

**Д.І. Заболотний,
О.Ф. Мельников,
С.В. Тимченко,
М.Б. Самбур,
О.Г. Рильська,
Л.І. Волосевич,
Т.А. Засць,
М.Д. Тимченко,
І.В. Фараон**

ВПЛИВ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЇ ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ ГРИПУ НА СТАН ЛОКАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ТА МІКРОБІОТУ СЕКРЕТУ РОТОГЛОТКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
вул. Зоологічна, 3, Київ, 03057, Україна
SI “Institute of Otolaryngology named after prof. O.S. Kolomiychenko
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”
Zoologichna str, 3, Kyiv, 03057, Ukraine
e-mail: svtim@i.ua

Цитування: *Медичні перспективи*. 2021. Т. 26, № 4. С. 104-112

Cited: *Medicni perspektivi*. 2021;26(4):104-112

Ключові слова: хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, місцевий імунітет, мікробіота, вакцинація, грип

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, местный иммунитет, микробиота, вакцинация, грипп

Key word: chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract, local immunity, microbiota, vaccination, influenza

Реферат. Влияние парентеральной вакцинации против гриппа на состояние локального иммунитета и микробиоту секрета ротоглотки у больных хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Тимченко С.В., Самбур М.Б., Рильская О.Г., Волосевич Л.И., Заяц Т.А., Тимченко М.Д., Фараон И.В. При исследовании эффективности вакцин против гриппа в основном внимание обращается на получение высоких титров протективных антител в крови и снижение частоты случаев заболевания респираторными инфекциями среди вакцинированных. При этом все еще недостаточно изученными остаются изменения, происходящие в организме пациента со стороны факторов местного специфического и врожденного иммунитета. Целью работы было определение влияния парентеральной вакцинации против гриппа на состояние локального иммунитета, клеточный состав и микробиоту секрета ротоглотки (СР) у больных хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. Исследование иммунологических и микробиологических показателей было проведено у 32 больных хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, среди которых у 11 диагностировали хронический риносинусит, у 9 – хронический тонзиллит, у 12 – хронический фарингит, через 3 и 12 недель после вакцинации инактивированной трехвалентной противогриппозной вакциной Ваксигрипп (SANOFI PASTEUR, S.A., Франция), которую вводили внутримышечно. Показано, что однократная вакцинация против гриппа А и В способствует нормализации сниженных показателей локального гуморального иммунитета, в частности концентраций sIgA и иммунных комплексов, увеличивает выход лимфоцитов в секрет ротоглотки, вызывает значительное уменьшение численности транзитной микрофлоры, не влияя на общий уровень бактериальной обсемененности. В оба срока после проведенной вакцинации сниженное у больных хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей содержание интерферона – α в СР не изменялось. Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать вакцинацию против вирусов гриппа в период до трех месяцев перед началом массовых инфицирований в качестве эффективного способа стимуляции защитных реакций локального иммунитета слизистых оболочек рото- и носоглотки у больных хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей.

Abstract. The influence of parenteral influenza vaccination on local immunity indices and microbiota of oropharyngeal secretion in patients with chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract. Zabolotny D.I., Melnikov O.F., Timchenko S.V., Sambur M.B., Rylska O.G., Volosevich L.I., Zayets T.A., Timchenko M.D., Faraon I.V. When studying the effect of vaccines against influenza, attention is mainly paid to obtaining high titers of protective antibodies in the blood and reducing the incidence of respiratory infections among

vaccinated people. At the same time, the changes occurring in patient's body from the factors of local specific and innate immunity remain insufficiently studied. The aim of the study was to determine the effect of parenteral influenza vaccination on the state of local immunity, cytology and microbiota of oropharyngeal secretion (OS) in patients with chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract. The study of immunological and microbiological parameters was performed in 32 patients with chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract, including 11 diagnosed with chronic rhinosinusitis, 9 – with chronic tonsillitis, 12 – with chronic pharyngitis, 3 and 12 weeks after vaccination with trivalent inactivated influenza-vaccine (PASTEUR, SA, France), which was administered intramuscularly. Single vaccination against influenza A and B has been shown to normalize reduced local humoral immunity indices, in particular sIgA and immune complexes concentrations, increase lymphocyte output to oropharyngeal secretions and cause a significant decrease in the representation of OS transient microflora without affecting the overall level of bacterial contamination. In both periods after the vaccination the reduced content of interferon- α in the OS of patients with chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract did not change. The obtained data allow to recommend vaccination against influenza virus in the period up to 3 months before the the beginning of mass infections as an effective means of stimulating the protective reactions of local immunity of oropharynx and nasopharynx mucous membranes in patients with chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract.

