

Местный иммунитет и специфическая сенсibilизация к антигенам бактерий у больных тонзиллитом

В.У.Машарипов

Н.Р.Мирвалиева

У.М.Абдуллаев

Ташкентская медицинская академия

Аннотация: Большинство аллергических и инфекционно-воспалительных заболеваний связаны с развитием патологических процессов в слизистой оболочке, которая, например, в области верхних дыхательных путей задерживает и элиминирует около 70% поступающего извне инертного и агрессивного антигенного материала нарушения в механизмах резистентности слизистой, включая структурные отклонения в ее сложном морфофункциональном аппарате, приводят к развитию различных патологических процессов. Изучить состояние гуморального звена местного иммунитета небных миндалин у больных тонзиллитом и у практически здоровых лиц; определить специфическую сенсibilизацию к антигенам бактерий, выделенных со слизистой верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: тонзиллит, местный иммунитет, специфическая чувствительность к бактериальным антигенам, нарушение баланса иммуноглобулинов, применение иммуномодулятора

Local immunity and specific sensitization to bacterial antigens in patients with tonsillitis

V.U.Masharipov

N.R.Mirvaliyeva

U.M.Abdullayev

Tashkent Medical Academy

Abstract: Most allergic and infectious-inflammatory diseases are associated with the development of pathological processes in the mucous membrane, which, for example, in the upper respiratory tract, delays and eliminates about 70% of the inert and aggressive antigenic material coming from outside. study of the state of the humoral joint of local immunity of the tonsils in patients with tonsillitis and almost healthy people; identify a specific sensitivity to bacterial antigens isolated from the mucous membrane of the upper respiratory tract.

Keywords: tonsillitis, local immunity, specific sensitivity to bacterial antigens, immunoglobulin imbalance, use of immunomodulators

Актуальность. Большинство аллергических и инфекционно-воспалительных заболеваний связаны с развитием патологических процессов в слизистой оболочке, которая, например, в области верхних дыхательных путей задерживает и элиминирует около 70% поступающего извне инертного и агрессивного антигенного материала нарушения в механизмах резистентности слизистой, включая структурные отклонения в ее сложном морфофункциональном аппарате, приводят к развитию различных патологических процессов.

Принадлежность миндалин лимфаденоидного глоточного кольца Пирогова - Вальдейера к системе лимфоидной ткани, доказательства их важной роли в формировании локального и системного иммунитета и, следовательно, в защитных реакциях организма диктуют настоятельную необходимость реализации современных клинико-иммунологических достижений в практической отоларингологии, прежде всего, это касается конкретного воплощения в медицинскую практику тезиса о необходимости максимально возможного сохранения небных миндалин при хроническом тонзиллите (ХТ), доминирующего вот уже на протяжении почти 20 последних лет, что способствовало появлению широкого арсенала методов консервативной терапии этого заболевания.

Недостаточность образования антител - основного специфического защитного фактора иммунитета - следствие и интегральное выражение нарушения количественных и функциональных характеристик взаимодействия в процессах иммуногенеза клеток лимфоидного и нелимфоидного рядов, включая цитокиновую регуляцию.

В связи с этим определение уровня иммуноглобулинов различных классов и антител к отдельным антигенам в сыворотке крови, выявление количественных характеристик отдельных групп клеток часто являются решающим фактором в установлении иммунодефицитного состояния. Наиболее частым клиническим проявлением селективного иммунодефицита IgA или длительной гипоглобулинемии являются рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания респираторного тракта: хронические риносинуситы, бронхиты, воспаления лимфоидных структур глотки. До настоящего времени нет достаточно полной информации, к каким антигенам формируются аутоиммунные реакции при хронических тонзиллитах и фарингитах, в каких формах они проявляются и какова их роль в возникновении и течении заболеваний и их осложнений.

Известно, что тонзиллит развивается на фоне изменений практически во всех звеньях (Рис.1.) иммунитета [Извин А.И., 1985].

