

*О.Ф. МЕЛЬНИКОВ, Д.І. ЗАБОЛОТНИЙ, Л.І. ВОЛОСЕВИЧ,
М.Д. ТИМЧЕНКО, М.Б. САМБУР, Т.В. СИДОРЕНКО, І.В. ФАРАОН,
О.Г. РИЛЬСЬКА, Т.В. СМАГІНА, О.Д. ТУПІЦЬКА,
Н.О. ПЕЛЕШЕНКО, Т.А. ЗАЄЦЬ*

ВПЛИВ COVID-19 ІНФЕКЦІЇ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ТА СТАН ІМУНІТЕТУ

Повідомлення 3

ВПЛИВ МУКОЗАЛЬНОЇ ВАКЦИНАЦІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, ВАКЦИНОВАНИХ ПРОТИ COVID-19, ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

*Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України»
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

Застосування імуноотропних (і, особливо, сучасних імуномодуючих) препаратів при інфекційно-запальних захворюваннях вважається перспективним напрямом практичної медицини [6, 7]. Нашими попередніми клінічними спостереженнями встановлено, що призначення імуноотропного препарату бактеріального походження ОМ-85 хворим на хронічні запальні захворювання (ХЗЗ) верхніх дихальних шляхів (ВДШ), вакцинованим проти COVID-19, призводило до покращення перебігу у них основного отоларингологічного захворювання та зменшення кількості гострих респіраторних вірусних інфекцій. При цьому за даними лабораторних досліджень, ті пацієнти, які були вакциновані від COVID-19 і хворіли на це захворювання, на відміну від тих, які не хворіли, мали суттєве зростання присутності представників патогенної мікрофлори у секреті ротоглотки (СР) та достовірно знижену функціональну активність природних клітин-кілерів крові (ПКК). По-

кращення загального клінічного стану таких хворих після мукозальної вакцинації поставило питання про те, за рахунок дії яких саме механізмів це забезпечувалось.

Мета роботи – визначити вплив мукозальної вакцинації на показники системного та локального імунітету і мікробіоту секрету ротоглотки у хворих з хронічними запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів, вакцинованих проти COVID-19.

Матеріали і методи

До дослідження увійшли хворі з хронічними запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Вони були розподілені на 3 групи: 1-а – пацієнти з хронічними запальними захворюваннями ВДШ, які не хворіли і не вакцинувались проти COVID-19 (n=7); 2-а – хворі на хронічні запальні захворювання ВДШ, які були вакциновані проти COVID-19 (n=12); 3-я – пацієнти з хронічними запальними захворюваннями

ВДШ, які хворіли на COVID-19 і були вакциновані від цього вірусного захворювання (n=15). Усім їм призначали ліофілізований лізат бактерій, які часто викликають інфекційні захворювання ВДШ (ОМ-85). Препарат призначався у відповідності з рекомендаціями виробника. 4-а (контрольна) група складалась із донорів (n=32), представлених клінічно здоровими особами, яких було обстежено до епідемії COVID-19.

Лабораторне дослідження показників системного та локального імунітету та оцінку мікробіологічних параметрів секрету ротоглотки у хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ проводили двічі – перед призначенням та через 6 місяців після прийому ними ОМ-85. Зразки крові з ліктьової вени та змішаної слини у пацієнтів контрольної і дослідних груп отримували зранку натщесерце згідно з раніше розробленими рекомендаціями [1].

Цитотоксичну активність ПКК периферичної крові оцінювали за рівнем деструкції метаболічно малоактивних ядровмісних еритроцитів кур спектрофотометричним методом [2].

Відсоток CD16⁺-клітин серед лімфоцитів (Лф) крові визначали за допомогою тесту розеткоутворення з еритроцитами, вкритими відповідними моноклональними антитілами, у відсотках від загальної кількості Лф.

Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові та імунних комплексів (ІК) у СР оцінювали методом осадження розчином ПЕГ-6000 [3].

Концентрацію у сироватках крові γ -інтерферону (γ -ІФН) та секреторного імуноглобуліну А (sIgA) в СР визначали за допомогою наборів реагентів для імуноферментного аналізу на рідері Stat Fax-2100 (США).

Якісний склад мікрофлори, що висівалася з секрету ротоглотки хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ, ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями за стандартними методиками [4, 5].