Рецидивуючі гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів (ВДШ) є глобальною проблемою охорони здоров'я [6, 8]. У розвинених країнах до 25% пацієнтів різного віку хворіють на рецидивуючі респіраторні інфекції [7, 8], серед яких грип посідає одне з перших місць [6, 8].

Одним з ефективних методів профілактики респіраторних вірусних інфекцій, зокрема грипу, є вакцинація. Відомо, що парентеральне введення інактивованої протигрипозної вакцини індукує утворення специфічного імунітету, який реалізується збільшенням у крові протівірусних антитіл різних класів [10].

Більшість спостережень спрямована на визначення впливу протигрипозних вакцин на рівні протективних антитіл у крові та попередження нових епізодів захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції, а також кількості запальних процесів у верхніх дихальних шляхах, спричинених бактеріальними інфекціями [7, 14]. Однак значення місцевих чинників специфічного та вродженого імунітету в реалізації ефективного протигрипозного захисту залишається недостатньо дослідженим. Можна припустити, що системне введення протигрипозної вакцини по-різному впливає на чинники локального імунітету верхніх дихальних шляхів, особливо в пацієнтів із хронічними захворюваннями, що й визначило доцільність проведення цієї роботи.

Мета роботи – визначити вплив парентеральної вакцинації проти грипу на стан локального імунітету, клітинний склад та мікробіоту секрету ротоглотки у хворих із хронічними запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження імунологічних та мікробіологічних показників було проведено у 32 хворих на хронічні запальні захворювання (ХЗЗ) ВДШ у стадії клінічної ремісії, серед яких в 11 діагностували хронічний риносинусит, у 9 – хронічний

тонзиліт, у 12 – хронічний фарингіт. Усім пацієнтам протягом 1 року до проведення дослідження не робили будь-яких щеплень. Контрольну групу склали 32 практично здорові особи аналогічного віку.

Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Усі пацієнти підписали інформаційну згоду на участь у дослідженні, порядок проведення якого був схвалений комітетом з медичної етики та деонтології ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» (Протокол № 5/19-1 від 20 березня 2019 р.).

Вакцинацію хворих проводили тривалентною протигрипозною інактивованою спліт-вакциною Ваксигрип (SANOFI PASTEUR, S.A., Франція), яку вводили внутрішньом'язово в ділянці плеча згідно з інструкцією до використання препарату.

Усі обстежені пацієнти мали санований стан ротової порожнини. Від кожного пацієнта отримували зразки секрету ротоглотки (СР) відповідно до раніше розроблених рекомендацій [3] і розподіляли в пробірки для визначення імунологічних показників та стерильні чашки Петрі – для мікробіологічних досліджень.

Концентрацію sIgA вимірювали за допомогою реактивів фірми «ХЕМА», РФ, α -інтерферону (IFN- α) – реагентами фірми «Цитокин», РФ, а вміст імунних комплексів (ІК) – шляхом їх осадження розчином ПЕГ-6000 за Ю.А. Гріневичем, А.Н. Алферовим [2] на імуноферментному аналізаторі Stat Fax-2100 (США).

Відносну кількість клітин у СР підраховували шляхом мікроскопічного дослідження мазків клітинного осаду за раніше розробленим методом [3].

Якісний склад мікрофлори СР хворих на хронічні запальні захворювання ВДШ визначали

за її морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями за стандартною методикою [4].

Рівень обсіменіння СР мікроорганізмами оцінювали за двома параметрами: а) сумарним вмістом мікроорганізмів, виділених з 1 мл СР, який визначали як десятковий логарифм кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) – Іg КУО/мл, та б) відсотком патогенної та умовно патогенної (транзиторної) мікрофлори (ТМФ) від сумарного вмісту виділених із СР мікроорганізмів. До ТМФ відносили: *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus anginosus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, різні види *Candida* у кількості ≥ 3 Іg КУО/мл. Резидентними (непатогенними) вважали *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Neisseria subflava*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria sicca*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Actinomyces israelii*, *Lactobacillus*, *Candida* у кількості (1-2) Іg КУО/мл.

