

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ ИМУНОФАН

Кузнецова Р.Н.¹, Сысоев К.А.², Лебедев В.В.³,
Тутельян А.В.³, Тотолян Арег А.²

¹Детская городская поликлиника № 1, г. Астрахань

²Научно-методический центр МЗ РФ по молекулярной медицине на базе Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³Научно-производственное предприятие «Бионекс», Москва

Резюме. Проблема хронического аденоидита ввиду ее медицинской и социальной значимости многие годы находится в центре внимания оториноларингологов, педиатров, иммунологов. По данным разных исследователей, хронические аденоидиты у детей составляют 20-56% заболеваний верхних дыхательных путей. Хронический аденоидит характеризуется сравнительной устойчивостью к традиционной терапии, а в выраженных случаях малой обратимостью патологического процесса. Проведенные исследования показали, что у больных хроническим аденоидитом были выявлены признаки местной и общей иммунологической недостаточности, которые проявлялись в снижении концентрации IgE в сыворотке крови и местной секреции sIgA, а также недостаточным притоком IgG из сосудистого русла в очаг воспаления у пациентов с хроническим аденоидитом. Данные дефекты местного иммунитета были расценены как показание для назначения местной иммунотерапии. Динамика клинических симптомов и изменений в иммуноглобулиновом профиле показала, что клинический эффект терапии имунофаном зависел не только от исходных клинических проявлений заболевания, но и состояния местного иммунитета. Анализ исходных значений концентрации иммуноглобулинов в носоглоточных смывах больных в группах с разной клинической эффективностью показал, что терапевтический эффект имунофана был наиболее выражен у пациентов с исходно умеренно выраженной активностью воспалительного процесса, недостаточным притоком IgG из сосудистого русла, снижением местного синтеза sIgA в очаге воспаления. Набор таких клинических данных, как течение хронического аденоидита без гипертрофии глоточной миндалины, лабораторно подтвержденная местная иммунологическая недостаточность в виде снижения местной секреции sIgA и недостаточного притока IgG из кровотока на фоне умеренно выраженной активности воспалительного процесса, может быть использован в качестве показаний для назначения местной иммунотерапии препаратом имунофан больным с хроническим аденоидитом.

Ключевые слова: местный иммунитет, иммуноглобулины, хронический аденоидит, имунофан.

Kuznetsova R.N., Syssoev K.A., Lebedev V.V., Tutelian A.V., Totolian Areg A.

PATTERN OF LOCAL IMMUNE ALTERATIONS IN THE PATIENTS WITH CHRONIC ADENOIDITIS, AND AN OPPORTUNITY OF THEIR CORRECTION WITH IMUNOFAN

Адрес для переписки:

Кузнецова Раиса Николаевна
414041, г. Астрахань, ул. Нариманова, 26, кв. 25.
Тел.: (8512) 75-81-70,
Факс: (8512) 39-17-82.

Abstract. The issue of chronic adenoiditis, due to its medical and social significance, is in focus of attention for otolaryngologists, pediatricians, immunologists. According to various works, chronic adenoiditis in children comprise 20 to 56% of upper respiratory diseases. Chronic adenoiditis is characterized by relative

resistance to conventional therapy, and, in pronounced cases, by low reversibility of pathological events. The studies performed have shown that the patients with chronic adenoiditis show some features of local and general immune deficiency that were exhibited as decreased serum IgA concentration and local sIgA secretion, as well as insufficient income of IgG from vascular system to the area of inflammation in patients with chronic adenoiditis. These local immune deficiencies were considered to be an indication for local immunotherapy. Dynamics of clinical symptoms and changes in immunoglobulin profile has shown that clinical efficiency of Imunofan therapy was dependent not solely on the initial clinical features of disease, but on the local immunity state. Analysis of initial immunoglobulin concentrations in nasopharyngeal lavage from the patients showing differential clinical response have demonstrated that therapeutic effect of Imunofan was most pronounced in the patients with initially moderate activity of inflammatory process, deficient IgG income from vascular system, decreased local IgA synthesis in the inflammatory foci. Certain clinical features of chronic adenoiditis, i.e., clinical course without hypertrophy of pharyngeal tonsils, local immune deficiency (decreased local IgA secretion and deficient IgG income from blood), with a background of moderate inflammatory events, may be used as a rationale for administration of local immunotherapy with Imunofan to these patients. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 6, pp 551-562)

Введение

Проблема хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов — одна из самых актуальных в современной оториноларингологии и иммунологии. Патология миндалин рассматривается как комплексная медико-биологическая проблема. По данным современной литературы, до 67% часто болеющих детей имеют патологию ЛОР-органов [17]. Хронический аденоидит и гипертрофия глоточной миндалины являются наиболее частыми заболеваниями в детской оториноларингологии. По данным разных исследователей, хронические аденоидиты у детей составляют 20–56% заболеваний верхних дыхательных путей [6, 14, 16].

