

ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИМУНОФАНА НА АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭКССУДАТИВНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ

**Кологривова Е.Н., Плешко Р.И., Щербик Н.В., Староха А.В.,
Чичинскас Э.**

*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Томск, Россия*

Резюме. Экссудативный средний отит в детском возрасте чаще всего формируется на фоне хронического воспаления в носоглотке, непосредственными участниками которого являются клетки фагоцитарного ряда. В работе представлены результаты оценки клинической и иммунологической эффективности интраназального использования препарата Имунофан в комплексной терапии экссудативного среднего отита. Проводилось динамическое наблюдение (до лечения, через 1 и 3 месяца после лечения) за состоянием таких параметров, как количественное содержание нейтрофилов и моноцитов в периферической крови и на мазках-отпечатках со слизистой носа, активность миелопероксидазы в циркулирующих нейтрофилах и содержание интерлейкина IL-8 и IL-18 в назальном смыве. Клинический статус оценивался с помощью балльной системы, субъективно отражающей состояние носоглотки и слуховой функции. Обследованы 43 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет с экссудативным средним отитом, развившимся на фоне хронического аденоидита. Пациенты первой группы (22 ребенка) были пролечены с использованием только традиционных подходов (базисная терапия). Пациенты второй группы (21 ребенок) дополнительно к базисной терапии получали препарат Имунофан. Группу контроля составили 16 относительно здоровых детей. До начала лечения у детей с экссудативным средним отитом отмечалось, в сравнении со здоровыми, повышение относительного содержания моноцитов в крови, снижение активности миелопероксидазы и концентрации IL-8 и IL-18 в назальном смыве. Различия по выраженности клинических симптомов между группами больных отсутствовали. Базисная терапия не сопровождалась положительной динамикой в клинической картине заболевания. В крови сохранялся относительный моноцитоз и сниженная активность нейтрофильной миелопероксидазы; концентрация IL-8 и IL-18 в назальных смывах оставалась низкой. При интраназальном использовании Имунофана к третьему месяцу от начала лечения происходило восстановление численности циркулирующих моноцитов, отмечалось повышение активности миелопероксидазы в нейтрофилах и концентрации IL-8 и IL-18 в назальных смывах. Нормализация параметров, характеризующих систему фагоцитов, ассоциировалась, согласно балльной оценке, с клинической ремиссией заболевания. Наличие связи клинических данных с результатами, полученными в ходе лабораторного исследования, позволяет говорить о положительном действии препарата Имунофан в качестве средства, повышающего эффективность традиционной базисной терапии экссудативного среднего отита у детей.

Ключевые слова: интраназальная иммунотерапия, экссудативный средний отит, детский возраст, фагоциты, миелопероксидаза, цитокины

Адрес для переписки:

*Кологривова Елена Николаевна
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2.
Тел.: 8 (913) 876-80-69.
E-mail: enkologrivova@mail.ru*

Address for correspondence:

*Kologrivova Elena N.
Siberian State Medical University
634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky Tract, 2.
Phone: 7 (913) 876-80-69.
E-mail: enkologrivova@mail.ru*

Образец цитирования:

*Е.Н. Кологривова, Р.И. Плешко, Н.В. Щербик,
А.В. Староха, Э. Чичинскас «Влияние интраназального
применения Имунофана на активность фагоцитов при
комплексной терапии экссудативного среднего отита
у детей» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22,
№ 4. С. 741-750. doi: 10.15789/1563-0625-EOI-1720
© Кологривова Е.Н. и соавт., 2020*

For citation:

*E.N. Kologrivova, R.I. Pleshko, N.V. Scherbik, A.V. Starokha,
E. Chichinskas "Effects of intranasal Imunofan administration
upon phagocytic activity in treatment of exudative otitis media
in children", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 4, pp. 741-750.
doi: 10.15789/1563-0625-EOI-1720
DOI: 10.15789/1563-0625-EOI-1720*

EFFECTS OF INTRANASAL IMUNOFAN ADMINISTRATION UPON PHAGOCYTOTIC ACTIVITY IN TREATMENT OF EXUDATIVE OTITIS MEDIA IN CHILDREN