Результати опрацьовані методами варіаційної статистики [1]. Достовірність розбіжностей отри-

маних даних визначали з використанням однобічного непараметричного критерію «U»-Манна-Уїтні та критерію ϕ за методом кутового перетворення Фішера з допомогою пакета ліцензійних програм STATISTICA 6.0 (Ліцензія – Free BSD). Результати наводили у вигляді значень середнього арифметичного (M), медіани (Me) та квартилей (Q25-Q75). Кількість проведених досліджень позначали як n. Відмінності в значеннях Me вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До основних захисних чинників ВДШ належать sIgA та IFN- α , що мають противірусні властивості, які виявляються в пригніченні реплікації вірусів та індукції противірусного відгуку в ділянці інфікованої клітини [5].

Результати проведених досліджень, репрезентовані в таблиці 1, свідчать про те, що у СР хворих на ХЗЗ ВДШ спостерігалось суттєве зменшення концентрації IFN- α порівняно з особами контрольної групи, яке залишалось таким і через 3 та 12 тижнів після вакцинації, що може бути наслідком зниження продукції та виснаження пулу цього цитокіну за умов хронічного перебігу запальних захворювань ВДШ (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст IFN- α в секреті ротоглотки у хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів до та в різні строки після введення вакцини проти грипу

Статистичні показники	Вміст IFN- α , нг/л			
	хворі на ХЗЗ ВДШ			донори
	строки відносно вакцинації			
	до	через 3 тижні	через 12 тижнів	
M	34,47	32,03	30,42	50,14
Me	34,55	32,75	30,10	47,00
Q25-Q75	27,00-39,70	25,80-37,10	24,50-40,60	40,80-53,50
n	30	30	30	19
Достовірність відмінностей, p_u	$p_{1/4} < 0,001$	$p_{2/4} < 0,001$	$p_{3/4} < 0,001$	

Вміст sIgA у СР хворих на ХЗЗ ВДШ в стадії клінічної ремісії до введення їм вакцини проти грипу суттєво не відрізнявся від такого в донорів (табл. 2).

Середні значення цього показника істотно не змінювались і в динаміці спостереження через 3

та через 12 тижнів після вакцинації проти грипу. Проте індивідуальний аналіз концентрації sIgA у СР пацієнтів у різні строки після введення вакцини виявив, що серед 14 осіб (43,8% обстежених) вміст sIgA в СР, який до вакцинації був менше середнього значення по групі й



достовірно менше такого в донорів – 171,17 мг/л, через 3 тижні збільшувався у 12 осіб (85,7%) та становив у середньому 307,66 мг/л (на 79,8% суттєво більше від початкового), а через 3 місяці

визначався збільшенням у 9 із 13 обстежених (69,2%) і становив 342,63 мг/л, що було на 100,2% істотно більше від початкового (табл. 3).

Таблиця 2

Вміст sIgA в секреті ротоглотки хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів до та в різні строки після введення вакцини проти грипу

Статистичні показники	Вміст sIgA, мг/л			
	хворі на ХЗЗ ВДШ			донори
	строки відносно вакцинації			
	до	через 3 тижні	через 12 тижнів	
М	320,62	364,32	345,99	312,40
Me	342,85	370,30	380,50	316,95
Q25-Q75	195,40-435,15	268,30-506,05	278,20-427,40	113,90-460,80
n	32	32	30	30

Отримані дані свідчать про те, що вакцинація протигрипозною вакциною хворих на ХЗЗ ВДШ в стадії клінічної ремісії зі зниженим вмістом цього імуноглобуліну сприяє суттєвому збільшенню в них практично до нормального рівня концентрації sIgA в СР.

Визначення динаміки кількості ІК в секреті ротоглотки хворих на ХЗЗ ВДШ після введення їм вакцини проти грипу показало, що, порівняно з такою в донорів, концентрація ІК в СР хворих до вакцинації була достовірно зниженою (табл. 4).