Хронический аденоидит характеризуется сравнительной устойчивостью к традиционной терапии, а в выраженных случаях малой обратимостью патологического процесса. Связь хронического аденоидита с поражением отдельных органов и систем крайне разнообразна, а число осложнений и сопряженных с ним заболеваний насчитывает несколько десятков [18]. В совокупности лимфоэпителиальные органы глотки, располагаясь на пересечении дыхательного и пищеварительного трактов, обеспечивают барьерную функцию слизистых оболочек, более известную в отечественной литературе под названием «местный иммунитет» [1]. Реакция мукозального иммунитета не ограничивается продукцией местных антител, которые, как правило, выходят на системный уровень [15]. По мнению некоторых исследователей, справедливо и обратное: иммунный ответ слизистых оболочек усиливается на фоне предварительной парентеральной иммунизации. Сывороточные антитела «профильтровываются» на мукозальную поверхность, принимая участие в элиминации антигенов. Процесс усиливается при воспалении благодаря повышению проницаемости микрососудов [3, 5].

Несмотря на большое количество работ, посвященных исследованию иммуноглобулинового профиля в сыворотке крови и секретах при воспалении лимфоидного кольца (ЛГК), остается много вопросов, касающихся изменения иммунного ответа слизистой оболочки лимфоэпителиальных органов (ЛЭО) при различных патологических процессах и в результате различных терапевтических воздействий. Многими исследователями изучались возможности местной иммуномодулирующей терапии в лечении хронических заболеваний носоглотки [3, 13, 19]. В своих предыдущих работах мы приводили данные клинической эффективности монотерапии хронического аденоидита аэрозольной формой препарата имунофан («Бионокс», Москва) [8, 9, 10, 11, 12]. Учитывая важную диагностическую и прогностическую ценность клеточного состава назального и фарингеального секретов и местного иммуноглобулинового профиля у больных хроническим аденоидитом, мы сочли интересным и полезным подробно изучить эти показатели и использовать их как критерии оценки эффективности терапии.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей местного иммунитета у больных с хроническим аденоидитом и оценка клинко-иммунологической эффективности терапии имунофаном.

Материалы и методы

Нами было обследовано 140 пациентов в возрасте от 4 до 7 лет (средний возраст $5,86 \pm 1,17$ лет), проходивших амбулаторное лечение в Детской городской поликлинике № 1 г. Астрахани. Длительность заболевания составляла от 1 до 3 лет. Диагноз был установлен на основании анамнеза, объективного клинического осмотра с использованием специальных методов исследования носоглотки.

Учитывая дискуссионность вопроса о корреляционной связи хронического воспаления

и гипертрофии глоточной миндалины при хроническом аденоидите в работах последних двадцати лет, при проведении нашего исследования мы выделили две клинические группы. Первая группа — пациенты с хроническим аденоидитом, у которых была выявлена гипертрофия глоточной миндалины 1-3 степени ($n = 98$), длительность заболевания составляла 1,5-3 года. Вторая группа — дети с хроническим аденоидитом, у которых воспаление глоточной миндалины протекало без ее увеличения ($n = 42$), длительность заболевания была 1-1,5 года.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей в возрасте 4-7 лет.

Так как клеточный состав секретов обычно отражает особенности патологического процесса в носоглотке, мы проводили исследование клеточного состава фарингеального секрета. Исследование цитогаммы фарингеального секрета проводилось до и после лечения методом мазков из фарингеальной слизи. Секрет для цитологического исследования собирали утром натощак с помощью гортанного шприца с задней стенки глотки методом аспирации. Перед цитологическим исследованием фарингеальный секрет гомогенизировали. Для гомогенизации был использован 2,5% раствор димексида [20].