Рівень обсіменіння СР бактеріями оцінювали за двома параметрами: а) вмістом мікроорганізмів, виділених з 1,0 мл змішаної слини, який визначали як сумар-

ний десятиковий логарифм кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) – $\sum \lg \text{КУО/мл}$; б) відсотком патогенної та умовно патогенної (транзиторної) мікрофлори (ТМФ) від сумарного вмісту виділених із СР мікроорганізмів. До ТМФ відносили: *Staphylococcus haemolyticus*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. anginosus*, *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis* та *Candida* spp. у кількості $\geq 3 \lg \text{КУО/мл}$. Резидентними (непатогенними) вважали *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis*, *S. salivarius*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Neisseria* spp., *Corynebacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Lactobacillus* spp. та *Candida* spp. у кількості (1-2) $\lg \text{КУО/мл}$.

Достовірність розбіжностей отриманих результатів оцінювалась за допомогою однобічного непараметричного критерію «U» – Манна-Уїтні і точного методу Фішера (EFT). Дані наводились у вигляді значень медіан (Me) та кватилей (Q25-Q75), а при малій кількості досліджень замість кватилей вказувались мінімальні ($m_{\min}$) та максимальні ($m_{\max}$) значення ряду зареєстрованих показників. Достовірною вважалась різниця між отриманими даними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати проведених спостережень свідчать, що мукозальна вакцинація принципово не вплинула на функціональну активність ПКК крові у обстежених пацієнтів усіх трьох дослідних груп, серед яких у вакцинованих проти COVID-19, які перенесли це захворювання перед прийомом ОМ-85, досліджуваний показник залишався достовірно меншим за такий у донорів (табл. 1) як до, так і після призначення їм імуноотропного засобу бактеріального походження.

Після мукозальної вакцинації серед хворих усіх трьох груп дослідження не виявлено суттєвих зрушень і за вмістом у них в крові CD16⁺ Лф (табл. 2) при тому, що CD16 є маркером клітин-кілерів.

Таким чином, можна констатувати відсутність достовірного впливу мукозальної вакцинації на такі показники системного клітинного імунітету як загальна кількість та функціональна активність ПКК у крові

хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ. Відповідно, покращення клінічних показників у таких пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями ВДШ, які приймали ОМ-85 після того, як їх вакцинували проти COVID-19 і вони перенесли це захворювання, не пов'язано зі станом у них

функції ПКК крові. Однак стабільність значень цього показника впродовж усього дослідження дозволяє вважати, що він у цих хворих був зниженим ще до введення ним вакцини проти COVID-19, а це, відповідно, відіграло певну роль у тому, що вони перенесли це захворювання.

Таблиця 1

Вплив препарату ОМ-85 на функціональну активність ПКК крові у хворих з хронічними запальними захворюваннями ВДШ, вакцинованих проти COVID-19

Групи	Активність ПКК крові, %	
	до мукозальної вакцинації	після мукозальної вакцинації
	Me Q25-Q75 n	Me Q25-Q75 n
1-а	8,60 3,60-17,00 [#] 4	16,60 0-38,90 7
2-а	17,05 5,35-27,70 8	13,10 7,65-15,60 12
3-я	10,10* 4,85-12,30 12	10,30* 4,20-18,20 15
4-а (донори)	19,10 10,00-29,40 31	

Примітки: [#] - межі індивідуальних коливань ($m_{\min}$ - $m_{\max}$); * - достовірність розбіжностей з донорами ($p_U < 0,05$).

Таблиця 2

Вплив препарату ОМ-85 на вміст CD16⁺ лімфоцитів у крові хворих з хронічними запальними захворюваннями ВДШ, вакцинованих проти COVID-19

Групи	Вміст CD16 ⁺ Лф у крові, %	
	до мукозальної вакцинації	після мукозальної вакцинації
	Me Q25-Q75 n	Me Q25-Q75 n
1-а	13,00 11,00-19,00 5	13,00 7,50-17,50 5
2-а	19,00 16,00-21,50 9	12,50 4,00-14,00 [#] 4
3-я	15,00 9,00-25,00 13	11,00 9,00-20,50 [#] 4
4-а (донори)	12,00 7,00-21,50 25	

Примітка: [#] - межі індивідуальних коливань ($m_{\min}$ - $m_{\max}$).