Таблиця 3

Концентрація sIgA до та в різні строки після введення вакцини проти грипу в секреті ротоглотки хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів зі зниженим вмістом sIgA

Статистичні показники	Вміст sIgA, мг/л			
	хворі на ХЗЗ ВДШ			донори
	строки відносно вакцинації			
	до	через 3 тижні	через 12 тижнів	
М	171,17	307,66	342,63	312,40
Me	184,10	316,95	387,20	316,95
Q25-Q75	162,20-206,80	147,20-448,40	189,50-494,90	113,90-460,80
n	14	14	13	30
Достовірність відмінностей, p _u	p _{1/4} <0,05	p _{1/2} <0,05	p _{1/3} <0,05	

Вміст імунних комплексів у секреті ротоглотки хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів до та в різні строки після введення вакцини проти грипу

Статистичні показники	Вміст ІК, од. опт. щільн.			
	хворі на ХЗЗ ВДШ			донори
	строки відносно вакцинації			
	до	через 3 тижні	через 12 тижнів	
М	18,03	27,90	16,31	28,11
Me	18,00	20,00	14,00	27,00
Q25-Q75	5,00-29,00	12,00-41,00	8,00-20,50	12,00-42,00
n	31	31	29	28
Достовірність відмінностей, P_u	$p_{1/4} < 0,05$		$p_{3/4} < 0,05$	

Проте вже через 3 тижні після щеплення вона зростала до рівня контрольних значень, тоді як через 12 тижнів після нього знов зменшувалась і ставала суттєво нижчою за таку в донорів.

Зважаючи на те, що одним з компонентів нормальної імунної відповіді є утворення ІК, переважно за рахунок зв'язування та подальшої елімінації антигену, можна припустити, що збільшення їх концентрації в СР є проявом стимулюючого впливу вакцинації на механізми гуморального захисту слизової оболонки ВДШ у хворих з ХЗЗ ВДШ. У контексті імунітету проти грипу це є особливо актуальним, оскільки відомо, що вакцинальні ІК через FcγR на імунних клітинах здатні сприяти формуванню високоафінних антитільних відгуків [15].

На сьогодні мало що відомо про чинники, які впливають на відносну кількість епітеліоцитів та лейкоцитів у СР, однак у дослідженнях хворих зі стоматологічною патологією встановлено, що кількість цих клітин помітно зростає при запальних процесах у порожнині рота за рахунок поліморфноядерних лейкоцитів (ПЯЛ), які мають функціональний потенціал і можуть робити свій внесок у підтримання її екосистеми [12, 13].

Дослідження відносного клітинного складу СР у хворих на ХЗЗ ВДШ до та після парентерального введення їм вакцини проти грипу показало достовірне збільшення представництва лімфоцитів у СР пацієнтів через 3 та 12 тижнів після вакцинації порівняно з такими до контрольних значень та з їх рівнем до щеплення (табл. 5).

Такий результат, найімовірніше, можна пов'язати з неспецифічною локальною реакцією організму на введення антигенів вакцинальних штамів вірусів грипу, спрямованою на підсилення захисту слизової оболонки верхніх дихальних шляхів від впливу патогенних чинників інфекційної природи. Помітних змін відносного вмісту в СР хворих ПЯЛ та епітеліоцитів після щеплення не спостерігалось.

Дослідження показників місцевого імунітету в обстежених нами пацієнтів проводилось одночасно з визначенням якісного та кількісного складу мікробіоти в СР як до, так і через 3 та 12 тижнів після вакцинації. За якісним аналізом у складі мікрофлори СР клінічно здорових донорів було визначено 209 штамів представників облигатної флори, серед яких: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Neisseria subflava*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria sicca*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Actinomyces israelii*, *Lactobacillus*, *Candida albicans*, що становили 83,6% від загального складу мікрофлори (250 штамів). 16,4% становили представники ТМФ (41 штамп), серед яких в осіб контрольної групи визначалися: *Staphylococcus aureus* (6,2%), *Streptococcus pneumoniae* (2,4%), *Haemophilus influenzae* (3,8%), *Moraxella catarrhalis* (0,4%), *Klebsiella pneumoniae* (1,6%), *Candida albicans* (2,0%).