Материалом для иммунологического исследования служили сыворотка крови и носоглоточные смывы. С помощью гортанного шприца и стерильной носоглоточной насадки в полость носа со стороны носоглотки вводили 5 мл теплого (37°C) физиологического раствора, после чего, удерживая голову пациента вниз под углом 45° , самотеком собирали вытекающую из носа жидкость в приготовленную стерильную посуду. Полученный биологический материал центрифугировали при 40°C в течение 60 минут. Надсадок собирали в несколько пластиковых стерильных пробирок однократного применения объемом 1,5 мл [5].

Во все пластиковые пробирки с биологическим материалом добавляли 0,1% раствора азида натрия («Sigma») в конечной концентрации 200 мкл/мл. Пробы хранили при -20°C до проведения иммунологического исследования.

Определение характера происхождения иммуноглобулинов в носоглоточных смывах проводилось на основании анализа следующих интегральных показателей: относительного коэффициента проницаемости (Q) для иммуноглобулинов и альбумина, относительного коэффициента секреции для иммуноглобулинов ($ОКС$) [3].

Коэффициенты для иммуноглобулинов Q (Ig) и альбумина Q (Alb):

$$Q(Ig) = \left(\frac{Ig \text{ биол. жидк.}}{Ig \text{ сыв. крови}} \right) \times 10^3$$

$$Q(Alb) = \left(\frac{Alb \text{ биол. жидк.}}{Alb \text{ сыв. крови}} \right) \times 10^3$$

Относительный коэффициент секреции ($ОКС$):

$$ОКС = \frac{Ig \text{ биол. жидк.} \times Alb \text{ сыв. крови}}{Ig \text{ сыв. крови} \times Alb \text{ биол. жидкости}}$$

или

$$ОКС = \frac{Q(Ig)}{Q(Alb)}$$

где Ig биол. жидк. — концентрация соответствующего иммуноглобулина в биологической жидкости; Ig сыв. крови — концентрация иммуноглобулина в сыворотке крови; Alb биол. жидк. — концентрация альбумина в биологической жидкости; Alb сыв. крови — концентрация альбумина в сыворотке крови.

- Нормальные значения $Q(Alb)$ и $Q(Ig)$ свидетельствуют о нормальной проницаемости гистогематического барьера в сочетании с нормальным уровнем синтеза иммуноглобулинов.

- Повышенные значения $Q(Alb)$ указывают на повышенную проницаемость гистогематического барьера.

- При нормальных значениях $Q(Alb)$ в сочетании с повышенными $Q(Ig)$ можно говорить о повышенном местном синтезе иммуноглобулинов.

- При повышенных значениях $Q(Alb)$ в сочетании с повышенными $Q(Ig)$ можно говорить о повышенном местном синтезе иммуноглобулинов и усиленном притоке сывороточных иммуноглобулинов из кровотока.

Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G, Е и sIgA во всех биологических жидкостях определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Вектор-Бест» (п. Кольцово Новосибирской обл., Россия). Регистрацию результатов проводили на иммуноферментном фотометре микропланшетного типа Мультикан Ascent («Thermo Electron Corporation», Финляндия).

Определение концентрации секреторного компонента (SC) во всех биологических жидкостях проводили иммуноферментным методом с использованием двух моноклональных антител, взаимодействующих с разными эпитопами SC (Фирма «Полигност», Санкт-Петербург, Россия).

Все пациенты получили курс терапии препаратом имунофан в виде спрея для интраназального применения (360 мкг/мл). Разовая доза составляла 50 мкг. Имунофан-спрей был применен в суточной дозе 100 мкг, однократно в сутки, в течение 10 дней. Предварительно пациентам проводился носовой душ с изотоническим раствором натрия хлорида для удаления патологического

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ФАРИНГОЦИТОГРАММЫ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ

Тип клеток	Относительное количество клеток (M±SD%)			
	Контрольная группа (n = 15)	Хронический аденоидит		
		Вся группа (n = 140)	С гипертрофией глоточной миндалины (n = 98)	Без гипертрофии глоточной миндалины (n = 42)
Нейтрофилы	52,6±3,1	85,5±7,9***	86,2±8,7*	83,7±7,9*
Лимфоциты	28,3±3,5	10,28±7,03***	15,2±9,8*	9,8±11,2
Эозинофилы	4,39±1,1	4,22±0,86	5,1±1,3	4,1±1,9
Макрофаги	15,2±2,7	6,3±1,2***	7,1±2,3**	5,7±2,6**

Примечания.* – достоверность различия с нормой при $p < 0,05$;** – достоверность различия с нормой при $p < 0,01$;*** – достоверность различия с нормой при $p < 0,001$.

