

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПОЛІПОЗНИЙ ЕТМОЇДИТ ПРИ ДИСБІОТИЧНИХ ПОРУШЕННЯХ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ НОСА

Луган. держ. мед. ун-т

Хронічний поліпозний етмоїдит (ХПЕ) – це захворювання слизової оболонки порожнини носа та навколоносових пазух, патогенез якого не зовсім з'ясований. А найбільш розповсюдженим методом лікування хворих на ХПЕ є хірургічний, який покращує носове дихання. Однак навіть після радикального хірургічного втручання поліпи рецидивують, що викликає обструкцію носа та погіршує якість життя пацієнтів.

Біоценози організму складають цілісні екологічні системи, які зберігають динамічну рівновагу між мікро- та макроорганізмом. Активація аутофлори відбувається при впливі різних пошкоджуючих чинників на організм людини (переохолодження, стомлювання та ін.), і непатогенні мікроорганізми біологічних порожнин стають патогенними, що викликає розвиток захворювань. Зниження антимікробної резистентності є не єдиною причиною розвитку ендогенної інтоксикації. Пригнічення факторів природного імунітету викликає порушення асоціативних зв'язків у мікробіоценозах, що приводить до дизбактеріозу та змін біологічних властивостей мікробів аутофлори [1, 5, 8, 9, 16]. При ХПЕ приєднуються вторинні інфекції, а також спостерігаються безсимптомні форми персистуючої інфекції, що викликає прогресування захворювання [3, 9, 12, 16, 18].

Лікування при ХПЕ складається з хірургічного та консервативного методів. Однак за допомогою операції видалити всю поліпозну тканину неможливо, що сприяє розвитку рецидивів ХПЕ, а також в результаті застосування загальної і місцевої анестезії та використання системних антибіоти-

ків розвивається вторинний імунодефіцит, що може викликати рецидиви поліпозу навколоносових пазух і вимагає повторних поліпотомій [8, 9, 12, 18]. Отже, хірургічне втручання має симптоматичний характер, позбавляючи хворого проявів хвороби, але не впливає на ланки патогенезу.

В комплексному лікуванні при рецидивних формах ХПЕ призначаються імуномодулюючі засоби для корекції порушень системного імунітету [2, 3, 15]. Нашу увагу привернули нові сучасні імуноактивні препарати – субалін та імуномакс. Імуномакс представляє собою кислий пептидоглікан рослинного походження, який використовується при хронічних вірусних (герпетичній) та бактеріальних інфекціях [3, 7, 8, 15]. Імунофармакологічні властивості препарату складаються з активації тканинних макрофагів, стимуляції продукції антитіл проти чужорідних антигенів та підвищення синтезу протизапальних цитокінів [7, 8].

Найбільш перспективними для утворення біопрепаратів з антибактеріальними та антивірусними властивостями є бактерії роду *Bacillus*. На їх основі методом генетичної інженерії створено препарат «Субалін». Субалін впливає на імунну систему, посилюючи клітинний та гуморальний імунітет. При цьому імуноактивна речовина одразу попадає у лімфоїдну систему, а не до кровотоку, що знижує імунізацію проти ІФН, як при парентеральному введенні препарату ІФН та його індукторів. Фізіологічна спільність слизової оболонки всіх органів і систем пояснює активацію імунних реакцій слизової оболонки у всьому організмі хазяїна. В результаті досліджень встановлено, що ІФН- α 2, який синтезується *Bacillus sub-*

tillis в процесі презентації антигена Th0-лімфоцитам, індукує експресію специфічного рецептора IL-12, котрий стимулює рецептор IL-18 на T-лімфоцитах, який теж синтезується *V. subtitillis* при ІФН- α , що необхідно для розвитку Th1 імунної відповіді, а також активує макрофаги для цитолізу [2, 4, 11, 13, 14, 17]. Доведено, що субалін ефективний не лише для корекції мікрофлори ШКТ, але й для лікувального впливу на хронічне запалення поза слизовою оболонкою ШКТ. Обидва препарати в комплексі консервативного лікування хворих на ХПЕ не використовувалися.

