

ХРОНОРИТМЫ СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА А У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИСУСИТОМ

А.Г. ПЛАКСИВЫЙ, И.В. КАЛУЦКИЙ, О.А. МАЗУР, К.И. ЯКОВЕЦ, В.С. ДЗЮБЕНКО

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Украина, г. Черновцы

ЮҚОРИ ЖАҒ СУРУНКАЛИ ЙИРИНГЛИ СИСУСИТИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА СЕКРЕТОР ИММУНОГЛОБУЛИН «А»НИНГ ХРОНОРИТМЛАРИ

А.Г. ПЛАКСИВЫЙ, И.В. КАЛУЦКИЙ, О.А. МАЗУР, К.И. ЯКОВЕЦ, В.С. ДЗЮБЕНКО

Украина давлат Олий ўқув юрти «Буковина давлат медицина университети», Украина, Черновци ш.

CHRONORHYTHMS SECRETORY IG A IN PATIENTS WITH CHRONIC PURULENT MAXILLARY SINUSITIS

O.G. PLAKSYVYI, I.V. KALUTSKYI, O.O. MAZUR, K.I. IAKOVETS, V.S. DZYUBENKO

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Ukraine, Chernivtsi

Гаймор бўшлиқларига ажраладиган суюқликларнинг таркибида секретор иммуноглобулин А нинг бўлиши катта аҳамиятга эга эканлиги аниқланди. 6.00 ва 15.00да секретор иммуноглобулин А нинг икки вақтда максимал пик концентрацияси аниқланди. Шунинг билан бирга энг минимал концентрацияси соат 10.00 ва 21.00да эканлиги аниқланди. Ёғларнинг протеолитик, фибринолитик фаоллиги ва перекисли оксидланишини ўрганишда сурункали йирингли гайморитда куннинг маълум вақтида секретор иммуноглобулин А ишлаб чиқарилишига комплекс негатив таъсири аниқланди. Олинган натижалар юқори жағ сурункали йирингли синусити бўлган беморларда хронотерапия ишлаб чиқаришда бир омил бўлиб хизмат қилади.

Калит сўзлар: секретор иммуноглобулин А, юқори жағ синусити, хроноритмлар, протеолиз, фибринолиз.

It was found that secretory IgA level in maxillary exudate has significantly day-night periodicity. Two points of maximum level were indicated at 6.00 a.m. and 3.00 p.m. At the same time minimum level was found at 10.00 a.m. and 9.00 p.m. The investigation of proteolytic, fibrinolytic activity; activity of oxide-renewing processes are presented complex negative influence on secretory IgA production in cases of chronic purulent maxillary sinusitis in determined hours. Received results will serve one of the criterions at development of chronotherapeutic therapy in chronic purulent maxillary sinusitis treatment.

Key words: secretory immunoglobulin A, maxillary sinusitis, chronorhythmus, proteolysis, fibrinolysis.

Введение. Хронический гнойный синусит относится к наиболее распространенным заболеваниям в отоларингологии. В развитии воспаления придаточных пазух носа (ППН) играет роль состояние иммунологической резистентности организма, а также протеолитические ферменты, которые участвуют не только в расщеплении различных белков, но и в воспалительных и иммунных реакциях [2, 3, 4, 12, 16]. Данные литературы указывают, что при хроническом синусите нарушаются почти все звенья как клеточного [13], так и гуморального иммунитета [17]. Развитие хронического гнойного синусита сопровождается депрессией клеточного звена и активацией В-клеток [7, 8]. Особенно нарушается продукция секреторного иммуноглобулина А, который играет решающую роль в иммунной защите слизистых оболочек от патогенных микроорганизмов и других антигенов [11].

Исследование хронологии содержания иммуноглобулина А в промывочной жидкости ППН

имеет непосредственное клиническое значение как для понимания патогенеза гнойных синуситов, так и для разработки новых методов хронотерапии воспалительных заболеваний придаточных пазух носа [14,15].

Цель исследования. Изучить хроноритмы секреторного иммуноглобулина А в промывочной жидкости верхнечелюстных пазух при хронических гнойных гайморитах с целью оптимизации лечения больных гнойным верхнечелюстным синуситом путем разработки хронотерапии данной патологии.

Материалы и методы исследования. Циркадианные ритмы синхронизированы с вращением Земли вокруг своей оси, сменой дня и ночи. Эти ритмы наиболее устойчивы и сохраняются на протяжении жизни. Хроноритмы можно определить количественно. Кривая, которой описывают биоритм - синусоида. Однако, в большинстве случаев структура биоритмов более сложная. К основным характеристикам биоритма относятся:

продолжительность периода, мезор - среднее значение сигнала, амплитуда - наибольшее отклонение сигнала от мезор, фаза - момент цикла, когда регистрируется сигнал, акрофаза - момент наибольшего подъема и батифаза - спад процесса.