Дослідженнями стану гуморального імунітету встановлено, що після прийому ОМ-85 присутність у крові ЦІК, залишаючись в межах референтних значень, суттєво зменшилась у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп в порівнянні і показниками на початку дослідження, але залишилась майже незміненою у хворих 2-ї групи (табл. 3). При цьому у обстежених, вакцинованих проти COVID-19, що все ж таки переохворіли на цю хворобу, кількість ЦІК у крові стала навіть достовірно меншою за таку у донорів.

Зниження вмісту ЦІК у крові хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ через 6 місяців після прийому ОМ-85 носило характер вектору і вкладалось в рамки норми.

Для оцінки впливу мукозальної вакцинації на неспецифічні чинники системного протівірусного захисту у хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ досліджували вміст у крові γ -ІФН. Показано, що концентрація цього цитокіну, порівняно як із донорами, так і з вихідними даними, суттєво знижується в усіх дослідних групах (табл. 4). Такий результат міг бути свідченням того, що призначення пацієнтам з ХЗЗ ВДШ препарату ОМ-85, незалежно від вакцинації їх проти COVID-19, з часом зменшувало у них потребу в γ -ІФН як захисному

чиннику від вірусних інфекцій, так і регуляторному фактору.

Дослідженнями стану місцевого імунітету встановлено, що вміст sIgA у СР пацієнтів 1-ї та 2-ї груп після прийому ОМ-85 зменшувався, при цьому у хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ, вакцинованих проти COVID-19, рівень цього імуноглобуліну в межах контрольних значень становив суттєво меншим за такий до мукозальної вакцинації (табл. 5). У хворих 3-ї групи подібних зрушень не відбувалось і рівень sIgA залишався достовірно вищим за такий у донорів.

Присутність ІК у секреті ротоглотки хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ всіх груп перед призначенням їм мукозальної вакцини була меншою за таку у донорів, при цьому у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп це зменшення було суттєвим. Після прийому препарату ОМ-85 вміст ІК у секреті ротоглотки зростав, але достовірно – лише у вакцинованих проти COVID-19, які разом з тим перенесли це захворювання (табл. 6). Враховуючи те, що в середньому значення цього показника в 3-й групі було найвищим, його можна розглядати як свідчення того, що в таких пацієнтів все ще зберігалось збільшене антигенне навантаження на поверхню слизової оболонки ВДШ.

Таблиця 3

Вплив препарату ОМ-85 на вміст у крові хворих з хронічними запальними захворюваннями ВДШ, вакцинованих проти COVID-19, циркулюючих імунних комплексів

Групи	Вміст ЦІК у крові, од. опт. щільн.	
	до мукозальної вакцинації	після мукозальної вакцинації
	Ме Q25-Q75 n	Ме Q25-Q75 n
1-а	46,00 40,00-54,00 7	24,00• 10,00-34,00 7
2-а	31,00 25,00-43,00 12	30,50 22,50-41,50 12
3-я	35,00 26,00-51,00 15	22,00*•• 15,00-27,00 15
4-а (донори)	37,00 21,00-51,00 30	

Примітки: * - достовірність розбіжностей з донорами ($p_U < 0,05$); • - достовірність розбіжностей з вихідними даними ($p_U < 0,05$); •• - достовірність розбіжностей з вихідними даними ($p_U < 0,01$).

Таблиця 4

Вплив препарату ОМ-85 на вміст γ -інтерферону у крові хворих з хронічними запальними захворюваннями ВДШ, вакцинованих проти COVID-19

Групи	Вміст γ -ІФН у крові, нг/л	
	до мукозальної вакцинації	після мукозальної вакцинації
	Me Q25-Q75 n	Me Q25-Q75 n
1-а	77,80 38,70-265,60 7	32,50* 22,50-98,80 7
2-а	81,25 47,50-233,10 12	37,25** 20,20-58,00 12
3-я	77,50 36,40-185,20 15	38,90** 21,70-48,50 5
4-а (донори)	77,50 58,70-502,20 15	

Примітки:

- * - достовірність розбіжностей з донорами ($p_U < 0,05$);
- ** - достовірність розбіжностей з донорами ($p_U < 0,01$);
- - достовірність розбіжностей з вихідними даними ($p_U < 0,05$);
- - достовірність розбіжностей з вихідними даними ($p_U < 0,01$).