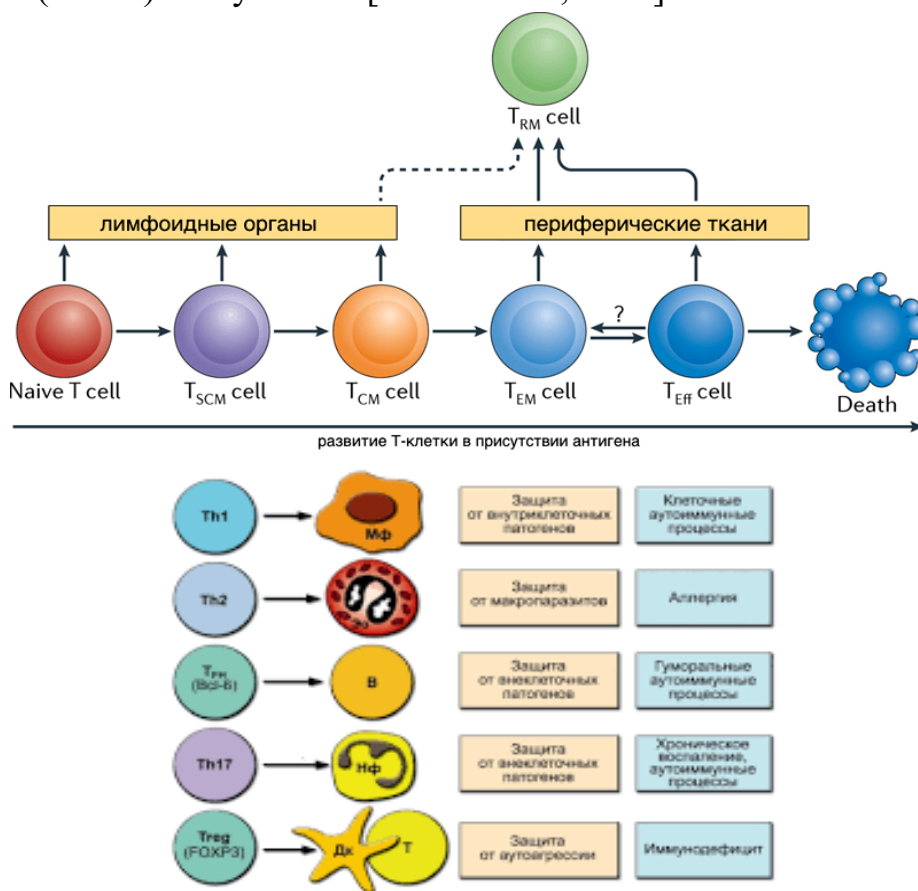


Рис.1. Виды и функции местного иммунитета

Применение иммуностропных препаратов может способствовать адекватному ответу на воспаление. Имеется опыт включения в схему лечения больных тонзиллитом иммуностропных препаратов экзогенного происхождения, таких как вилозен, метилурацил, левамизол, продигиозан, полиоксидоний [Хмельницкая Н.М. и др., 1998].

Однако, нередко и при комплексной терапии течение заболевания носит затяжной характер и сопровождается рецидивами, что требует поиска средств, повышающих эффективность лечения данной патологии.

Цель исследования: изучить состояние гуморального звена местного иммунитета небных миндалин у больных тонзиллитом и у практически здоровых лиц; определить специфическую сенсибилизацию к антигенам бактерий, выделенных со слизистой верхних дыхательных путей.

Результаты исследования. При оценке состояния местного гуморального иммунитета полости рта у больных с хроническими тонзиллитами (ХТ) и практически здоровых лиц (ПЗЛ) были выявлены отличия. У больных с ХТ имеется дисбаланс иммуноглобулинов на местном уровне за счет снижения содержания комплемент-активирующих антител (IgM и IgG), играющих основную защитную роль при бактериальной инфекции. Рецидивирующие

заболевания небных миндалин в виде частых ангин и паратонзиллярных абсцессов, токсико-аллергическая форма ХТ (ТАФII) были сопряжены с недостаточностью факторов врожденного и адаптивного иммунитета. В ткани небных миндалин наблюдалось выраженное снижение количества НК-клеток (CD16⁺ составляли 4,7±2,4% по сравнению с 13,2±1,3% в контрольной группе, p<0,05), которые должны обеспечивать первую линию противовирусной защиты [16]. Отмечались признаки нарушения адаптивного иммунитета в виде сниженного количества лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы для ростовых факторов (CD25-рецептор для интерлейкина-2 - до 23,9±3,69% против 33,3±2,73%, p<0,05). Учитывая, что антителообразование является одной из основных защитных функций небных миндалин, было проведено исследование уровня антител в смешанной слюне (диаграмма 1).