Таблиця 5

**Клітинний склад секрету ротоглотки у хворих на хронічні запальні захворювання
верхніх дихальних шляхів до та в різні строки
після парентерального введення вакцини проти грипу**

Клітини	Статистичні показники	Вміст клітин, %			
		хворі на ХЗЗ ВДШ			донори
		строки відносно вакцинації			
		до	через 3 тижні	через 12 тижнів	
Епітеліоцити	M	86,78	86,09	84,93	89,74
	Me	91,50	88,50	89,00	93,00
	Q25-Q75	84,00-98,00	80,50-96,00	81,00-94,00	84,00-96,00
	n	32	32	30	31
	Достовірність відмінностей, p _U				
ПЯЛ	M	10,00	9,22	9,43	8,16
	Me	6,00	8,00	6,00	5,00
	Q25-Q75	1,50-14,50	2,00-14,50	3,00-11,00	2,00-15,00
	n	32	32	30	31
	Достовірність відмінностей, p _U				
Лімфоцити	M	3,25	4,69	5,60	1,81
	Me	1,00	2,50	3,50	1,00
	Q25-Q75	0-3,50	1,00-5,50	2,00-7,00	0-2,00
	n	32	32	30	31
	Достовірність відмінностей, p _U		p _{2/1} <0,05 p _{2/4} <0,01	p _{3/1} <0,01 p _{3/4} <0,01	

У хворих на ХЗЗ ВДШ до вакцинації відмічалось вірогідне підвищення відносно контролю частоти виявлення мікроорганізмів транзитornoї групи до 26,6% (p_φ<0,01) (67 штамів) від усієї виділеної мікрофлори (252 штами), серед яких були: *Haemophilus influenza* – 22,4%, *Streptococcus pneumoniae* – 21,0% *Streptococcus pyogenes* – 3%, *Staphylococcus aureus* – 16,4%, *Moraxella catarrhalis* – 9,6%, *Enterobacter aerogenes* – 1,5%, *Klebsiella pneumoniae* – 6,0%, *Candida albicans* – 20,1%.

Через 3 тижні після щеплення частота виділення ТМФ знижувалася з 26,6% до 18,3% (p_φ<0,05). Рідше висівались *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* та *Staphylococcus aureus*.

Загальна кількість мікроорганізмів у секреті ротоглотки хворих на ХЗЗ ВДШ до та в різні строки після введення вакцини проти грипу суттєво не відрізнялась від такої в донорів (табл. 6).

Водночас відносний вміст ТМФ у складі всіх мікроорганізмів у СР хворих на ХЗЗ ВДШ до вакцинації в середньому був вищим, ніж у донорів, хоча достовірної різниці між ними не було (табл. 7). Через 3 тижні спостереження відносний вміст ТМФ по відношенню до такого у хворих до вакцинації в СР достовірно зменшувався та залишався суттєво нижчим і через 12 тижнів після щеплення (табл. 7), тобто розмноження бактеріальних патогенів у СР не відбувалось.

Таблиця 6

Вміст мікроорганізмів у секреті ротоглотки хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів до та в різні строки після введення вакцини проти грипу

Статистичні показники	Вміст мікроорганізмів, Іг КУО/мл			
	хворі на ХЗЗ ВДШ			донори
	строки відносно вакцинації			
	до	через 3 тижні	через 12 тижнів	
М	47,15	47,87	48,76	45,04
Me	48,46	48,36	47,35	48,05
Q25-Q75	38,03-55,15	38,86-57,39	40,00-58,65	35,92-54,11
n	28	17	27	31

Отримані дані свідчать про те, що вакцинація хворих на ХЗЗ ВДШ проти грипу суттєво корегує місцеві мікроекологічні порушення з

наближенням значень середнього вмісту ТМФ у СР до таких у практично здорових осіб контрольної групи.

Таблиця 7

Відносний вміст транзиторної мікрофлори в секреті ротоглотки хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів до та в різні строки після введення вакцини проти грипу

Статистичні показники	Вміст транзиторної мікрофлори, %			
	хворі на ХЗЗ ВДШ			донори
	строки відносно вакцинації			
	до	через 3 тижні	через 12 тижнів	
М	21,30	11,69	15,10	16,16
Me	24,15	15,90	16,27	14,00
Q25-Q75	12,40-32,16	0-19,25	9,79-19,00	8,35-27,96
n	28	17	27	31
Достовірність відмінностей, p_{21}		$p_{21} < 0,01$	$p_{31} < 0,05$	

Відомо, що захворювання на грип може ускладнюватись вторинними бактеріальними інфекціями, причиною виникнення яких є як зовнішні збудники, так і зміни в структурі мікробіому ВДШ та відсутність стабільних взаємовідносин між ним та організмом хазяїна [9]. Унаслідок сучасної не задоволеної потреби в альтернативних консервативних методах лікування хворих з респіраторними захворюваннями

