інфекційні агенти актуальні для нижніх дихальних шляхів / Т.О. Перцева, Т.В. Кіреєва, О.В. Братусь [та ін.] // Укр. пульмонолог. ж. – 2014. – № 3. – С. 17-21.

7. Рекалова Е.М. Условно-патогенная микрофлора при неспецифических заболеваниях легких / Е.М. Рекалова // Укр. пульмонолог. ж. – 2003. – № 3. – С. 69-71.

8. De Benedetto F. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art / F. de Benedetto, G. Sevieri // Multidiscip Respir Med. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 33. – Режим доступу до журн.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3679713/>

9. Efficacy and Safety of OM-85 in Patients with Chronic Bronchitis and/or Chronic Obstructive Pulmonary Disease / H. Tang, Z. Fang, G.P. Saborio, Q. Xiu // Lung j. – 2015. – Vol. 193 (4). – P. 513-519. – Режим доступу до журн.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26044556>

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

О.Б. Тыш

Резюме. В статье отображена оценка влияния лиофилизата бактериальных лизатов: (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and *ozaenae*, *Streptococcus pyogenes* and *viridans*, *Moraxella catarrhalis*) на показатели общего анализа крови (ОАК) и иммунологические показатели у пациентов с рекуррентным бронхитом. Отражено влияние на неспецифический иммуностимулирующий и специфический вакцинальный эффект пероральных бактериальных вакцин. Имуномодулятор стимулирует специфические и неспецифические реакции иммунной защиты.

Ключевые слова: молодой возраст, заболевания дыхательных путей, рекуррентный бронхит, МКБ 10-J40, бактериальный имуномодулятор, иммунная система.

FEATURES OF IMMUNOMODULATORY THERAPY IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION

О.Б. Tysh

Abstract. The article reflects the evaluation of the effect of lyophilizate bacterial lysates: (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and *ozaenae*, *Streptococcus pyogenes* and *viridans*, *Moraxella catarrhalis*) on the parameters of the general blood test and immunological parameters in patients with recurrent bronchitis. The effect on the nonspecific immunostimulating and specific vaccination effect of oral bacterial vaccines is reflected. Immunomodulator stimulates specific and nonspecific immune defense reactions.

Key words: young age, respiratory tract diseases, recurrent bronchitis, ICD 10-J40, bacterial immunomodulator, immune system.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 2. – P. 92-95

Надійшла до редакції 04.05.2017 року