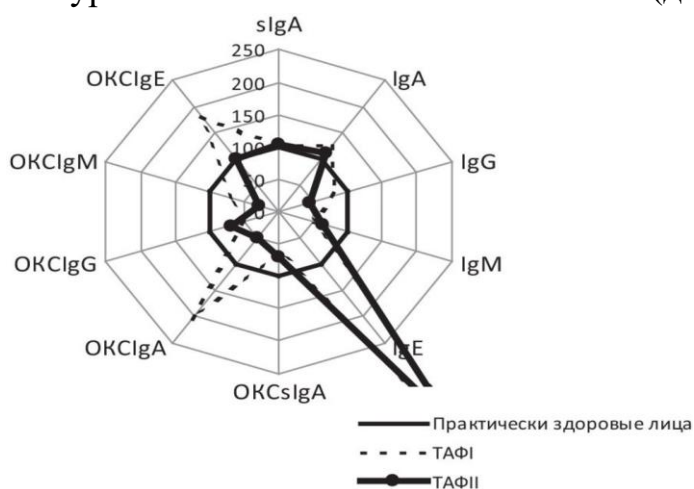


Диаграмма 1.

Соотношение значений некоторых показателей гуморального местного иммунитета ротовой полости у больных с ХТ ТАФИ и ТАФII по отношению к данным практически здоровых лиц (%).

Показано, что вне зависимости от формы токсико-аллергического ХТ (ТАФИ или ТАФII) наблюдалось увеличение продукции антител класса Е, что, по-видимому, объясняет наличие токсико-аллергического компонента. Уровень других классов иммуноглобулинов практически не менялся.

Известно, что у больных ХТ с бактериальной сенсibilизацией фагоцитарная реакция угнетена и носит незавершенный характер в сравнении с больными без бактериально-грибковой сенсibilизации.

Мы изучали бактериально-грибковую сенсibilизацию, как показатель нарушения антиинфекционной защиты, когда не срабатывают эволюционно закреплённые механизмы элиминации антигена (инфекта) и организм ограничивает воспаление через ГЗТ.

При обострении ХТ установлена сенсibilизация к антигену *Staphylococcus aureus* у 1/3 обследованных, к *Streptococcus sp.* у 1/5, к *E.coli* у 1/6, к *Candida sp.* у 1/20.

В стадию ремиссии сенсibilизация выявлена соответственно у 1/6; 1/6; 1/15; 1/6 обследованных.

Достаточно распространенный фактор риска развития рекуррентных респираторных инфекций у детей, атопии у детей и взрослых, склонности к хронизации очагов воспаления - это задержка созревания адаптивной иммунной системы в постнатальном периоде: неонатальные НК-клетки отличаются аномальной продукцией цитокинов, неонатальные дендритные клетки не обладают достаточной способностью к представлению антигенов Т-клеткам, незрелые Т-клетки имеют «неразборчивые» рецепторы, отвечающие на спектр пептидных сигналов, зрелые Т-клетки несут высокоспецифичные рецепторы к антигенам, неонатальные Т-клетки вместо того, чтобы превращаться в долгоживущие клетки памяти, подвергаются апоптозу, поэтому в течение первых 2-х лет жизни адаптивная иммунная система ребенка отличается преобладанием активности Th 2-го типа за счет активной супрессии Th 1-го звена.

В результате высвобождаются ИЛ-4 и IgE - реализуется дефектный противoinфекционный иммунный ответ, в то время как должны высвободиться ИЛ-2 и ИФН- γ , а также IgM, IgG и IgA - при эффективном иммунитете.[3].

Принимая во внимание все хитросплетение системного и местного иммунитета, крайне оправдано применение таких иммуномодуляторов, как полиоксидоний.