зусилля спрямовуються на профілактичні стратегії, зокрема неспецифічну імуностимуляцію або імуномодуляцію, яка також рекомендована і при ряді хронічних захворювань ВДШ [11]. Літературні дані останніх років свідчать про здатність щеплення проти грипу в ряді випадків проявляти неспецифічний ефект та зменшувати кількість вторинних бактеріальних інфекцій після перенесеного захворювання [14], що й зумовило

проведення нами дослідження стану показників локального імунітету та структури мікробіоти СР у хворих на ХЗЗ ВДШ як до, так і після введення їм інактивованої протигрипозної вакцини.

Одержані результати підтверджують, що вакцинація супроводжується суттєвим зменшенням вмісту ТМФ у змішаній слині хворих, що вказує на зниження ризику виникнення в таких пацієнтів бактеріальної інфекції або загострень існуючого хронічного інфекційно-запального захворювання. Зокрема, незмінний вміст ПЯЛ у СР хворих, найімовірніше, пов'язаний з відсутністю активізації в слизовій оболонці ВДШ явищ запального характеру після проведеного щеплення. На активну роль у цьому чинників локального імунітету пацієнтів вказували також характерне для вакцинального процесу тимчасове збільшення вмісту в секреті ротоглотки ІК та стале зростання кількості лімфоцитів. Імунокорегуюча дія щеплення проявилась у стимуляції продукції sIgA в пацієнтів, що мали знижений вміст цього імуноглобуліну до вакцинації. Водночас у вакцинованих осіб не виявлено зрушень з боку вродженого протівірусного імунітету, про що свідчила відсутність протягом строку спостереження стимуляції пригніченої у хворих на ХЗЗ ВДШ продукції IFN- α . Таким чином, парентеральне введення інактивованої спліт-вакцини проти грипу в найближчі терміни після щеплення стимулює в пацієнтів з ХЗЗ ВДШ ряд важливих чинників протиінфекційного захисту слизових оболонок ВДШ, що супроводжується змінами в складі мікробіоти СР, який наближається до нормального, і завдяки чому зростає захищеність

таких хворих, зменшується ризик загострень основного захворювання та респіраторних інфекцій бактеріальної та вірусної природи.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів спостерігається зниження вмісту інтерферону- α в секреті ротоглотки, рівень якого не зазнає змін після парентерального введення хворим протигрипозної вакцини.

2. Одноразова вакцинація проти грипу А і В супроводжується нормалізацією знижених показників локального гуморального імунітету, зокрема концентрації секреторного IgA та імунних комплексів, збільшує вихід лімфоцитів до секрету ротоглотки.

3. Парентеральне введення протигрипозної спліт-вакцини хворим на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів у найближчі до вакцинації терміни викликає в них істотне зменшення представництва транзиторної мікрофлори в секреті ротоглотки, не впливаючи на загальний рівень бактеріального обсіменіння.

4. Отримані дані дозволяють рекомендувати щеплення проти вірусу грипу в період до 3-х місяців до початку масових інфікувань як ефективний засіб стимуляції захисних реакцій локального імунітету слизових оболонок рото- та носоглотки у хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: Мед-информ, 2018. 579.
2. Гриневич Ю. А., Алферов А. Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. *Лаб. дело*. 1981. № 8. С. 493-496.
3. Дослідження ротоглоткового секрету у хворих на хронічні запальні та алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів: метод. рекомендації / Д. І. Заболотний та ін. АМНУ, МОЗ України, УЦ НМІ та ПЛР, 2008. 34 с.
4. Определитель бактерий Берджи. Т1. / под ред. Д. Хоулта и др. Москва: Мир, 1997. 430 с.
5. Acosta P. L., Byrne A. B., Hijano D. R., Talarico L. B. Innate immune responses against human RNA viruses. *Journal of Immunology Research*. 2020. 2020 – Article ID 1372494.27p.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1372494>
6. De Benedictis F. M., Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ*. 2018. Vol. 362, No. 12. P. k2698.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2698>
7. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017. Vol. 17, No. 11. P. 1133-1161.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
8. Goetzel R. Z., Hawkins K., Ozminkowski R. J., Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med*. 2003. Vol. 45, No. 1. P. 5-14.
DOI: <https://doi.org/10.1097/00043764-200301000-00007>

9. Hakansson A. P., Orihuela C. J., Bogaert D. Bacterial-Host Interactions: Physiology and Pathophysiology of Respiratory Infection. *Physiol Rev*. 2018. Vol. 98, No. 2. P. 781-811.

DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2016>

10. IgA Responses Following Recurrent Influenza Virus Vaccination / R. B. Abreu et al. *Front Immunol*. 2020. No. 11. P. 902.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00902>

11. Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children / W. Feleszko et al. *Clinical Otolaryngology*. 2019. Vol. 44, No. 4. P. 502-510.

DOI: <https://doi.org/10.1111/coa.13335>

12. Oral Diagnostic Methods for the Detection of Periodontal Disease / L. L. Ramenzoni et al.

Diagnostics (Basel). 2021, Vol. 11, No. 3. P. 571.
DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030571>

13. Quantitation of the cellular content of saliva and buccal swab samples / C. Theda et al. *Sci Rep*. 2018. Vol. 8. P. 6944.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25311-0>

14. Smith A. M., Huber V. C. The Unexpected Impact of Vaccines on Secondary Bacterial Infections Following Influenza. *Viral Immunol*. 2018. Vol. 31, No. 2. P. 159-173.

DOI: <https://doi.org/10.1089/vim.2017.0138>

15. Wang T. T., Bournazos S., Ravetch J. V. Immunological responses to influenza vaccination: lessons for improving vaccine efficacy. *Curr Opin Immunol*. 2018. Vol. 53. P. 124-129.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.04.026>

REFERENCES

1. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kyiv: Medinform. 2018. p. 579. Russian.

2. Grinevich YuA, Alferov AN. [Determination of immune complexes in the blood of cancer patients]. *Lab. delo*, 1981;(8):493-6. Russian.

3. Zabolotny DI, et al. [Study of oropharyngeal secretion in patients with chronic inflammatory and allergic diseases of the upper respiratory tract: guidelines]. Kyiv: AMNU, MOZ Ukraïni, UTS NMI ta PLR; 2008. Ukrainian.

4. Hoult J, Krieg N, Snit P, editors. [Bergey's Keys to Bacteria. Volume one]. Moskva: Mir; 1997. p. 430. Russian.

5. Acosta PL, Byrne AB, Hijano DR, Talarico LB. Innate immune responses against human RNA viruses. *Journal of Immunology Research* [Internet]. 2020;2020(Article ID 1372494):27.

doi: <https://doi.org/10.1155/2020/1372494>

6. De Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ* [Internet]. 2018;12;362:k2698.

doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2698>

7. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133-61. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)

8. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S.

employers in 1999. *J Occup Environ Med*. 2003;45(1):5-14. doi: <https://doi.org/10.1097/00043764-200301000-00007>

9. Hakansson AP, Orihuela CJ, Bogaert D. Bacterial-Host Interactions: Physiology and Pathophysiology of Respiratory Infection. *Physiol Rev*. 2018;98(2):781-811. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2016>

10. Abreu RB, Clutter EF, Attari S, Sautto GA, Ross TM. IgA Responses Following Recurrent Influenza Virus Vaccination. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11:902. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00902>

11. Feleszko W, Marengo R, Vieira AS, Ratajczak K, Butrón JLM. Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clinical Otolaryngology*. 2019;44(4):502-10. doi: <https://doi.org/10.1111/coa.13335>

12. Ramenzoni LL, Lehner MP, Kaufmann ME, Wiedemeier D, Attin T, Schmidlin PR. Oral Diagnostic Methods for the Detection of Periodontal Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):571.

doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030571>

13. Theda C, Hwang SH, Czajko A, Loke YJ, Leong P, Craig JM. Quantitation of the cellular content of saliva and buccal swab samples. *Sci Rep*. 2018;8:6944. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25311-0>

14. Smith AM, Huber VC. The Unexpected Impact of Vaccines on Secondary Bacterial Infections Following Influenza. *Viral Immunol*. 2018;31(2):159-73. doi: <https://doi.org/10.1089/vim.2017.0138>

15. Wang TT, Bournazos S, Ravetch JV. Immunological responses to influenza vaccination: lessons for improving vaccine efficacy. *Curr Opin Immunol*. 2018;53:124-129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.04.026>

Стаття надійшла до редакції
11.08.2021