Таблиця 5

Вплив препарату ОМ-85 на вміст секреторного імуноглобуліну А у секреті ротоглотки хворих з хронічними запальними захворюваннями ВДШ, вакцинованих проти COVID-19

Групи	Вміст sIgA, мг/л	
	до мукозальної вакцинації	після мукозальної вакцинації
	Me Q25-Q75 n	Me Q25-Q75 n
1-а	521,70** 442,7-564,35 5	431,60 319,20-538,50 7
2-а	420,15 322,75-462,00 12	348,85* 245,85-378,70 12
3-я	425,00* 344,80-501,00 15	491,00* 279,60-552,90 15
4-а (донори)	316,95 113,90-460,80 30	

- Примітки: * - достовірність розбіжностей з донорами ($p_U < 0,05$);
- ** - достовірність розбіжностей з донорами ($p_U < 0,01$);
- - достовірність розбіжностей з вихідними даними ($p_U < 0,05$).

Певною мірою такий висновок узгоджується з даними мікробіологічних досліджень. Так, хоча в усіх групах хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ після прийому ОМ-85 спостерігалось зменшення загальної чисельності мікроорганізмів, вона все ще залишалась достовірно вищою за таку у донорів. В середньому ж найбільша представленість мікроорганізмів у СР була

саме у пацієнтів, вакцинованих від COVID-19, які перенесли це захворювання (табл. 7).

Однак кількісний вміст потенційно патогенної транзиторної мікрофлори в СР зазнав суттєвого зменшення саме у пацієнтів 3-ї групи (табл. 8), тоді як її представленість як у невакцинованих, так і вакцинованих пацієнтів, які не хворіли на COVID-19, достовірно не змінювалась.

Таблиця 6

Вплив препарату ОМ-85 на вміст імунних комплексів у секреті ротоглотки хворих з хронічними запальними захворюваннями ВДШ, вакцинованих проти COVID-19

Групи	Вміст ІК у СР, од. опт. щільн.	
	до мукозальної вакцинації	після мукозальної вакцинації
	Ме Q25-Q75 n	Ме Q25-Q75 n
1-а	12,50* 3,00-20,00 6	20,00 7,00-25,00 7
2-а	18,00 10,00-31,00 12	20,00 13,00-30,00 12
3-я	18,00* 8,00-22,00 15	25,00* 15,00-33,00 15
4-а (донори)	27,00 12,00-42,00 28	

Примітки:

* - достовірність розбіжностей з донорами ($p_U < 0,05$);

• - достовірність розбіжностей з вихідними даними ($p_U < 0,05$).

Такий результат міг бути пов'язаний з конкурентними взаємовідносинами між різними мікроорганізмами, внаслідок яких зростання присутності мікрофлори у СР хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ, вакцинованих проти COVID-19, але таких, що перенесли це захворювання, могло бути обумовлено зростанням кількості потенційно непатогенної мікробіоти, що сприяла підсиленню у таких пацієнтів механізмів місцевого захисту слизової оболонки, зокрема, збільшенню вмісту у секреті ротоглотки sIgA.

Аналіз системного і місцевого імунітету та стану мікробіоти ВДШ у хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ усіх трьох груп дослідження вказує на те, що са-

ме в останньому випадку вплив мукозальної вакцинації був найбільш помітним. У пацієнтів, вакцинованих проти COVID-19, які разом з тим хворіли на це захворювання, спостерігались суттєві зрушення в показниках місцевого гуморального імунітету, а саме: зростала продукція sIgA при одночасному збільшенні концентрації ІК у секреті ротоглотки, що супроводжувалось зменшенням представництва у ньому ТМФ. Одночасно у крові цих хворих рівень ЦІК достовірно знижувався, функціональна активність ПКК залишалась зменшеною, а загальний вміст мікроорганізмів у СР продовжував залишатись надмірним. Виходячи з цього, призначення пацієнтам, вакцинованим проти COVID-19, повної схеми прийому ОМ-85

має враховувати факт пригнічення у них системних механізмів протівірусного захисту (активність ПКК і вміст γ -ІФН), а доціль-

ність такого лікування має вирішуватись за участю клінічного імунолога після ретельного всебічного обстеження.