Kologrivova E.N., Pleshko R.I., Scherbik N.V., Starokha A.V., Chichinskas E.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. Exudative otitis media in childhood is most often associated with chronic inflammation in the nasopharyngeal area, with immediate participation of phagocytic cells. Our paper presents the data on evaluation of clinical and immunological efficacy of intranasal Imunofan use included into complex therapy of exudative otitis media. Dynamic observation (before treatment, 1 and 3 months after treatment) of these parameters included regular evaluation of the neutrophil and monocyte amounts in peripheral blood and in smear imprints from nasal mucosa, determination of myeloperoxidase activity in circulating neutrophils, and the content of interleukin IL-8 and IL-18 in the nasal washouts. The clinical status was assessed using a scoring system, which subjectively reflected the state of the nasopharynx and auditory function. Forty-three children aged from 3 to 7 years with exudative otitis media associated with chronic adenoiditis were examined. Patients of the first group (22 children) were treated using only conventional approaches (basic therapy). The patients from the second group (21 children) received Imunofan in addition to the basic therapy. The control group consisted of 16 relatively healthy children. Before treatment of the children with exudative otitis media, an increase in the relative content of monocytes in their blood, a decreased activity of myeloperoxidase and lower concentration of IL-8 and IL-18 in the nasal wash was observed in comparison with healthy controls. No differences in severity of clinical symptoms were revealed between the groups of patients. Baseline therapy was not accompanied by positive dynamics in the clinical pattern of the disease. Relative monocytosis and reduced activity of neutrophilic myeloperoxidase persisted in peripheral blood; the concentration of IL-8 and IL-18 in the nasal washings remained low. Following intranasal use of Imunofan, the number of circulating monocytes was restored by the third month from the start of treatment, there was an increased activity of myeloperoxidase registered in blood neutrophils, as well as higher IL-8 and IL-18 concentrations in the nasal washings. Normalization of the phagocytosis-related parameters, according to this scoring, was associated with clinical remission of the disease. The revealed relationships between clinical data and the results obtained in the course of laboratory research suggest a positive effect of Imunofan as an agent that may enhance effectiveness of conventional basic therapy of otitis media in children.

Keywords: intranasal immunotherapy, exudative otitis media, childhood, phagocytes, myeloperoxidase, cytokines

Введение

Экссудативный средний отит (ЭСО) – воспалительное заболевание, характеризующееся накоплением экссудата различного характера в полости среднего уха. ЭСО считается основной причиной снижения слуха у детей в возрасте от 2 до 7 лет на территории Российской Федерации [1]. Развитию ЭСО обычно предшествуют воспалительные процессы в носоглотке. Носоглоточная миндалина, будучи иммунокомпетентным органом, при неэффективном воспалении может стать очагом инфекции с последующим формированием хронического аденоидита (ХА). Распространению хронического воспаления на территорию полости среднего уха способствует анатомическая близость глоточной миндалины и евстахиевых труб и ослабление врожденных и

адаптивных механизмов иммунной защиты [11, 17]. При инфекционно-воспалительных процессах ЛОР-органов иммунодефицитные состояния возникают, прежде всего, на местном уровне [13], следовательно, наиболее целесообразной при таких ситуациях является локальная иммунорекция в очаге воспаления.

В качестве иммуномодулятора нами был использован препарат Имунофан. Показано, что эффект Имунофана в комплексном лечении острых и хронических воспалительных заболеваний связан с влиянием на различные звенья иммунной системы, в том числе и на компоненты врожденного иммунитета (НК-клетки, интерферогенез, продукцию провоспалительных цитокинов) [4, 5, 6, 7]. Имеющиеся клинические и экспериментальные данные указывают на то, что

препарат эффективен в низких дозах, для него характерна высокая биодоступность. Препарат разрешен для местного использования, легко всасывается на уровне эпителия слизистой оболочки, выпускается в виде интраназального спрея, что теоретически допускает его воздействие через полость носа и носоглотку на слуховые трубы и барабанную полость.

Одним из важнейших компонентов и индикаторов любого воспалительного процесса являются клетки фагоцитарного ряда – нейтрофилы и макрофаги [14]. Нейтрофилы одними из первых начинают формировать зону воспаления, макрофаги поддерживают и завершают, переводя в фазу репарации [8]. От активности фагоцитирующих клеток во многом зависит исход воспаления, в том числе вероятность его хронизации и генерализации.

Целью настоящей работы была оценка эффективности лечения экссудативного среднего отита у детей с хроническим аденоидитом при местном использовании в комплексной терапии препарата Иммунофан и исследование его влияния на фагоцитарное звено системы иммунитета.

Материалы и методы

В работе представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 59 детей (24 девочки и 35 мальчиков) в возрасте от 3 до 7 лет (средний возраст: $4,9 \pm 1,3$), в том числе 16 относительно здоровых детей, составивших группу контроля. 43 пациентам был выставлен клинический диагноз «хронический аденоидит, ассоциированный с экссудативным средним отитом». Обследование и лечение всех участников исследования выполнялось на базе кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России после получения положительного заключения локального этического комитета. Критерием включения в исследование было наличие гипертрофии носоглоточной миндалины 2-3 степеней, отсутствие отягощенного аллергологического анамнеза, отсутствие острых заболеваний ушей и верхних дыхательных путей, а также наличие информированного согласия родителей.

Все пациенты путем рандомизации были разделены на две клинические группы в зависимости от вида консервативной терапии. Первую группу составили 22 ребенка (средний возраст $4,5 \pm 1,3$ лет), лечение которых проводилось с использованием только традиционного подхода (базисная терапия). Консервативное базисное лечение включало использование антигистаминных, муколитических, сосудосуживающих средств, механотерапию (продувание слуховых труб по Политцеру, пневмомассаж барабанных перепонок),

лазерную терапию в полость носа и эндауральный электрофонофорез с 3% раствором калия йодида. Вторая группа (базисная терапия + Иммунофан) включала 21 ребенка (средний возраст $4,8 \pm 1,4$ лет), которые дополнительно к базисной терапии получали Иммунофан, согласно разработанной нами схеме: интраназальный спрей вводился 7 дней по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа два раза в день, затем по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в день (перед сном) в течение 14 дней и далее снова по 1 дозе (50 мкг) 2 раза в день ежедневно в течение 7 дней (патент на изобретение № 2550966-2015).