Изучить амплитуду и фазу для данного периода Т с помощью математической процедуры (метод наименьших квадратов и т.д.) можно, вычисляя эту периодическую составляющую с конкретного временного ряда. Как следствие, при этом будет выделена составляющая с другим периодом Т₂. Новое повторение этой процедуры может дать новый период Т₃ и т.п. Полный перечень выделенных периодов образует спектр восходящего временного ряда. Описанный прием является одним из методов анализа временных рядов - так называемый косинор-анализ [9].

Было обследовано и пролечено 42 больных с хроническим гнойным гайморитом. Больным проводилась пункция гайморовой пазухи, в пазуху вводился катетер с последующим промыванием пазухи через введенный катетер через каждый час, а промывочная жидкость бралась на исследование.

В промывочной жидкости пазух определяли секреторный иммуноглобулин А, фибринолитическую, протеолитическую активности, а также содержание продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида). Для этого промывочную жидкость в объеме 5,0 мл собирали в стерильные полистирольные пробирки одноразового использования, закупоривали и срочно замораживали в холодильнике при температуре -22 °С. Проведена серия опытов по изучению хроноритмологической зависимости изменения указанных параметров, для чего в 42 пациентов проводили промывание пазух через катетер в 6 - 8 - 9 - 10 - 11 - 12 - 13 - 14 - 15 - 16 - 18 - 20 - 24 часа.

Определение секреторного иммуноглобулина А проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле, в основе которой лежит метод Манчини. Принцип метода заключается в измерении диаметра кольца преципитации, образующегося при внесении промывочной жидкости в лунки, вырезанные в слое агара, в котором предварительно диспергирована моноспецифическая сыворотка к секреторному иммуноглобулину А. В стандартных условиях опыта диаметр кольца преципитации прямо пропорционален концентрации исследуемого иммуноглобулина. Содержание SIgA определяли по стандартной кривой. В работе использованы реактивы фирмы ДиаМ (Россия).

Для определения фибринолитической активности промывочной жидкости использовали азофибрин. Исследования проводилось на спектрофотометре СФ - 46 (Y = 440 нм). Фибринолитическую активность определяли в единицах экстинции на 1 мл промывочной жидкости за 1 час:

$$\text{СФА} = \text{Е440} \times 2 \times 4 = \text{Е440/мл/час}$$

$$\text{НФА} = \text{Е440} \times 2 \times 4 = \text{Е440/мл/час}$$

$$\text{ФФА} = \text{СФА} - \text{НФА} = \text{Е440/мл/час},$$

где: СФА - суммарная фибринолитическая активность, НФА - неферментативная фибринолитическая активность, ФФА - ферментативная фибринолитическая активность, Е440 - экстинция раствора.

Протеолитическую активность промывочной жидкости и ее колагенозную активность определяли по аналогичной методике, используя в качестве субстратов азоальбумин, азоказеин и азокол производства фирмы Simko LTD (Львов).

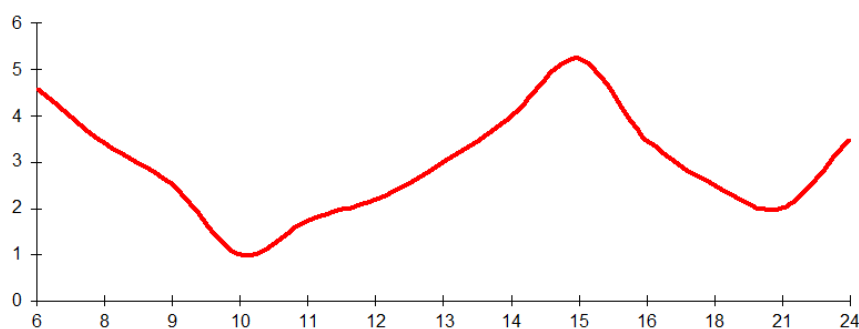
Малоновый диальдегид определяли по методике И.Д. Стальной, Т. Гаришвили (1977) [10]. Результат выражали в ед. экстинции на 1 мл жидкости: МДА = Е532 / мл.

Полученные результаты исследований проанализированы с использованием методов вариационной статистики с использованием средней арифметической (М) и погрешности средней ($\pm m$). Разницы средних и относительных частот считали значимыми при уровне достоверной вероятности (Р) меньше 0,05. Статистическую обработку проводили с помощью программного продукта Statistica for Windows 7.0 (Statfort, USA).