Таблиця 7

Вплив препарату ОМ-85 на загальний вміст мікробіоти у секреті ротоглотки хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ, вакцинованих проти COVID-19

Групи	Загальний вміст мікробіоти, lg КОЕ/мл СР	
	до мукозальної вакцинації	після мукозальної вакцинації
	Me Q25-Q75 n	Me Q25-Q75 n
1-а	59,99* 48,32-71,61 5	55,28* 47,58-59,37 7
2-а	62,38** 55,31-67,80 12	60,89** 59,42-63,24 12
3-я	74,10** 63,76-81,84 12	68,23** 51,11-75,25 14
4-а (донори)	48,05 35,92-54,11 31	

Примітки: * - достовірність розбіжностей з донорами ($p_U < 0,05$); ** - достовірність розбіжностей з донорами ($p_U < 0,01$).

Таблиця 8

Вплив препарату ОМ-85 на вміст транзиторної мікрофлори у секреті ротоглотки хворих з хронічними запальними захворюваннями ВДШ, вакцинованих проти COVID-19

Групи	ТМФ СР, %	
	до мукозальної вакцинації	після мукозальної вакцинації
	Me Q25-Q75 n	Me Q25-Q75 n
1-а	15,96 12,74-27,62 5	21,22 16,24-23,90 7
2-а	18,22 14,52-22,60 12	21,48 15,20-25,28 12
3-я	29,93** 26,94-32,10 12	20,22** 14,82-25,98 14
4-а (донори)	14,00 8,35-27,96 31	

Примітки: ** - достовірність розбіжностей з донорами ($p_U < 0,01$); •• - достовірність розбіжностей з вихідними даними ($p_U < 0,01$).

Висновки

Мукозальна антибактеріальна вакцинація сприяє суттєвому зменшенню вмісту транзиторної мікрофлори і збільшенню кількості імунних комплексів у ротоглотковому секреті хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, вакцинованих проти COVID-19, і які перенесли це захворювання.

Вектор змін показників системного та локального імунітету у пацієнтів з хронічними запальними захворювання верхніх

дихальних шляхів, обумовлених прийомом імунотропного засобу бактеріального походження на тлі введення вакцини проти COVID-19, вказує на те, що мукозальна вакцинація не сприяє нормалізації у них вмісту та функціональної активності природних клітин кілерів, вмісту γ -інтерферону та циркулюючих імунних комплексів у крові, хоча обумовлює напруження механізмів місцевого захисту слизової оболонки, що саме і може впливати на покращення їх загального клінічного стану.

Література

1. Zabolotny DI, Melnikov OF, Tymchenko SV, Zabolotna DD. [Study of oropharyngeal secretions in patients with chronic inflammatory and allergic diseases of the upper respiratory tract]: Method. recommendations. Kyiv; 2008. 34 p. [In Ukrainian].
2. Melnikov OF, Zayats TA. [Comparison of radioisotopic and spectrophotometric methods of cell cytotoxicity determination]. Laboratory Diagnostics Journal. 1999;(1):43-45. [In Russian].
3. Hrynevych YuA, Alferov AN. [Determination of immune complexes in the blood of oncological patients] Lab. delo.1981;(8): 493-496. [In Russian].
4. Menshikov VV. [Clinical laboratory analysis]. Moscow: Agat-Med; 2003. 815 p. [In Russian].
5. Hoult J, Kriga N, Snyt P, Staila J, Williams S. [Determinant of Bergh bacteria]. Moscow: Mir; 1997. 430 p. [In Russian].
6. Melnikov OF, Zabolotna DD, Peleshenko NA, Rylska OG. Concept of local etiologically appropriate vaccination. Proceedings of 8th International Symposium of Tonsils and Mucosal Barriers of the Upper Airways. Zurich, CH; 2013. p. 32(a).
7. Benn CS, Fisker AB, Rieckmann A, Sørup S, Aaby P. Vaccinology: time to change the paradigm? Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):e274-e283. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30742-X.