Материалами исследования служили мазок периферической крови, взятой утром натощак из пальца, мазок-отпечаток со слизистой носа и назальный смыв. Взятие материалов и их исследование у больных детей проводилось трижды: при первичном обращении, через 1 и 3 месяца от начала лечения.

Мазки периферической крови готовились по стандартной методике и в дальнейшем использовались для подсчета лейкограммы и оценки активности миелопероксидазы (МП) в нейтрофилах.

Мазок-отпечаток со слизистой носа использовался для оценки клеточного состава ринограммы. В каждый носовой ход вводили ватный тупфер, поворачивая его несколько раз вокруг своей оси и касаясь стенок носовых ходов, после чего оставляли на 5-10 с. Далее после извлечения из ноздри вращательными движениями тупфером без надавливания проводили по обезжиренным предметным стеклам. Полученные мазки высушивали на воздухе, фиксировали в 70% этаноле 10-15 мин и окрашивали в течение 15 мин по методу Романовского–Гимзы. Подсчитывали процентное содержание эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов.

Назальный смыв использовали для определения концентрации цитокинов, оказывающих существенное влияние на клетки фагоцитарного ряда: интерлейкина IL-8 и IL-18. Для получения смыва ватный тупфер, используемый для приготовления мазков-отпечатков со слизистой носа, помещали в пробирку с 2,0 мл физиологического раствора на 30 мин, затем после извлечения тупфера содержимое пробирки центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин. Надосадочную жидкость хранили при температуре -72°C . Определение концентрации IL-8 и IL-18 проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «IL-8-ИФА-Бест» и «IL-18-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия). Оптическую плотность измеряли на автоматическом иммуноферментном анализаторе.

ре (АИФР-01, ЗАО «ПИКОН», Россия). После измерения величины оптической плотности на основании калибровочного графика определяли концентрацию цитокинов в анализируемых образцах.

Активность миелопероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах оценивали на мазках крови, окрашенных по методу Грэхема–Кнолля. Результаты учитывали полуколичественным методом с использованием принципа Астальди и представляли в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК) по L.S. Karlow (1955) [9].

Во время проведения клинического осмотра родителям предлагалось заполнить анкету, отражающую субъективную оценку общего состояния ребенка. Анкета состояла из 10 вопросов, разбитых на две группы: первые 5 вопросов включали оценку выраженности симптомов со стороны носоглотки (затруднение носового дыхания, храп во сне, кашель, выделения из носа, гнусавость), следующие 5 – оценку состояния слуховой функции (снижение слуха, шум в ушах, неправильное выговаривание слов, дискомфорт в ушах, нарушение речи). Каждый из вопросов сопровождался пятью вариантами прогрессивных ответов, перечисленных в порядке нарастания выраженности симптома и оцененных в балльной системе: 1 балл – отсутствие симптома, 2 балла – симптом слабо выражен, 3 балла – симптом средне выражен, 4 балла – симптом выражен выше среднего, 5 баллов – симптом сильно выражен. Минимальная величина общего количества баллов – 10, что соответствует состоянию относительного здоровья; максимальный размер общего балла – 50, что соответствует выраженным нарушениям.

Для проведения статистической обработки фактического материала использовали пакет SPSS Statistica (версия 17.0 для Windows). Проводилась проверка на нормальность распределения количественных показателей с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для оценки значимости различий между группами применялись непараметрические критерии: дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса для оценки внутригрупповых различий и критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони для проведения попарного внутригруппового сравнения. Для оценки различия между двумя независимыми выборками применялся критерий Манна–Уитни. Оценка динамики исследуемых параметров проводилась с помощью критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

Основной задачей нашего исследования была оценка динамики состояния фагоцитарного зве-

на иммунной системы при использовании Имунофана в комплексной терапии ЭСО. До начала лечения относительное содержание моноцитов в крови больных детей превышало показатель здоровых в среднем на 75%. На фоне применения Имунофана в динамике наблюдения регистрировалось постепенное увеличение содержания сегментоядерных нейтрофилов и уменьшение числа моноцитов, достигшего нормальных значений к третьему месяцу от начала лечения (табл. 1). В группе с базисной терапией относительный моноцитоз сохранялся в течение всего периода наблюдения.

Значимых различий в клеточном составе мазков-отпечатков со слизистой носа у больных до начала лечения и у здоровых детей выявлено не было (табл. 2). Применение Имунофана приводило к уменьшению на слизистой оболочке носа числа лимфоцитов и повышению содержания нейтрофилов, в то время как проведение базисного лечения не сопровождалось значимыми изменениями в течение всего периода наблюдения.