отделяемого из полости носа и носоглотки. Препарат имунофан применялся в виде монотерапии. В лечении больных не использовались антибиотики и антисептики, а также не применялись физиотерапевтические воздействия.

Иммунологический анализ носоглоточных смывов проводился 2 раза: до и после курса лечения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета международной программы SPSS 13.0 for Windows. Оценка достоверности различия полученных результатов проводилась с помощью непараметрических критериев: Манна–Уитни (для независимых рядов) и рангового критерия Уилкоксона (для зависимых рядов). Различие считалось достоверным при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$. Также определялись показатели описательной статистики. Рассчитывались: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (SD).

Результаты

Клеточный состав фарингеального секрета кроме эпителиальных клеток у всех больных в основном был представлен нейтрофилами, что соответствовало литературным данным [2]. При статистической обработке достоверных различий

относительного количества нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов в выделенных клинических группах выявлено не было (табл. 1).

Изучение общего иммунного статуса пациентов показало, что в сыворотке крови больных с хроническим аденоидитом (табл. 2) отмечалось достоверное снижение концентрации IgE по сравнению с нормой ($p < 0,001$). Выявленное снижение концентрации сывороточного IgE у больных с хроническим аденоидитом согласовалось с выводами некоторых исследователей об угнетении продукции IgE-антител в результате активации супрессорных функций иммунокомпетентных клеток с хронической патологией лимфо-глоточного кольца (ЛГК) [4].

Уровень IgE в носоглоточных смывах больных с хроническим аденоидитом (табл. 3) в отличие от его уровня в сыворотке крови был достоверно повышен по сравнению с нормой ($p < 0,001$). Также были выявлены достоверно повышенные концентрации IgA ($p < 0,001$) и IgG. Но статистический анализ с использованием непараметрического теста Манна–Уитни не выявил достоверных различий в уровне IgG у больных хроническим аденоидитом по сравнению с группой здоровых лиц ($p > 0,05$). Средняя концентрация sIgA и SC в носоглоточных смывах была достоверно ниже нормы при $p < 0,01$ (табл. 3).

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ (M±SD) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ

Класс Ig	Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови	
	Практически здоровых (n = 15)	Больных хроническим аденоидитом (n = 140)
IgA, г/л	1,93±1,2	1,2±0,51
IgM, г/л	1,07±0,57	1,25±0,59
IgG, г/л	9,9±4,4	11,31±2,52
sIgA, г/л	4,02±0,72	1,91±0,5*
IgE, кЕ/л	67,5±2,25	21,1±13,81*

Примечание. * – достоверные различия по сравнению с нормой при $p < 0,001$.

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В НОСОГЛОТОЧНЫХ СМЫВАХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ

Показатель	Концентрация иммуноглобулинов M±SD		P	Q, M±SD		P	Относительный коэффициент секреции иммуноглобулинов (ОКС), M±SD	
	Практически здоровые (n = 15)	Больные хроническим аденоидитом (n = 140)		Практически здоровые (n = 15)	Больные хроническим аденоидитом (n = 140)		Практически здоровые (n = 15)	Больные хроническим аденоидитом (n=140)
IgA, мг/л	37,65±3,9	82,4±34,8	< 0,001	74,4±27,15	134,32±107,9		0,07±0,04	3,21±2,48
IgM, мг/л	1,65±0,36	1,54±0,65		1,86±0,75	2,2±1,6		0,04±0,02	0,07±0,05
IgG, мг/л	13,96±1,3	24,84±13,2		1,68±0,28	2,21±1,26		0,48±0,14	0,05±0,04
sIgA, мг/л	5,18±0,7	1,95±0,57	< 0,001	1392,5±30	1324,6±554,7		430,3±133,5	34,85±20,12
IgE, кЕ/л	0,07±0,01	0,91±1,88	< 0,001	5,44±2,41	55,57±49,38	< 0,05	1,5±0,75	2,1±2,03
Альбумин, г/л	0,15±0,02	2,15±1,12	< 0,001	3,54±0,75	49,88±27,11	< 0,001		
SC, мг/л	4,29±0,56	0,97±0,39	< 0,01					

ТАБЛИЦА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В НОСОГЛОТОЧНЫХ СМЫВАХ (M±SD) БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ В РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