Надійшла до редакції 28.02.2024

© О.Ф. Мельников, Д.І. Заболотний, Л.І. Волосевич, М.Д. Тимченко, М.Б. Самбур, Т.В. Сидоренко, І.В. Фараон, О.Г. Рильська, Т.В. Смагіна, О.Д. Тупіцька, Н.О. Пелешенко, Т.А. Заєць, 2024

ВПЛИВ COVID-19 ІНФЕКЦІЇ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ТА СТАН ІМУНІТЕТУ

Повідомлення 3

ВПЛИВ МУКОЗАЛЬНОЇ ВАКЦИНАЦІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, ВАКЦИНОВАНИХ ПРОТИ COVID-19, ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Мельников ОФ, Заболотний ДІ, Волосевич ЛІ, Тимченко МД, Самбур МБ, Сидоренко ТВ,
Фараон ІВ, Рильська ОГ, Смагіна ТВ, Туницька ОД, Пелешенко НО, Заєць ТА
Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України»
Email: amtc@kndio.kiev.ua

А н о т а ц і я

Вступ: Застосування імунотропних препаратів при інфекційно-запальних захворюваннях є перспективним напрямом практичної медицини. Клінічними дослідженнями встановлено, що призначення хворим на хронічні запальні захворювання (ХЗЗ) верхніх дихальних шляхів (ВДШ), вакцинованим проти COVID-19 мукозальною вакциною бактеріального походження, а саме – ОМ-85, призводило до покращення перебігу у них основного отоларингологічного захворювання та зменшення кількості гострих респіраторних вірусних інфекцій. Покращення загального клінічного стану таких хворих після мукозальної вакцинації поставило питання про те, за рахунок дії яких саме механізмів це забезпечувалось.

Мета роботи: визначити вплив мукозальної вакцинації на показники системного та локального імунітету і мікробіоту секрету ротоглотки у хворих з хронічними запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів, вакцинованих проти COVID-19.

Матеріали і методи: До дослідження ввійшли хворі з хронічними запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Вони були розподілені на 3 групи: 1-а – пацієнти з хронічними запальними захворюваннями ВДШ, які не хворіли і не вакцинувались проти COVID-19 (n=7); 2-а – хворі на хронічні запальні захворювання ВДШ, які були вакциновані проти COVID-19 (n=12); 3-я – пацієнти з хронічними запальними захворюваннями ВДШ, які хворіли на COVID-19 і були вакциновані від цього вірусного захворювання (n=15). Усім їм призначали ліофілізований лізат бактерій, які часто викликають інфекційні захворювання ВДШ (ОМ-85). Призначали препарат у відповідності з рекомендаціями виробника. 4-а (контрольна) група складалась із донорів (n=32), представлених клінічно здоровими особами, яких було обстежено до епідемії COVID-19.

Лабораторне дослідження показників системного та локального імунітету та оцінка мікробіологічних параметрів секрету ротоглотки у хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ проводилась двічі – перед призначенням та через 6 місяців після прийому пацієнтами препарату ОМ-85. Цитотоксичну активність природних клітин-кілерів периферичної крові оцінювали за рівнем деструкції метаболічно малоактивних ядровмісних еритроцитів кур спектрофотометричним методом (Stat Fax-2100, США). Відсоток серед лімфоцитів (Лф) крові CD16⁺-клітин визначали за допомогою моноклональних антитіл. Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові та слині оцінювали методом осадження розчином ПЕГ-6000. Концентрацію у сироватці крові γ -інтерферону (γ -ІФН) та секреторного імуноглобуліну А (sIgA) в секреті ротоглотки визначали за допомогою наборів реагентів для імуноферментного аналізу (Euroimmune) на рідері Stat Fax-2100 (США).

Якісний склад мікрофлори, що висівалася з секрету ротоглотки хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ, ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями за стандартними методиками. Рівень обсіменіння секрету ротоглотки бактеріями оцінювали за двома параметрами: вмістом мікроорганізмів, виділених з 1,0 мл змішаної слини, який визначали як сумарний десятиковий логарифм кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) – $\sum \lg \text{КУО/мл}$ та відсотком патогенної та умовно патогенної (транзиторної) мікрофлори (ТМФ) від сумарного вмісту виділених із секрету ротоглотки мікроорганізмів.

Достовірність розбіжностей отриманих результатів оцінювали за допомогою однобічного непараметричного критерію «U» - Манна-Уїтні і точного методу Фішера (EFT) та наводили у вигляді значень медіан (Me) та квартилей (Q25-Q75).