На фоне применения Имунофана происходило восстановление активности миелопероксидазы в нейтрофилах крови до значений, соответствующих здоровым детям, тогда как в группе базисной терапии активность миелопероксидазы в нейтрофилах оставалась пониженной на всех этапах наблюдения (табл. 3).

Содержание IL-8 и IL-18 в назальном смыве больных детей до начала лечения было почти в два раза ниже, чем в группе здоровых (табл. 4, 5).

На фоне применения Имунофана происходило увеличение концентрации IL-8 и IL-18 с достижением значений, соответствующих здоровым, тогда как в группе, получающей базисную терапию, концентрация этих цитокинов оставалась низкой в течение всего периода наблюдения.

Анализ данных анкетирования показал, что в ходе всего периода наблюдения у детей с ЭСО суммарный балл, отображавший субъективную степень выраженности симптомов со стороны носоглотки и слуховой функции, более чем в два раза превышал аналогичный показатель у здоровых детей, что соответствовало явной симптоматике заболевания (табл. 6).

До лечения различия по выраженности симптомов между исследуемыми клиническими группами отсутствовали. В ходе всего периода наблюдения в группе, получавшей базисную терапию, статистически значимых изменений со стороны выраженности симптомов выявлено не было. В группе детей, пролеченных с использованием Имунофана, уже к первому месяцу наблюдения выявлены значимые отличия: на фоне применения иммуномодулятора общий балл был значительно ниже, чем при базисной терапии ($p < 0,05$). Данное различие сохранялось и к тре-

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ, %, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. DYNAMICS OF LEUKOCYTE BLOOD COUNTS IN CHILDREN WITH EXUDATIVE OTITIS MEDIA, %, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Indicator	Здоровые Healthy n = 16	Базисная терапия Basic therapy n = 22			Базисная терапия + Иммунофан Basic therapy + Immunofan n = 21		
		До лечения Before treatment	Через 1 месяц In 1 month	Через 3 месяца In 3 months	До лечения Before treatment	Через 1 месяц In 1 month	Через 3 месяца In 3 months
Палочкоядерные нейтрофилы Band neutrophils	2 (1-3)	2 (0-4)	3 (1-4)	3 (2-4)	2 (1-3)	3 (2-4)	1** (1-3)
Сегментоядерные нейтрофилы Segmented neutrophils	50 (43-57)	44 (33-55)	44 (36-52)	43 (32-48)	34* (25-41)	40 (34-51)	45# (36-57)
Эозинофилы Eosinophils	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (1-2)	1 (0-3)	1 (0-3)
Базофилы Basophils	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Моноциты Monocytes	7 (5-9)	10* (7-13)	10* (7-15)	10* (9-13)	15* (9-17)	12* (7-13)	8# (6-11)
Лимфоциты Lymphocytes	41 (32-46)	42 (32-48)	41 (32-50)	45 (30-52)	49 (32-54)	44 (37-50)	42 (32-52)

Примечание. Статистически значимое различие по сравнению с: * – контролем, ** – базисным лечением, # – показателем до лечения, p < 0,05.

Note. Statistically significant difference compared to: *, control; **, basic treatment; #, pre-treatment index; p < 0.05.

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОГРАММЫ МАЗКОВ-ОТПЕЧАТКОВ СО СЛИЗИСТОЙ НОСА У ДЕТЕЙ С ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ, %, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. DYNAMICS OF CYTOGRAM INDICATORS OF SMEAR PRINTS FROM THE NASAL MUCOSA IN CHILDREN WITH EXUDATIVE OTITIS MEDIA, %, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Indicator	Здоровые Healthy n = 16	Базисная терапия Basic therapy n = 22			Базисная терапия + Иммунофан Basic therapy + Immunofan n = 21		
		До лечения Before treatment	Через 1 месяц In 1 month	Через 3 месяца In 3 months	До лечения Before treatment	Через 1 месяц In 1 month	Через 3 месяца In 3 months
Нейтрофилы Neutrophils	62 (42-81)	81 (41-93)	64 (36-81)	75 (40-95)	75 (50-94)	87* ** (72-96)	96* ** (95-100)
Эозинофилы Eosinophils	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Макрофаги Macrophages	1 (0-2)	2 (0-4)	3 (0-4)	0 (0-1)	1 (0-4)	0 (0-2)	1 (0-1)
Лимфоциты Lymphocytes	38 (19-56)	15 (2-55)	28 (13-47)	23 (5-35)	20 (2-46)	13* (3-20)	4* ** (0-5)

Примечание. Статистически значимое различие по сравнению с: * – контролем, ** – базисным лечением, p < 0,05.

Note. Statistically significant difference compared to: *, control; **, baseline treatment; p < 0.05.