Результаты исследований и их обсуждение. В результате обследования и лечения 42 больных с хроническим гнойным гайморитом нами установлено, что содержание иммуноглобулина А в промывочной жидкости верхнечелюстных пазух имеет четкую околосуточную периодичность. Отмечено два пика максимальной концентрации иммуноглобулина А: в 6.00 и 15.00, минимальные уровни SIgA приходились на 10.00 и 21.00. Периоды с 6.00 до 10.00 и с 15.00 до 21.00 характеризовались уменьшением содержания IgA в промывочной жидкости, а с 10.00 до 15.00 отмечалось прогрессирующее его увеличение. В основе выбора времени суток для введения лекарств лежит закономерность о повышении их эффективности и уменьшения негативного влияния в период акрофазы. В акрофазе имеет место максимальная чувствительность мембранных рецепторов и самая адекватная реакция клеток и тканей, а также лучшее состояние механизмов гомеостаза.

На этом основании формируется принцип адекватного и оптимального введения лекарственных средств в акрофазе ритма, то есть в тот момент, когда концентрация жизнеспособных микробов в 1 мл экссудата в зоне воспаления минимальная, а факторы местной иммунной защиты максимальны. Преимущество хронофармакологического подхода для организма заключается в том, что меньшая доза вещества дает меньше побочных явлений и не блокирует компенсаторные механизмы [5,6].

Циркадианная характеристика содержания секреторного иммуноглобулина А в промывочной жидкости при синуситах



Нами установлено, что содержание секреторного иммуноглобулина А в промывочной жидкости гайморовых пазух имеет выраженную околосуточную периодичность.

Установлено околосуточные колебания содержания SIgA в промывочной жидкости гайморовых пазух при относительно низких его концентрациях с 10.00 до 12.00., когда чаще проводятся лечебные манипуляции по поводу синусита. В связи с этим для клинициста, изучающего вопросы хронотерапии и хронофармакологии особое значение приобретает вопрос о механизмах снижения иммунологической реактивности в конкретный период времени. Итак, в данном конкретном случае необходимо решить вопрос о причинах снижения секреторного иммуноглобулина А с 10.00 до 12.00 у больных на гнойные синуситы. Прежде всего, наличие IgA протеазы диктует необходимость анализа протеолитической активности промывочной жидкости гайморовых пазух.

Высокая протеолитическая активность в период с 10.00 до 12.00 наблюдалась у половины больных, а у другой половины наоборот, характеризовались низким уровнем протеолиза промывочной жидкости ППН. Тем не менее, во всех случаях имело место низкое содержание в промывочной жидкости SIgA именно в период с 10.00 до 12.00. То есть, следует считать, что ограниченный протеолиз не играет ведущей роли в снижении иммунологической защиты слизистой оболочки придаточных пазух носа в данный период времени.

У больных гнойным синуситом нами также установлены четыре типа циркадианных ритмов содержания малонового диальдегида в промывочной жидкости ППН, каждый из которых имел собственную хроноструктуру. Поскольку у половины больных в период с 10.00 до 12.00 уровень малонового диальдегида был низким, а во второй половине, наоборот - высоким, следует предположить, что прямой и обратной хронологической зависимости между процессами перекисного

окисления липидов и локальным иммуногенезом при гнойных синуситах не существует.

Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что взаимосвязь систем фибринолиза и иммунитета имеет общебиологический характер [1]. Установленное нами снижение суммарной и ферментативной фибринолитической активности промывочной жидкости ППН в период с 10.00 до 12.00 совпадает со снижением иммунологической реактивности у большинства больных, но у некоторых пациентов низкому уровню SIgA отвечал высокий фибринолиз как суммарный, так и ферментативный. Так что в механизмах нарушения продукции секреторного иммуноглобулина А участвуют какие-то дополнительные факторы. Скорее всего имеет место не изолированное, а комплексное негативное влияние на системы иммунологической защиты слизистой оболочки ППН, характерное для гнойного воспаления. Полученные закономерности хроноритма секреторного IgA будут использованы в выборе времени суток для введения лекарств при лечебной пункции гайморовой пазухи. Конечной целью хронотерапевтических исследований является использование принципов хронотерапии и хронофармакологии в более эффективном лечении больных.

Выводы.

1. Содержание секреторного иммуноглобулина А в промывочной жидкости верхнечелюстных пазух имеет четкую околосуточную периодичность. Отмечено два пика максимальной концентрации иммуноглобулина А: в 6.00 и 15.00, минимальные уровни SIgA приходились на 10.00 и 21.00. Периоды с 6.00 до 10.00 и с 15.00 до 21.00 характеризовались уменьшением содержания IgA в промывочной жидкости, а с 10.00 до 15.00 отмечалось прогрессирующее его увеличение.

2. Полученные закономерности хроноритма секреторного IgA будут использованы в выборе времени суток максимальной местной иммунной защиты для введения лекарств при хроническом гнойном гайморите.