Класс Ig	Концентрация Ig, мг/л		ОКС Ig M±SD		Q Ig M±SD	
	ХА с гипертрофией ГМ (n = 98)	ХА без гипертрофии ГМ (n = 42)	ХА с гипертрофией ГМ (n = 98)	ХА без гипертрофии ГМ (n = 42)	ХА с гипертрофией ГМ (n = 98)	ХА без гипертрофии ГМ (n = 42)
IgA, мг/л	92,83±36,51	69,78±25,2	2,85±2,67	3,71±2,07	171,7±116,4	90,84±51,0
IgM, мг/л	1,63±0,6	1,47±0,7	0,03±0,02	0,1±0,08	2,49±2,12	1,85±0,91
IgG, мг/л	26,7±16,57	22,6±8,72	0,05±0,02	0,06±0,05	2,49±1,55	1,87±0,84
sIgA, мг/л	2,24±0,4	1,6±0,5*	31,0±18,4	49,47±19,8	1611±557	956±442,4*
IgE, кЕ/л	0,6±0,57	1,4±1,39	0,44±0,42	3,25±3,1	25,47±24,3	91,7±91,4
Alb, г/л	2,98±0,89	1,14±0,2			69,8±21,9	25,95±6,66
SC, мг/л	0,88±0,3	1,06±0,53				

Примечание. * – достоверные различия по сравнению с нормой при $p < 0,05$.

Повышенный уровень альбумина в носоглоточных смывах обследуемых пациентов по сравнению с нормой ($p < 0,001$) позволил предположить повышение проницаемости гистогематических барьера у больных с хроническим аденоидитом. Следует отметить, что изменение относительного коэффициента проницаемости (QIg) было выявлено только для IgE, что указывало на усиление притока его из сосудистого русла в очаг воспаления у больных с хроническим аденоидитом.

Для анализа изменений местного иммуноглобулинового профиля пациентов также определяли относительный коэффициент секреции Ig в очаге воспаления (табл. 4). В группе здоровых лиц обнаруживался местный синтез только sIgA и IgE (ОКС > 1), что согласовалось с литературными данными [5]. Результаты проведенных исследований показали, что повышение концентрации IgA у больных происходило за счет местного синтеза (ОКС > 1). Увеличение концентрации IgE в носоглоточных смывах пациентов происходило за счет притока из сыворотки крови и местной секреции (ОКС IgE > 1). Исходно низкие значения уровней sIgA и SC в носоглоточных смывах ($p < 0,001$; $p < 0,01$ соответственно), а также в десять раз сниженный ОКС sIgA свидетельствовали о значительном блоке местного синтеза sIgA и возможном нарушении сборки молекулы данного иммуноглобулина у пациентов с хроническим аденоидитом.

При анализе корреляционных взаимоотношений между показателями концентраций иммуноглобулинов в носоглоточных смывах и цитологического исследования мазков из фарингеального секрета при анализе по Спирмену была выявлена слабая положительная корреляционная связь уровня IgE и относительного количества нейтрофилов ($r_s = 0,57$; $p < 0,05$). Между уровнем SC и относительным количеством нейтрофилов в мазках из фарингеального секрета была обна-

ружена слабая обратная корреляционная связь ($r = -0,55$; $p < 0,05$).

Сравнительный анализ местного иммуноглобулинового статуса в выделенных клинических группах пациентов показал, что в группе больных с хроническим аденоидитом без гипертрофии глоточной миндалины уровень sIgA в очаге воспаления был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе больных с хроническим аденоидитом с гипертрофией глоточной миндалины (снижение уровня sIgA и QsIgA) за счет уменьшения притока из сосудистого русла (табл. 4). Таким образом, можно предположить, что активность патологического процесса в носоглотке у больных с хроническим аденоидитом, протекавшим без гипертрофии глоточной миндалины, была более низкой.

Выявленные нарушения иммунных механизмов системного и регионального уровней явились прямым показанием для назначения иммуноотропных препаратов при лечении хронического аденоидита. Учитывая выявленную местную иммунологическую недостаточность у больных с хроническим аденоидитом, мы применили в качестве монотерапии препарат имунофан в форме спрея для интраназального применения.