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ, СРЕДНИЙ ЦИТОХИМИЧЕСКИЙ КОЭФФИЦИЕНТ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 3. DYNAMICS OF NEUTROPHILIC MYELOPEROXIDASE ACTIVITY IN CHILDREN WITH EXUDATIVE OTITIS MEDIA, MEAN CYTOCHEMICAL COEFFICIENT, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группы Groups	Сроки наблюдения Terms of observation		
	До лечения Before treatment	Через 1 месяц In 1 month	Через 3 месяца In 3 months
Здоровые Healthy n = 16	2,78 (2,52-2,90)		
Базисная терапия Basic therapy n = 22	1,85* (1,31-2,28)	2,02* (1,34-2,21)	1,90* (1,42-2,03)
Базисная терапия + Имунофан Basic therapy + Imunofan n = 21	1,90* (1,54-2,15)	2,20* (1,97-2,50)	2,82**### (2,76-2,95)

Примечание. Статистически значимое различие по сравнению с: * – контролем, ** – базисным лечением, # – показателем до лечения, ### – 1-м месяцем, p < 0,05.

Note. Statistically significant difference compared to: *, control; **, baseline treatment; #, pre-treatment index; ##, 1st month; p < 0.05.

ТАБЛИЦА 4. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ IL-8 (пг/л) В НАЗАЛЬНОМ СМЫВЕ У ДЕТЕЙ С ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 4. DYNAMICS OF THE CONCENTRATION OF IL-8 (pg/l) IN NASAL WASH IN CHILDREN WITH EXUDATIVE OTITIS MEDIA, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группы Groups	Сроки наблюдения Terms of observation		
	До лечения Before treatment	Через 1 месяц In 1 month	Через 3 месяца In 3 months
Здоровые Healthy n = 16	422,50 (399,50-497,50)		
Базисная терапия Basic therapy n = 22	268,45* (194,24-361,69)	192,33* (146,67-251,32)	245,62* (187,58-379,77)
Базисная терапия + Имунофан Basic therapy + Imunofan n = 21	187,58* (106,71-289,38)	268,45*** (238,00-437,00)	393,09** (218,98-521,53)

Примечание. Статистически значимое различие по сравнению с: * – контролем, ** – базисным лечением, # – показателем до лечения, p < 0,05.

Note. Statistically significant difference compared to: *, control; **, basic treatment; #, pre-treatment index; p < 0.05.

тремя месяцами наблюдения: 23 балла в группе с базисной терапией и 13 – в группе с Имунофаном (p < 0,05), что соответствовало формированию клинической ремиссии (табл. 6).

Обсуждение

В настоящее время наиболее эффективным и распространенным подходом к лечению ЭСО, формирующегося у детей на фоне ХА, считается хирургическое удаление аденоидов [1, 20].

Аденотомия, вследствие нарушения важной защитной функции глоточной миндалины, может приводить к таким негативным последствиям, как понижение сопротивляемости к различным возбудителям респираторных заболеваний и возникновение других патологий верхних дыхательных путей [20]. Кроме того, хирургическое вмешательство имеет широкий спектр противопоказаний, что обуславливает задержку лечения и, как следствие, усугубляет патологические из-

ТАБЛИЦА 5. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ IL-18 (пг/л) В НАЗАЛЬНОМ СМЫВЕ У ДЕТЕЙ С ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 5. DYNAMICS OF THE CONCENTRATION OF IL-18 (pg/l) IN NASAL WASHOUT IN CHILDREN WITH EXUDATIVE OTITIS MEDIA, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Группы Groups	Сроки наблюдения Terms of observation		
	До лечения Before treatment	Через 1 месяц In 1 month	Через 3 месяца In 3 months
Здоровые Healthy n = 16	95,50 (85,00-222,50)		
Базисная терапия Basic therapy n = 22	74,39* (53,00-100,30)	47,89* (37,70-78,47)	72,35* (47,89-115,16)
Базисная терапия + Иммунофан Basic therapy + Immunofan n = 21	55,03* (28,53-77,45)	44,83* (36,64-64,20)	77,45 (28,53-130,45)

Примечание. * – статистически значимое различие по сравнению с контролем, p < 0,05.

Note. *, statistically significant difference compared with the control, p < 0.05.

ТАБЛИЦА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ, БАЛЛЫ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 6. RESULTS OF THE SURVEY OF CHILDREN WITH EXUDATIVE OTITIS MEDIA, POINTS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатель Indicator	Здоровые Healthy n = 16	Базисная терапия Basic therapy n = 22			Базисная терапия + Иммунофан Basic therapy + Immunofan n = 21		
		До лечения Before treatment	Через 1 месяц In 1 month	Через 3 месяца In 3 months	До лечения Before treatment	Через 1 месяц In 1 month	Через 3 месяца In 3 months
Суммарный балл по симптомам со стороны носоглотки Total score for nasopharyngeal symptoms	5	15* (12-17)	13* (12-17)	14* (12-16)	15* (12-18)	9*** (7-10)	7*** (6-10)
Суммарный балл по оценке слуховой функции Total auditory score	5	13* (10-15)	11* (9-12)	12* (9-15)	11* (9-13)	7*** (6-8)	6*** (5-6)
Общий балл Overall score	10	27* (23-30)	25* (19-28)	23* (20-29)	26* (23-30)	16*** (14-19)	13*** (11-16)

Примечание. См. примечание к таблице 3.

Note. As for Table 3.