Результати та обговорення: Можна констатувати відсутність достовірного впливу мукозальної вакцинації на такі показники системного клітинного імунітету, як загальна відносна кількість та функціональна активність природних клітин-кілерів у крові хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ. Зниження вмісту ЦІК у крові хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ через 6 місяців після прийому ОМ-85 виглядало як вектор і вкладалось в рамки норми. Показано, що концентрація гама-

інтерферону була зниженою порівняно з такою як у донорів, так і з вихідними даними пацієнтів. Дослідженнями стану місцевого імунітету встановлено, що вміст sIgA у секреті ротоглотки пацієнтів 1-ї та 2-ї груп після прийому OM-85 був варіабельним та не виходив за межі норми, однак в цілому спостерігався позитивний вектор у бік підвищення концентрації цього імуноглобуліну. Після прийому препарату OM-85 вміст ІК у секреті ротоглотки зростає, але достовірно – лише у вакцинованих проти COVID-19.

Найбільш вагомими даними є результати зниження рівня гама-інтерферону у крові після прийому мукозальної вакцини. Можна припустити, що цей результат міг бути свідченням того, що призначення пацієнтам з хронічними запальними захворюваннями ВДШ препарату OM-85, незалежно від вакцинації їх проти COVID-19, з часом зменшувало у них потребу в γ -ІФН – як захисному чиннику від вірусних інфекцій, так і регуляторному факторі.

Напрям зрушень показників системного та локального імунітету у пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів, обумовлений прийомом імунотропного засобу бактеріального походження на тлі введення вакцини проти COVID-19 вказує на те, що мукозальна вакцинація не сприяє нормалізації у хворих вмісту та функціональної активності природних клітин кілерів, присутності γ -інтерферону та циркулюючих імунних комплексів у крові, хоча обумовлює напруження механізмів місцевого захисту слизової оболонки, що саме і може впливати на покращення їх загального клінічного стану.

Висновки: Мукозальна антибактеріальна вакцинація сприяє суттєвому зменшенню вмісту транзиторної мікрофлори і збільшенню кількості імунних комплексів у ротоглотковому секреті хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, вакцинованих проти COVID-19, і які перенесли це захворювання.

Вектор змін показників системного та локального імунітету у пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів, обумовлених прийомом імунотропного засобу бактеріального походження на тлі введення вакцини проти COVID-19, вказує на те, що мукозальна вакцинація не сприяє нормалізації у них вмісту та функціональної активності природних клітин кілерів, вмісту γ -інтерферону та циркулюючих імунних комплексів у крові, хоча обумовлює напруження механізмів місцевого захисту слизової оболонки, що саме і може впливати на покращення їх загального клінічного стану.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, COVID-19, показники системного та місцевого імунітету, вакцина OM-85, мікрофлора верхніх дихальних шляхів.

THE EFFECT OF COVID-19 INFECTION ON THE COURSE OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT AND THE STATE OF IMMUNITY

Message 3

INFLUENCE OF MUCOSAL VACCINATION ON INDICATORS OF LABORATORY RESEARCH IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT VACCINATED AGAINST COVID-19

Melnikov OF, Zabolotnyi DI, Volosevych LI, Tymchenko MD, Sambur MB, Sidorenko TV, Faraon IV,
Rylska OG, Smagina TV, Tupitska OD, Peleshenko NO, Zayets TA
State Institution "O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Email: amtc@kndio.kiev.ua

Abstract

Introduction: The use of immunotropic drugs in infectious and inflammatory diseases is a promising area of practical medicine. Clinical studies have established that the appointment of patients with chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract (URT), vaccinated against COVID-19, a mucosal vaccine of bacterial origin (OM-85), led to an improvement in the course of their main otolaryngological disease and decrease in the number of acute respiratory viral infections. The improvement of the general clinical condition of such patients after mucosal vaccination raised the question of which mechanisms were responsible for this.

The purpose of the study: to determine the effect of mucosal vaccination on indicators of systemic and local immunity and the microbiota of oropharyngeal secretions in patients with chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract, vaccinated against COVID-19.