Дослідження є фрагментом НДР «Клініко-імунологічна характеристика та оптимізація лікування хворих на поліпозний етмоїдит» (№ держреєстрації 0109U000376).

Метою роботи було вивчення впливу субаліну та імуномаксу на якісний склад мікрофлори слизової оболонки порожнини носа у хворих на хронічний поліпозний етмоїдит з наявністю персистуючої герпетичної інфекції.

Матеріали та методи

Обстежено 78 хворих на ХПЕ (35 чоловіків і 43 жінки) віком від 23 до 49 років. За даними анамнезу тривалість захворювання становила від 2 до 5 років. Початок захворювання 33 обстежуваних (42,3%) пов'язували з частими гострими респіраторними інфекціями, 19 (24,4%) – з регулярним переохолодженням організму (праця на відкритому повітрі), 26 (33,3%) – не назвали причини розвитку захворювання. Із загальної кількості пацієнтів у 37 (47,4%) ХПЕ був діагностований вперше, у 14 (17,9%) рецидив ХПЕ відмічався після хірургічного втручання через 0,5-1,0 рік, причому у 2 з них поліпоз носа рецидивував тричі після поліпектомії. У 27 (34,7%) хворих виникли пізні рецидиви захворювання (на протязі 3-4 років).

Вивчення мікрофлори, яка отримана зі слизової оболонки порожнини носа під час риноскопії, проводилося при посіві матеріалу на поживно-диференціальне середовище: кров'яний та жовточно-сольовий агар, середовище Ендо- та ентерококагар (НЦПМ, Москва). Відбиралися колонії, що виростили, і отримувалась чиста культура, проводилась

ідентифікація мікроорганізмів. Мікробіологічне дослідження виконувалось до і після лікування.

Контрольна група складалася з 21 практично здорової особи віком від 20 до 48 років (донори), у яких було зроблено бактеріологічне дослідження слизової оболонки порожнини носа (22 культури бактерій і 5 видів мікроекологічних типів біопатів).

Герпетична інфекція визначалася при наявності діагностично значущих (не менш як 4-кратного зростання у парних сироватках) титрів імуноглобулінів (Ig) класів G і M у сироватці крові за допомогою твердофазного імуно-ферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційних тест-систем «Вектор-Бест» (РФ).

Для аналізу ефективності застосування комбінації субаліну та імуномаксу обстежені хворі були розподілені на рандомізовані за віком, статтю та формою хвороби дві групи: основну (37 осіб) та групу порівняння (41 особа). В обох групах пацієнтам призначалась патогенетична терапія з включенням протизапальних (немісунід, нурофен, індометацин), антигістамінних (супрастин, кларітин) і антиоксидантних (аскорутин, аевіт) препаратів, а також фізіотерапевтичних процедур (магнітотерапія, внутрішньоносовий електрофорез з розчином йодиду калію або сульфату магнію, УВЧ).

Обстежувані основної групи отримували також комбінацію імуноактивних препаратів – субалін та імуномакс. Одна доза (1 флакон) субаліну розводилась в 5 мл ізотонічного розчину хлористого натрію *ex tempore* і призначалась у вигляді зрошення слизової оболонки порожнини носа щоденно двічі на добу. Курс лікування складав 7-10 процедур. Імуномакс вводився внутрішньом'язово по 200 мг один раз на добу протягом 6 днів поспіль.

Статистичний аналіз виконано за допомогою пакету прикладних програм «Statistica» (StatSon, 2004) [10].