менения в носоглотке и в полости среднего уха. Консервативная терапия, способствующая восстановлению локальных и системных иммунных реакций, является альтернативным подходом, способствующим сохранению естественных механизмов иммунной защиты.

Оценивая показатели, характеризующие фагоцитарное звено иммунной системы, мы отметили, что до начала лечения количество моноцитов у больных детей превышало нормальные значения. Аналогичные результаты были получены и в проведенных ранее исследованиях [16]. Моноци-

тоз обычно сопровождается хроническое воспаление [12] и отражает усиление миграции из костномозгового пула, обусловленное повышением продукции хемокинов в очаге воспаления [14]. Однако ускоренный выход клеток в циркуляцию может нарушить процессы их костномозговой дифференцировки. Иммуногистохимическое исследование биоптатов глоточных миндалин показало, что у детей с ЭСО увеличено содержание интрафолликулярных CD68-экспрессирующих клеток (клетки моноцитарного ряда), но вместе с этим уменьшено число клеток, соответствующих по размерам зрелым макрофагам, в том числе с признаками фагоцитарной активности [11].

При использовании Имунофана к 3-му месяцу от начала лечения происходила нормализация относительного содержания моноцитов в крови. Терапия с применением иммуномодулятора приводила также к увеличению содержания нейтрофилов в мазках-отпечатках со слизистой носа, что можно интерпретировать как еще один положительный эффект. Выход нейтрофилов на поверхность слизистых оболочек считается физиологическим процессом, обеспечивающим ее защитные свойства [18]. В ряде случаев в ходе воспалительных процессов трансэпителиальная миграция нейтрофилов нарушается, что сопровождается накоплением последних в тканевом инфильтрате очага воспаления. Такое накопление может приводить к усилению деструкции тканей за счет цитолитического действия ферментов и кислородных радикалов, высвобождающихся из гибнущих клеток. Таким образом, можно предположить, что Имунофан благоприятно влияет на миелопоэз и на трансэпителиальную миграцию нейтрофилов.

Оценка микробицидной способности нейтрофилов нами проводилась на основании анализа активности МПО, значимо сниженной в обеих клинических группах до начала лечения. Согласно данным литературы, уменьшение активности МПО является отражением истощения функциональных резервов системы фагоцитов, обусловленным изменениями цитокинового баланса и продукции колониестимулирующих факторов [10]. Синтез МПО в нейтрофилах начинается на стадии миелобласта и полностью завершается на стадии промиелоцита, то есть накопление фермента происходит только в процессе дифференцировки, а поступающие в кровотоки клетки используют этот резерв при реализации своих функций [18]. В литературе встречаются данные о повышении концентрации IL-10 в крови детей с ЭСО, протекающем на фоне ХА [2, 19]. IL-10 – супрессорный цитокин, подавляющий активность моноцитов и макрофагов напрямую через соответствующий рецептор, и

опосредованно через угнетение синтеза IL-18 и колониестимулирующих факторов (GM-CSF и G-CSF) [3]. Последние отвечают за стимуляцию роста и дифференцировку гранулоцитов, а также являются дополнительным сигналом для инициации синтеза МПО [21]. Это нашло подтверждение в наших исследованиях в виде резко сниженной активности МПО в нейтрофилах, что могло стать основой нарушения местного иммунитета слизистых оболочек.

В литературе мы не встретили сведений, свидетельствующих об уменьшении чувствительности фагоцитов к цитокинам в условиях хронического воспаления, однако выявленные нами особенности локальной продукции IL-8 и IL-18 могут указывать на наличие нарушений в других звеньях иммунитета, влияющих на созревание и функционирование этих клеток. По результатам настоящей работы у детей с ЭСО, ассоциированным с ХА, до лечения выявлено низкое содержание IL-8 в назальном смыве, что совпадает с наблюдениями других авторов [7]. IL-8 – один из важнейших хемокинов, привлекающих нейтрофилы в очаг воспаления. Недостаток локально продуцируемого цитокина может приводить к нарушению миграционных процессов в системе фагоцитов и усугублять иммунные нарушения. Кроме того, нами выявлено низкое содержание IL-18 в назальном смыве у детей с осложненным течением ХА. Одна из основных функций IL-18 – индукция секреции γ -интерферона, который регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток моноцитарного ряда.

В динамике наблюдения за детьми, получавшими Имунофан, происходило повышение концентрации продукции IL-8 и IL-18 в назальном смыве и уменьшение содержания циркулирующих в крови моноцитов до нормальных значений. Снижение концентрации этих цитокинов наблюдали и при использовании данного препарата для лечения ХА, не осложненного ЭСО [7]. С учетом широкого спектра функциональной активности IL-8 и IL-18, особенно в отношении системы врожденного иммунитета, можно предположить, что восстановление параметров, характеризующих работу фагоцитарного звена, связано с применением Имунофана.

Оценка данных, полученных в ходе анкетирования, выявила значимые изменения, свидетельствующие о клиническом улучшении только в группе детей, получающих в составе комплексной консервативной терапии иммуномодулирующий препарат, причем положительный клинический эффект при местном применении Имунофана отмечался уже к концу первого месяца от начала лечения.