Полиоксидоний создан в Государственном научном центре Института иммунологии МЗ РФ Петровым Р. В., Хаитовым Р.М., Некрасовым А.В., Атауллахановым Р.И., Пучковой Н.Г. и Ивановой А.С. Патент на препарат выдан в 1997 году [10].

Полиоксидоний обладает выраженной иммуномодулирующей активностью и, прежде всего, действует на систему врожденного иммунитета (факторы неспецифической защиты организма, доиммунные факторы резистентности к инфекциям): клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные киллеры.

При его воздействии регистрируется усиление продукции провоспалительных цитокинов, то есть цитокинов, продуцируемых преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы (ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α -- ФНО- α и интерферонов) [11, 12, 13, 16, 19]. Препарат активизирует синтез указанных цитокинов только при исходно низких

или средних уровнях, в то время как при исходно повышенных уровнях не оказывает влияния или даже несколько снижает продукцию цитокинов.

Наряду с активацией клеток моноцитарно-макрофагального ряда и естественных киллеров происходит усиление функциональной активности как клеточного, так и гуморального иммунитета. Одним из главных биологических свойств препарата является его способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма.

Полиоксидоний в 1,5--2 раза усиливает способность фагоцитов периферической крови нормальных доноров убивать *S. aureus*, и это усиление носит дозозависимый характер.

Препарат обладает способностью активировать кислороднезависимые механизмы бактерицидности лейкоцитов [12].

Полиоксидоний подавляет образование внеклеточных, но стимулирует образование внутриклеточных активных форм кислорода, от которых зависит гибель бактерии в клетке.

Ингибирование образования внеклеточных активных форм кислорода лейкоцитами можно рассматривать как положительный эффект этого иммуномодулятора, так как их избыточное образование лежит в основе повреждающего действия активированных нейтрофилов на различные ткани и органы. В конечном итоге под действием полиоксидония активируется вся иммунная система организма.

Данная активация аналогична формированию иммунной реакции в ответ на антигенный (патогенный) фактор [4]. Помимо иммуномодулирующего эффекта полиоксидоний обладает детоксицирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, обусловленными его полимерной природой и рядом особенностей его химической структуры [1, 14, 15]. Исследования показывают, что полиоксидоний можно назначать как после, так и перед приемом антибиотиков или противовирусных препаратов, но наиболее эффективно его назначение одновременно с этиотропными препаратами.

В этом случае по возбудителю наносится «двойной» удар: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма [18].

Таким образом, Полиоксидоний обладает завидной универсальностью, его можно применять при любом заболевании, связанном с изменением иммунитета. Полиоксидоний можно применять в сочетании с любыми другими лекарственными средствами, начиная с 6 месяцев жизни. Полиоксидоний входит в перечень ЖНВЛП, признан ВОЗ (Всемирной организацией

здоровоохранения). Р.М.Хайтов с соавт. [15] считают, что основным критерием для назначения любого иммуномодулятора является клиническая картина заболевания, проявляющаяся в наличии хронического инфекционного воспалительного процесса, трудно поддающегося адекватному антиинфекционному лечению.

В России проведен целый ряд исследований по топическому применению полиоксидония в виде эндоназальных вливаний (В.П.Вавилова с соавт. (2002 г.) [2], сублингвального применения препарата при хроническом тонзиллите и фарингите, хроническом среднем отите (Гришина Т.И. с соавт.) [5]. Все исследования доказывают безопасность применения полиоксидония и высокую его эффективность. После проведенного лечения отмечено улучшение клинического состояния пациентов, уменьшение гипертрофии глоточной миндалины, уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей, нормализация показателей местного гуморального иммунитета, активация неспецифических факторов защиты слизистых (лизоцима), снижение частоты ОРВИ, уменьшение тяжести их течения. Установлено снижение в слюне практически до нормы показателей перекисного окисления липидов (липиды, перекиси), значительно снизилось количество метаболитов коллагена, характеризующих активность воспалительного процесса. Снизилась активность щелочной фосфатазы и фосфолипаз А и С, заметно уменьшилась активность лактатдегидрогеназы. Указанные изменения сочетались с достоверным снижением до нормы количества лактата и пирувата, а также с увеличением на 20-40% количества лизоцима и секреторного иммуноглобулина А в слюне. Полиоксидоний таблетки 12 мг применяется у взрослых и подростков старше 12 лет для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний (вирусной, бактериальной и грибковой этиологии), не поддающихся стандартной терапии. Полиоксидоний используется как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии в составе комплексной терапии:

- острых и хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний ротоглотки, околоносовых пазух, верхних дыхательных путей, внутреннего и среднего уха;
- аллергических заболеваний, осложненных рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией (в том числе поллиноза, бронхиальной астмы);
- для реабилитации часто и длительно (более 4--5 раз в год) болеющих лиц; в виде монотерапии: для профилактики рецидивирующей герпетической инфекции;

- для сезонной профилактики обострений хронических очагов инфекций ротоглотки, околоносовых пазух, верхних дыхательных путей, внутреннего и среднего уха; у иммунокомпрометированных лиц для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в предэпидемический период;
- для коррекции вторичных иммунодефицитов, возникающих вследствие старения или воздействия неблагоприятных факторов.

Вывод: Учитывая особенности строения слизистой ротоглотки, а также процессы активации и миграции лимфоцитов в организме, целесообразным является включение иммуномодуляторов местного действия, в частности сублингвальных таблеток полиоксидония, в комплексную терапию хронических ЛОР-болезней. При сублингвальном применении полиоксидоний активирует лимфоидные клетки, находящиеся в бронхах, носовой полости, евстахиевых трубах, т.е. в тех областях, которые являются входными воротами для любой инфекции из окружающей среды, следствием чего является повышение устойчивости этих органов к инфекционным агентам.

Использованная литература

1. Аршинова С.С., Пинегин Б.В., Стаханов В.А., Симонова А.В., Мазуров Д.В., Голубева Н.М., Иммуномодулятор полиоксидоний в комплексной терапии больных туберкулезом легких. Иммунология, 2001, 3: 35-40.
2. Гришина Т.И., Соколова Л.Ф., Ларина В.Н. Клиническая эффективность новой пероральной лекарственной формы Полиоксидония в комплексной терапии больных воспалительными заболеваниями ЛОР-органов. Consilium Medicum. 2008, 10(10): 106-108.
3. Каманин Е.И., Панова Н.В. Клинико-иммунологический эффект криохирургического лечения больных хроническим гипертрофическим фарингитом. Вестн. Оториноларингологии, 2003, 4: 58-61.
4. Караулов А.В., Ликов В.Ф., Евстигнеева И.В., Кокушков Д.В. Оценка различных методов иммуномониторинга при проведении иммунокоррекции. Аллергология и иммунология, 2005, 6(2): 136-137.
5. Кологривова Е.Н., Руф Е.К., Бобкова Н.В., Лебедев М.П. Клеточный состав осадка смешанной слюны у пациентов с хроническими воспалительными процессами на слизистых оболочках. Цитология, 2000, 5: 441-44.
6. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кунельская В.Я., Гуров А.В., Новые возможности в лечении фарингита. Метод. реком. Москва, 2013: 12.
7. Машарипов В.У., Нуралиев Н.А., Бектемиров А.М-Т. Система антимикробного иммунитета организма и уровень сенсибилизации к бактериальным антигенам при дисбиозе кишечника, 2011, 19-22.

8. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. Цитокины и воспаление, 2004, 3(3): 41-47.
9. Романова А.В., Латышева Т.В. Применение полиоксидония в комплексной терапии больных с тяжелой формой бронхиальной астмы. Иммунология, 2002, 6: 372-376.
10. Шульженко А.Е., Бельченко Л.В., Мановицкая А.В. Применение полиоксидония у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Полиоксидоний в комплексной терапии онкологических заболеваний (в помощь практическому врачу). СПб, 2004: 21–24.
11. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Полиоксидоний: новые аспекты применения. Новые лекарства, 2003, 3: 36-41.
12. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002: 536.
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. Иммунология, 2000, 5: 4-8.
14. Dyakonova VA, Dambaeva VA, Dambaeva SV, Khaitov RM. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells. Int. Immunopharmacol, 2004, 15(13): 1615-1627
15. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И. Кищук В.В., Бредун А.Ю., Рыльская О.Г. ИММУНОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА Киев – Логос – 2017