Отримані результати та їх обговорення

При дослідженні мікрофлори, яка отримана зі слизової оболонки порожнини носа, було виявлено 9 видів бактерій. Результати представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Видовий склад та частота визначення мікрофлори носа у хворих на ХПЕ

Мікроорганізми	Група контролю (n=21)	Групи хворих на ХПЕ	
		основна (n=37)	порівняння (n=41)
	число обстежених (абс./%)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (23,8%)	6 (16,2%)	7 (39,0%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (14,3%)	9 (24,3%)	9 (22,0%)
<i>Streptococcus viridans</i>	3 (14,3%)	16 (43,2%)	15 (36,65)
<i>Streptococcus pyogevus</i>	-	4 (10,9%)	8 (19,5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (4,8%)	13 (35,1%)	16 (39,0%)
<i>Enterobacter cloaceae</i>	13 (61,9%)	18 (48,6%)	19 (46,3%)
<i>Enterococcus fecalis</i>	-	5 (13,5%)	7 (17,1%)
<i>Neisseria cinerea</i>	4 (19,0%)	1 (2,7%)	2 (4,9%)
<i>Corynebacterium</i>	6 (28,6%)	2 (5,4%)	2 (4,9%)

Отримані результати свідчать про збільшення загальної чисельності мікроорганізмів в обстежених хворих на ХПЕ у порівнянні із здоровими донорами. Встановлено, що лише у 8 (21,6%) пацієнтів основної групи з поліпозним процесом і у 9 (22,0%) з групи порівняння визначалася монокультура, тоді як в групі контролю – майже у 50% (10 осіб). У решти обстежених з ХПЕ зі слизової оболонки порожнини носа виділялися мікробні культури в асоціаціях від 2 до 6 компонентів, тоді як у здорових донорів мікрофлора складалася з 3-4 компонентів. В основній групі з поліпозним процесом переважали трикомпонентні (37,9%) асоціації, а двокомпонентні та чотирикомпонентні мікробні асоціації зустрічалися з однаковою частотою – по 16,2% випадків. У пацієнтів з групи порівняння спостерігалася аналогічна картина. Трикомпонентні асоціації мікроорганізмів були провідними (у 13 осіб – 31,7%), двокомпонентні відмічалися у 8 (19,5%), чотирикомпонентні – у 7 (17,1%). Питома вага п'яти- та шестикомпонентних асоціацій в обстежених хворих була менш значуща. Так, в основній групі п'ятикомпонентні асоціації мікроорганізмів складала 2,7%, шестиком-

понентні – 5,4%, а в групі порівняння – 7,3 та 2,4%, відповідно.

В групі контролю (здорові донори) у 2 (9,5%) осіб виявлено чотирикомпонентні мікробні асоціації, що було в 1,8 рази менше, ніж у хворих, а трикомпонентні асоціації – у 6 (28,6%). При цьому частота визначення двокомпонентних асоціацій (14,3%) у донорів достовірно не відрізнялася від такої у пацієнтів з поліпозним процесом у носі.

Необхідно зазначити, що достовірної різниці мікробного складу в обох групах хворих на ХПЕ не спостерігалось. Вивчення видового складу мікрофлори слизової оболонки у цих пацієнтів показало зростання випадків виявлення грамнегативних бактерій, причому найчастіше – сімейства *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter cloaceae*), а також *Klebsiella pneumoniae* (по 29 осіб в обох групах хворих). Так, до *Enterobacter cloaceae* в основній групі відносилися 48,6% випадків і в групі порівняння – 46,3%. Аналіз частоти визначення грампозитивних мікроорганізмів свідчить про збільшення випадків виявлення представників роду *Staphylococcus* та *Streptococcus* в групі контролю, тобто в 43 і 31 культурах, відповідно. Клінічно значущі дані виявлення стрептокока у

хворих на ХПЕ основної групи були у 15 (40,5%), в групі порівняння – у 16 (39,0%). Однак домінантними мікроорганізмами при поліпозі навколоносових пазух були стафілококи (в основній групі – у 54,1% та в групі порівняння – у 56,1%). Представники роду *Enterococcus fecalis* спостерігалися у хворих лише як сапрофітна мікрофлора (в основній групі – у 13,5%, в групі порівняння – у 17,1%). Дизбаланс між нормальними компонентами мікрофлори слизової оболонки порожнини носа відмічено у 19 (51,4%) пацієнтів основної і у 21 (51,2%) – з групи порівняння. Причому у хворих на ХПЕ визначався більш широкий спектр складу мікрофлори слизової оболонки порожнини носа, ніж у здорових донорів (табл. 1).