Materials and methods: The study included patients with chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract. They were divided into three research groups: 1st – patients with chronic inflammatory diseases of URT who were not sick and were not vaccinated against COVID-19 (n=7); 2nd - patients with chronic inflammato-

ry disease who were vaccinated against COVID-19 (n=12); 3rd – patients with chronic inflammatory diseases of URT who were sick with COVID-19 and were vaccinated against this viral disease (n=15). All of them were prescribed a lyophilized lysate of bacteria that often cause infectious diseases of the upper respiratory tract (OM-85). The drug was prescribed in accordance with the manufacturer's recommendations. 4th (control) group consisted of donors (n=32), represented by clinically healthy individuals who were examined before the COVID-19 epidemic.

Laboratory study of indicators of systemic and local immunity and assessment of microbiological parameters of oropharyngeal secretions in patients with chronic inflammatory diseases of URT were carried out twice – before the appointment and 6 months after they took OM-85. Cytotoxic activity of natural blood cells of peripheral blood was evaluated by the level of destruction of metabolically inactive nucleated erythrocytes of chickens by the spectrophotometric method (Stat Fax-2100, USA). The percentage of CD¹⁶⁺ cells among blood lymphocytes (Lf) was determined using monoclonal antibodies. The content of circulating immune complexes (CIC) in blood and saliva was assessed by the method of precipitation with a PEG-6000 solution. The concentration of γ -interferon (γ -IFN) in blood sera and secretory immunoglobulin A (sIgA) in oropharyngeal secretions was determined using sets of reagents for enzyme-linked immunosorbent assay (Euroimmune) on the Stat Fax-2100 reader (USA).

The qualitative composition of the microflora cultured from the oropharyngeal secretions of patients with chronic inflammatory diseases of URT was identified by morphological, tinctorial, cultural and biochemical properties according to standard methods. The level of insemination of the oropharyngeal secretion with bacteria was assessed by two parameters: a) the content of microorganisms isolated from 1.0 ml of mixed saliva, which was determined as the cumulative decimal logarithm of the number of colony-forming units (CFU) – $\sum \lg \text{CFU/ml}$ and b) the percentage of pathogenic and conditionally pathogenic (transient) microflora (TMF) from the total content of microorganisms isolated from oropharyngeal secretions.

The reliability of the differences of the obtained results was assessed using the one-sided non-parametric Mann-Whitney "U" test and Fisher's exact method (EFT). Data are given in the form of median values (Me) and quartiles (Q25-Q75).

Results and discussion: It is possible to ascertain the absence of a reliable effect of mucosal vaccination on such indicators of systemic cellular immunity as the total number and functional activity of natural blood cells in the blood of patients with chronic inflammatory diseases of URT. The decrease in the content of circulating immune complexes in the blood of patients with chronic inflammatory diseases of URT 6 months after taking OM-85 looked like a vector and was within the normal range. It was shown that the concentration of interferon gamma was reduced compared to both donors and baseline data. Studies of the state of local immunity established that the content of sIgA in the oropharyngeal secretions of patients of the first and second groups after taking OM-85 was variable and did not go beyond the norm, but in general there was a positive vector towards the increase of this immunoglobulin. After taking the drug OM-85, the content of immune complexes in the secretion of the oropharynx increased, but reliably – only in those vaccinated against COVID-19.

The most significant data are the results of a decrease in the level of gamma-interferon in the blood after taking a mucosal vaccine. It can be assumed that this result could be evidence that the appointment of OM-85 drug to patients with chronic inflammatory diseases of URT, regardless of their vaccination against COVID-19, over time reduced their need for γ -IFN as a protective factor against viral infections, as well as regulatory factor.

The direction of changes in indicators of systemic and local immunity in patients with chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract caused by taking an immunotropic agent of bacterial origin on the background of the vaccination against COVID-19 indicates that mucosal vaccination does not contribute to the normalization of the content and functional activity of natural killer cells in patients, the presence of γ -interferon and circulating immune complexes in the blood, although it causes the tension of the local defence mechanisms of the mucous membrane, which can affect the improvement of their general clinical condition.

Conclusions: Mucosal vaccination in patients with chronic inflammatory diseases of URT contributes to a significant decrease in the content of transient microflora and an increase in the number of immune complexes in the oropharyngeal secretions of patients vaccinated against COVID-19 and who have suffered this disease. Protective mechanisms of local immunity are more active in the implementation of OM-85 reception.

Key words: chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract, COVID-19, systemic and local immunity, OM-85 vaccine, microflora of upper respiratory tract.