Заключение

Интраназальное использование Имунофана в составе комплексной терапии экссудативного среднего отита способствует восстановлению численности циркулирующих моноцитов, повышению активности миелопероксидазы в нейтрофилах и концентрации IL-8 и IL-18 в назальных смывах. Нормализация параметров, характеризующих систему фагоцитов, ассоциируется с клинической ремиссией заболевания. Наличие связи клинических данных с результатами, полученными в ходе лабораторного исследования, позволяет говорить о положительном действии препарата Имунофан на состояние ринофарингеальной зоны и усилении на его фоне эффективности традиционной базисной терапии экссудативного среднего отита у детей.

ющих систему фагоцитов, ассоциируется с клинической ремиссией заболевания. Наличие связи клинических данных с результатами, полученными в ходе лабораторного исследования, позволяет говорить о положительном действии препарата Имунофан на состояние ринофарингеальной зоны и усилении на его фоне эффективности традиционной базисной терапии экссудативного среднего отита у детей.

Список литературы / References

1. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство / под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 736 с. [Diseases of the ear, throat, nose in childhood: national leadership / Ed. M.R. Bogomilsky, V.R. Chistyakova]. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 736 p.
2. Зорина В.Н., Климова И.И., Баженов Д.В., Зорина Р.М., Дружинина Ю.Г., Зорин Н.А. Особенности иммунного ответа при патологии глоточной миндалины // Иммунология, 2011. № 3. С. 163-165. [Zorina V.N., Klimova I.I., Bazhenov D.V., Zorina R.M., Druzhinina Yu.G., Zorin N.A. Features of the immune response in the pathology of the pharyngeal tonsil. *Immunologiya = Immunology*, 2011, no. 3, pp. 163-165. (In Russ.)]
3. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практическая онкология, 2003. Т. 4, № 3. С. 131-138. [Kadagidze Z.G. Cytokines. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*, 2003, Vol. 4, no. 3, pp. 131-138. (In Russ.)]
4. Караулов А.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях // Лечащий врач, 2000. № 5-6. С. 28-29. [Karaulov A.V. Clinical and immunological efficacy of immunofan for opportunistic infections. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2000, no. 5-6, pp. 28-29. (In Russ.)]
5. Караулов А.В., Сокуренок С.И. Имунофан: непосредственные и отдаленные результаты лечения больных хроническим бронхитом // Медикал Маркет, 2000. № 34. С. 21-24. [Karaulov A.V., Sokurenko S.I. Imunofan: immediate and long-term results of treatment of patients with chronic bronchitis. *Medikal Market = Medical Market*, 2000, no. 34, pp. 21-24. (In Russ.)]
6. Кузнецова Р.Н., Сысоев К.А., Лебедев В.В., Тутельян А.В., Тотолян А.А. Особенности изменений местного иммунитета у больных с хроническим аденоидитом и возможности их коррекции препаратом Имунофан // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 6. С. 551-562. [Kuznetsova R.N., Sysoev K.A., Lebedev V.V., Tutelyan A.V., Totolyan A.A. Features of changes in local immunity in patients with chronic adenoiditis and the possibility of their correction with Imunofan. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 6, pp. 551-562. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-6-551-562.
7. Кузнецова Р.Н., Сысоев К.А., Лебедев В.В., Тутельян А.В., Тотолян А.А. Цитокины в носоглоточных смывах больных с хроническим аденоидитом в ходе монотерапии имунофаном // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 2-3. С. 261-268. [Kuznetsova R.N., Sysoev K.A., Lebedev V.V., Tutelyan A.V., Totolyan A.A. Cytokines in nasopharyngeal washes of patients with chronic adenoiditis during monotherapy with immunofan. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 2-3, pp. 261-268. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2008-2-3-261-268.
8. Маянский Д.Н. Лекции по клинической иммунологии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 464 с. [Mayansky D.N. Lectures on clinical immunology: a guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 464 p.
9. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник. М.: Медицина, 1987. 368 с. [Menshikov V.V. Laboratory research methods in the clinic: a handbook]. Moscow: Medicine, 1987. 368 p.
10. Попов Н.Н., Огнивенко Е.В. Характер иммунных расстройств у лиц с ЛОР-патологией и способы их коррекции // Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия «Медицина», 2010. № 19 (898). С. 88-96. [Popov N.N., Ognivenko E.V. The nature of immune disorders in persons with ENT pathology and methods for their correction. *Vestnik KhNU im. V.N. Karazina. Seriya "Meditsina" = Bulletin of V. Karazin Kharkiv National University. Medicine Series*, 2010, no. 19 (898), pp. 88-96. (In Russ.)]
11. Плешко Р.И., Староха А.В., Щербик Н.В., Кологривова Е.Н., Юнусов Р.Ш., Климов А.В., Федорова О.В. Морфофункциональные предпосылки развития экссудативного среднего отита у детей с хроническим аденоидитом // Вестник оториноларингологии, 2014. № 4. С. 39-41. [Pleshko R.I., Starokha A.V., Shcherbik N.V., Kologrivova E.N., Iunusov R.Sh., Klimov A.V., Fedorova O.V. The morphofunctional prerequisites for the development of exudative otitis media in the children presenting with chronic adenoiditis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*, 2014, no. 4, pp. 39-41. (In Russ.)]
12. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жукова О.Б., Уразова О.И., Радзивил Т.Т., Кулагина И.В., Ковалева Н.П. Современные технологии лабораторной медицины: учебное пособие по клинической лабораторной диагностике для студентов медицинских вузов. Томск: Печатная мануфактура, 2008. 360 с. [Ryazantseva N.V.,