На слизовій оболонці носових ходів виявлялися стафілококи (38,1%) і коринебактерії (28,6%), значно рідше – бактерії роду *Neisseria* (19,0%) і *Streptococcus* (14,3%). До випадкових представників мікрофлори у здорових осіб нами була віднесена *Klebsiella pneumoniae* (4,8%). *Enterobacteriaceae* висівалися в 1,3 рази частіше у здорових донорів, ніж у хворих. Отже, у здорових осіб нормобіоценоз слизової оболонки носових ходів характеризувався наявністю умовно-патогенних мікроорганізмів на тлі збереження індигенної мікрофлори.

При дослідженні кількісного мікробного складу біоценозу слизової оболонки порожнини носа при ХПЕ відмічалось зростання колонізації мікроорганізмів. В основній групі у 17 (45,9%) і у 19 (46,3%) осіб з групи порівняння спостерігалось збільшення понад 10^5 КОУ кількості *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* 10^7 КУО – у 3 (8,1%) і у 4 (9,8%), відповідно. У 12 (32,4%) пацієнтів основної групи і у 13 (31,7%) з групи порівняння кількість *Streptococcus viridans* відповідала 10^7 КУО. Показник *Klebsiella pneumoniae* 10^3 КУО мав місце у 9 (24,3%) осіб основної групи і у 12 (29,3%) з групи порівняння. Отже, у хворих на ХПЕ виявлено пригнічення нормофлори та суттєве зростання кількості умовно-патогенних мікроорганізмів.

В групі контролю показник умовно-патогенної мікрофлори відповідав показнику нормобіоценозу. Так, кількість *Staphylococcus aureus* лише у 3 (14,3%) осіб не пере-

вищувала 10^4 КУО, а кількість *Streptococcus viridans* у 2 (9,5%) становила 10^4 - 10^5 КУО.

Поряд з бактеріологічними, проводились і серологічні дослідження на наявність антитіл до вірусу простого герпесу 1, 2 та 6-го типів. В основній групі визначалися антитіла до герпетичної інфекції у 29 (78,4%) хворих, а в групі порівняння – у 32 (78,0%). У більшості здорових осіб (у 17-81,0%) герпетична інфекція не виявлялася, однак у 4 діагностовано персистенцію цієї інфекції (IgG в титрах до 1:128).

Отже, етіологічне значення в розвитку ХПЕ надається патогенним та високопатогенним мікроорганізмам. Формуванню мікробіоценозних асоціацій у хворих на ХПЕ сприяє неодноразове використання антибактеріальних та десенсибілізуючих засобів, що необхідно враховувати при лікуванні даної категорії хворих.

В результаті проведених досліджень визначено чітко виражений терапевтичний ефект комбінації пробіотика (субаліна) та імуномодуючого (імуномакса) засобу мікробіоценозу слизової оболонки носових ходів при ХПЕ. Так, мікробіологічне дослідження відмітило нормалізацію біоценозу слизової оболонки у 2 (5,4%) хворих на ХПЕ основної групи, покращання показників мікрофлори – в 81,1% випадків збереження їх порушення у 5 (13,5%). Після завершення загальноприйнятого лікування (група порівняння) у жодного пацієнта з ХПЕ не спостерігалось нормалізації мікрофлори слизової оболонки носового ходу, поліпшення стану мікробіоценозу відмічалось у 14 (34,1%), що було менше в 2,4 рази, ніж в основній групі (табл. 2).