3. Преимущество хронофармакологического подхода для организма заключается в том, что меньшая доза лекарственного вещества в определенное время более эффективна, дает меньше побочных явлений и не блокирует компенсаторные механизмы.

Литература:

1. Братчик А.М. Роль антитромбинового потенциала в саногенезе при кровоизлияниях в серозные полости / Братчик А.М. – Гематол. и трансфузиол., -1985. -№ 8. - С. 29 - 32.
2. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / Веремеенко К.Н., Голобородько В.П., Кизим А.И. – К.: Здоров'я, 1988. – 200с.
3. Веремеенко К.Н. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / Веремеенко К.Н. – К.: Моріон, 2000. – 320с.
4. Заболотний Д.І., Шукліна Ю.В., Клись Ю.Г., Ворошилова Н.М., Верьовка С.В. Дослідження протеолітичних ферментів плазми крові у хворих на поліпозний риносинусит до та після лікування // Ринологія. – 2014. - №3. – С.15-20.
5. Кудрин А.Н. Проблемы хронофармакологии / Кудрин А.Н. – Конф.: Хронобиология и хрономедицина. Проблемы хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицины: Тез. докл. -Уфа. – 1985. -Т. 2. - С. 76 – 77.
6. Кудрин А.Н. Хронофармакология / Кудрин А.Н. – Всесоюз. конф.: Хронобиология и хронопатология: Тез. докл. -М. - 1981. -С. 140.
7. Левицька С.А. Показники системного імунітету в дітей, хворих на гнійний синусит / С.А. Левицька // Клін. та експерим. патол. - 2010. - Т. IX, № 2 (32). – С. 50-52.
8. Левицька С.А. Показники системного імунітету, факторів і механізмів неспецифічної резистентності залежно від типу хронічного запалення в навколо носових пазухах у дітей / С.А. Левицька // Буковинський медичний вісник. - 2013. - Т. 17, № 3 (67), ч.2. – С. 41-44.
9. Пішак В.П. Циркадіанні ритми мікрофлори ексудату і слизової оболонки у хворих на гнійний синусит / Пішак В.П., Сидорчук І.Й., Плаксивий О.Г., Попко Й.М. – Матер. УІІ з'їзду оториноларингологів України.- К. -1995. - С. 79.
10. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. – Совр. методы в биохимии -М.: Медицина. -1977. -С. 66 - 68.
11. Стефани Д.В. Секреторные иммуноглобулины и проблема местного иммунитета / Стефани

- Д.В. – Журн. микроб., эпидем. и иммунол., -1973. -№ 2. -С. 2 - 11.
12. Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps / X. Wang, Z. Dong, D.D. Zhu [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 2006. - Vol. 115, № 6. - P. 450-456.
 13. Helper Cell Population and Eosinophilia in Nasal Polyps / W. Cheng, C. Zheng, J. Tian, G. Shi // J. Investig. AUer-gol. Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 17 (5). — P. 297-301.
 14. Mc Fadden E.R. Circadian rhythms // Amer. J. Med. -1988. -Vol. 85. № 1 B. -P. 2-5.
 15. Nichimoto R., Ukai K., Harada T. et al. Lymphocyte subsets of Maxillary Mucosa in Chronic Inflammation // Acta otolaryng. -1988. - V. 106, № 3 - 4. -P. 291 - 296.
 16. Otto B.A. The role of cytokines m chronic rhinosinusitis with nasal polyps / B.A. Otto, S.E. Wenzel // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2008. — Vol. 16, № 3. - P. 270-274.
 17. Van Cauwenberge P. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis / P. Van Cauwenberge, H. Van Hoecke // Current allergy and asthma reports. — 2006. — Vol. 6 (6). - P. 487-494.

ХРОНОРИТМЫ СЕКРЕТОРНОГО ИМУНОГЛОБУЛИНА А У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИСУСИТОМ

А.Г. ПЛАКСИВЫЙ, И.В. КАЛУЦКИЙ,
О.А. МАЗУР, К.И. ЯКОВЕЦ, В.С. ДЗЮБЕНКО

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Украина, г. Черновцы

Установлено, что содержание секреторного иммуноглобулина А в промывочной жидкости гайморовых пазух имеет выраженную околосуточную периодичность. Отмечалось два пика максимальной концентрации в 6.00 и 15.00. В то же время минимальные его уровни наблюдались в 10.00 и 21.00. Изучение протеолитической, фибринолитической активности и перекисного окисления липидов показало их комплексное негативное влияние на продукцию секреторного иммуноглобулина А при хронических гнойных гайморитах в определенные часы суток. Полученные результаты будут служить одним из критериев при разработке хронотерапии больных хроническими гнойными верхнечелюстными синуситами.

Ключевые слова: секреторный иммуноглобулин А, верхнечелюстной синусит, хроноритмы, протеолиз, фибринолиз.