Novitsky V.V., Zhukova O.B., Urazova O.I., Radzivil T.T., Kulagina I.V., Kovaleva N.P. Modern technologies of laboratory medicine: Textbook]. Tomsk: Printed Manufactory, 2008. 360 p.

13. Саидов М.З., Джамалутдинов Ю.А., Асмаилова А.М., Нажфиутдинов И.И., Элькун Б.Б. Оценка клинической информативности взаимосвязей показателей системного и местного гуморального иммунитета у часто болеющих детей с патологией ЛОР-органов // Иммунология, 2007. Т. 28, № 3. С. 170-177. [Saidov M.Z., Jamalutdinov Yu.A., Asmailova A.M., Najfiutdinov I.I., Elkun B.B. Assessment of the clinical informativeness of the relationship of indicators of systemic and local humoral immunity in frequently ill children with ENT-organ pathology. *Immunologiya = Immunology*, 2007, Vol. 28, no. 3, pp. 170-177. (In Russ.)]

14. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000. 231 с. [Totolyan A.A., Freidlin I.S. Cells of the immune system]. St. Petersburg: Science, 2000. 231 p.

15. Щербик Н.В., Юнусов Р.Ш., Староха А.В., Плешко Р.И., Кологривова Е.Н., Литвак М.М., Чичинскас Э. Клинико-иммунологические проявления экссудативного среднего отита у детей на фоне иммунокоррекции // Омский научный вестник, 2014. Т. 134, № 2. С. 66-69. [Scherbik N.V., Yunusov R.Sh., Starokha A.V., Pleshko R.I., Kologrivova E.N., Litvak M.M., Chichinskask E. Clinical and immunological manifestations of otitis media with otitis media in children on the background of immunocorrection. *Omskiy nauchnyy vestnik = Omsk Scientific Bulletin*, 2014, Vol. 134, no. 2, pp. 66-69. (In Russ.)]

16. Юнусов Р.Ш., Плешко Р.И., Щербик Н.В., Кологривова Е.Н., Комарова С.В. Роль факторов врожденного иммунитета в развитии экссудативного среднего отита у детей с гипертрофией глоточной миндалины // Российский иммунологический журнал, 2013. Т. 7 (16), № 2-3. С. 269. [Yunusov R.Sh., Pleshko R.I., Scherbik N.V., Kologrivova E.N., Komarova S.V. The role of factors of innate immunity in the development of exudative otitis media in children with hypertrophy of the pharyngeal tonsil. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2013, Vol. 7 (16), no. 2-3, p. 269. (In Russ.)]

17. Lin K.M., Austin G.E. Functional activity of three distinct myeloperoxidase (MPO) promoters in human myeloid cells. *Leukemia*, 2002, Vol. 16, no. 6, pp. 1143-1153.

18. Persson C., Ulle L. Resolution of leucocyte-mediated mucosal diseases. A novel *in vivo* paradigm for drug development. *Br. J. Pharmacol.*, 2012, Vol. 165, no. 7, pp. 2100-2109.

19. Stol K., Diavatopoulos D.A., Graamans K., Engel A.M., Melchers J.G., Savelkoul F.J., Hays P., Warris M.D., Peter W.M. Inflammation in the middle ear of children with recurrent or chronic otitis media is associated with bacterial load. *Pediatr. Inf. Dis. J.*, 2012, Vol. 31, no. 11, pp. 1228-1134.

20. Türkoğlu Babakurban S., Aydın E. Adenoidectomy: current approaches and review of the literature. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.*, 2016, , no. 26 (3), pp. 181-190.

21. Wang W., Wang X., Ward A.C., Touw I.P., and Friedman A.D. C/EBPalpha and G-CSF receptor signals cooperate to induce the myeloperoxidase and neutrophil elastase genes. *Leukemia*, 2001, Vol. 15, no. 5, pp. 779-786.

Авторы:

Кологривова Е.Н. — д.м.н., профессор, профессор кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Плешко Р.И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Щербик Н.В. — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Староха А.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Чичинскас Э. — ординатор ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Authors:

Kologrivova E.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Pleshko R.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Scherbik N.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Starokha A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Otorhinolaryngology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Chichinskask E., Clinical Resident, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Поступила 05.02.2019

Отправлена на доработку 04.03.2019

Принята к печати 15.03.2019

Received 05.02.2019

Revision received 04.03.2019

Accepted 15.03.2019