Відбувалося зменшення кількості випадків виявлення кокової флори у хворих основної групи, а саме: стафілококи – у 8 (21,6%), стрептококи – у 6 (16,2%). Одночасно спостерігалось відновлення загального показника бактерій роду *Klebsiella pneumoniae* у 5 (13,5%) осіб, які застосовували комбінацію імуноактивних препаратів. У групі порівняння також відмічалось покращання мікробіоценозу слизової оболонки, однак була менш вираженою динаміка. Визначено зменшення кількості виявлення бактерій родів *Staphylococcus* і *Streptococcus*: у 14,6% і 9,8% обстежених, відповідно.

Таблиця 2

Динаміка показників мікрофлори у хворих на ХПЕ після завершення лікування (абс/%)

Результати лікування	Основна група (n=37)	Група порівняння (n=41)
	кількість обстежених (абс/%)	
Нормалізація	2/5,4	-
Суттєве покращання	14/37,9	3/7,3
Покращання	16/43,2	11/26,8
Відсутність ефекту	5/13,5	27/65,9

Аналіз кількісного складу мікрофлори показав зменшення загального показника стафілококів у середньому до 10^4 КУО, стрептококів – до 10^5 КУО, а також зростання титрів мікробів роду клебсієла – до 10^5 КУО. В групі порівняння зберігався підвищений показник стрептококів і лише у 3 (7,3%) осіб відбувалося зниження титрів мікроорганізмів до 10^5 КУО. Аналогічна тенденція виявлена для стафілококів. Після завершення лікування в цій групі підвищення показника бактерій було у 5 (12,2%)

хворих, а у 3 (7,3%) зменшився титр мікробіотичних показників (до 10^3 КУО). Це пов'язано із збереженням тимчасового вторинного імунодефіциту у пацієнтів з ХПЕ, особливо з рецидивним перебігом хвороби.

Висновки

1. У порівнянні із здоровими особами у хворих на ХПЕ відмічалось збільшення загальної кількості випадків виявлення умовно-патогенної мікрофлори, а постійними були показники стафілококів, а також мікробні асоціації переважала над бактеріальною монокультурою (79,4% і 21,6%, відповідно), а найбільш часто зустрічалися трикомпонентні асоціації (37,9%).

2. У хворих на ХПЕ в 4,2 рази частіше реєструвалася персистенція герпетичної інфекції.

3. При застосуванні комбінації субаліна та імуномакса в лікуванні хворих на ХПЕ був виявлений її позитивний вплив на стан мікробіоценозу слизової оболонки порожнини носа – у більшості обстежених відбувалося зменшення кількісного складу умовно-патогенної флори.

1. Бабич Е.М. Микробные ценозы носоглотки / Е.М. Бабич, И.В. Елисеева, В.И. Белозерский и соавт. // Микробиол. журн. – 1999. – Т.61, № 3. – С. 63-68.
2. Белявская В.А. Адьювантные свойства рекомбинантного пробиотика субалина, продуцирующего интерферон / В.А. Белявская, Г.М. Игнатъев, Н.В. Литвяков и соавт. // Журн. микробиол. – 2001. – № 6. – С. 77-82.
3. Буданов П.В. Принципы лечения папилломавирусной инфекции / П.В. Буданов, С.В. Вороной, А.Г. Асланов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 3, № 4. – С. 70-75.
4. Грачева Н.М. Эффективность нового бактериального препарата биоспорина при лечении острых кишечных инфекций / Н.М. Грачева, А.Ф. Гаврилов, А.И. Соловьева // Журн. микробиол. – 1996. - № 1. – С. 75-77.
5. Дерябин Д.Г. Вирулентность и персистенция слафилококков; фенотипические проявления и механизмы генетического контроля / Д.Г. Дерябин, И.А. Шагинян // ЖМЭИ. – 2000. – №4. – С. 36-43.
6. Имуномакс: инструкция для клинического застосування препарату / Затверджена Наказом МОЗ України № 834 від 15.12.2006 р.
7. Имуномакс: зміцнює імунітет, захистить від інфекцій. – Київ, 2007. - 16 с.
8. Коленчукова О.А. Особенности микрофлоры слизистой оболочки носа у больных аллергическим риносинуситом / О.А. Коленчукова, И.А. Игнатова, С.В.Смирнова // Вестн. оториноларингологии. – 2008. – № 5. – С. 33-35.
9. Ланцов А.А. Эпидемиология полипозных риносинуситов / А.А. Ланцов, С.В. Рязанцев, Б.М. Цецарский. – СПб, 1999. – С. 12-15.
10. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
11. Литвяков Н.В. Роль макрофагов в реализации антибластного действия рекомбинантного пробиотика субалина / Н.В. Литвяков Н.В. Чердынцева, В.А. Белявская // Вопросы онкологии. – 2001. – №1 (47). – С. 86 -89.
12. Романенко Э.Е. Микрофлора слизистой оболочки носа при аллергическом круглогодичном и

- инфекционном ринитах /Э.Е. Романенко, А.П. Батуро, М.А. Мокроносова и соавт. // ЖМЭИ. – 2003. – № 3. – С. 66-71.
13. Смирнов В.В. Бактерии рода *Vacillus* – перспективный источник биологически активных веществ / В.В.Смирнов, И.Б. Сорокулова, И.В. Пинчук // Мікробіол. журн. – 2001. – № 1 (63). – С. 72-79.
 14. Сорокулова И.Б. Влияние пробиотиков из бактерий на функциональную активность макрофагов / И.Б. Сорокулова // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. - № 2 (43). – С. 20-23.
 15. Тищенко А.Л. «Иммуномакс» в терапии рецидивирующей генитальной папилломавирусной инфекции / А.Л. Тищенко, Н.С. Сергеева, М.Ю. Кралин // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11. , № 27. – С. 1526-1527.
 16. Усвятцов Б.Я. Характеристика микробного биоценоза слизистой оболочки носа здоровых людей и стафилококковых бактерионосителей / Б.Я. Усвятцов, Л.И. Паршута, О.В. Бухарин // ЖМЭИ. – 2002. – № 6. – С. 65-69.
 17. Чердынцева Н.В. Влияние рекомбинантного пробиотика субалина на функциональную активность иммунокомпетентных клеток / Н.В. Чердынцева, Н.В. Литвяков, В.Л. Белявская и соавт. // Бюлл. exper. биол. – 1999. - № 1 (127). – С. 67-70.
 18. Keith P.K. Nasal polyps / P.K. Keith, M. Conway, S. Evans // J.Allergy Clin.Immunol. - 1994.- № 93. – P. 567-574.

Надійшла до редакції 24.12.09.

© Т.Ю. Запорожець, І.В. Лоскутова, 2010

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ ЭТМОИДИТОМ ПРИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА

Запорожець Т.Ю., Лоскутова І. В. (Луганск)

Резюме

Изучались изменения общей численности условно-патогенной микрофлоры у больных хроническим полипозным этмоидитом (ХПЭ). Выявлено, что у обследуемых пациентов в 4,2 раза чаще регистрируется персистенция герпетической инфекции. Использование комбинации субалина и иммуномакса в лечении больных ХПЭ положительно влияет на состояние микробиоценоза слизистой оболочки полости носа – у большинства больных происходило уменьшение количественного состава условно-патогенной флоры.

EFFICIENCY OF TREATMENTS OF DISBIOTIC VIOLATIONS OF MUCOUS MEMBRANE OF NOSE FOR PATIENTS WITH CHRONIC POLYPOSIS ETHMOIDITIS

Zaporozjets T.Y., Loskutova I.V. (Lugansk)

Summary

Changes to the general quantity of opportunistic microflora were studied for patients with chronic polyposis ethmoiditis (CPE). And also it is exposed, that at this category of patients in 4,2 time persistency of herpetic infection is more frequent registered. The use of combination of subalin and immunomax in treatment of patients with CPE exposed positive influence on the state of microbiocenosis of mucous membrane of nose – at majority inspected there was diminishing of quantitative composition of opportunistic flora.