Клиническое улучшение у больных, получавших имунофан, наступало на 3-й день от начала курса лечения и выражалось в регрессии клинических симптомов аденоидита. Клиническое выздоровление при проведении монотерапии препаратом имунофан наблюдалось в 65% случаев. У 12,9% больных через 3 суток после первого введения препарата были обнаружены признаки отрицательной клинической динамики: усиление кашля, появление выраженной ринореи. Этим пациентам был отменен курс монотерапии имунофаном и назначено стандартное лечение хронического аденоидита. В 22,1% случаев не отмечалось клинического улучшения после окончания 10-дневного курса препаратом имунофан.

ТАБЛИЦА 6. ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ СЕКРЕЦИИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ ДО ЛЕЧЕНИЯ

Класс Ig	ОКС, M±SD				P
	Практически здоровые (n = 15)	1 группа (n = 17)	2 группа (n = 10)	3 группа (n = 8)	
IgM	0,04±0,02	0,05±0,07	0,04±0,03	0,04±0,02	
IgA	0,07±0,04	3,82±2,0*	3,07±2,49*	2,46±2,22*	$P_{1-3} < 0,05$
sIgA	430,3±133,5	40,3±20,33*	23,3±10,1*	40,6±24,09*	$P_{1-2} < 0,05$
IgG	0,48±0,14	0,08±0,06	0,03±0,02	0,07±0,03	
IgE	1,5±0,75	4,13±3,87*	0,23±0,26	0,7±0,42	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{1-2} < 0,001$

Примечание. * – достоверные различия по сравнению с нормой при $p < 0,05$ (тест Манна–Уитни).

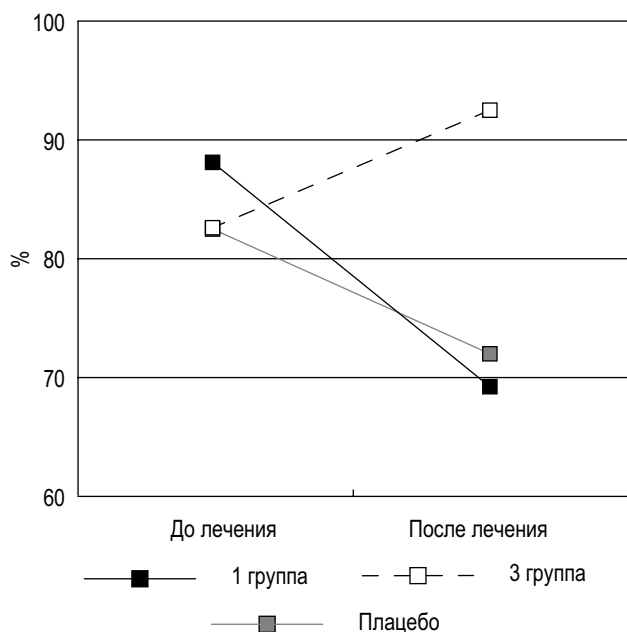


Рисунок 1. Динамика относительного количества нейтрофилов в мазках из фарингеального секрета больных хроническим аденоидитом при терапии имунофаном

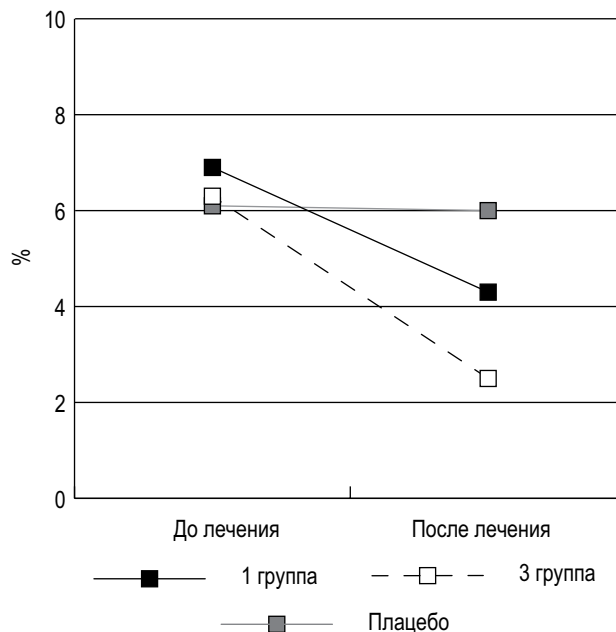


Рисунок 2. Динамика относительного количества макрофагов в мазках из фарингеального секрета больных хроническим аденоидитом при терапии имунофаном

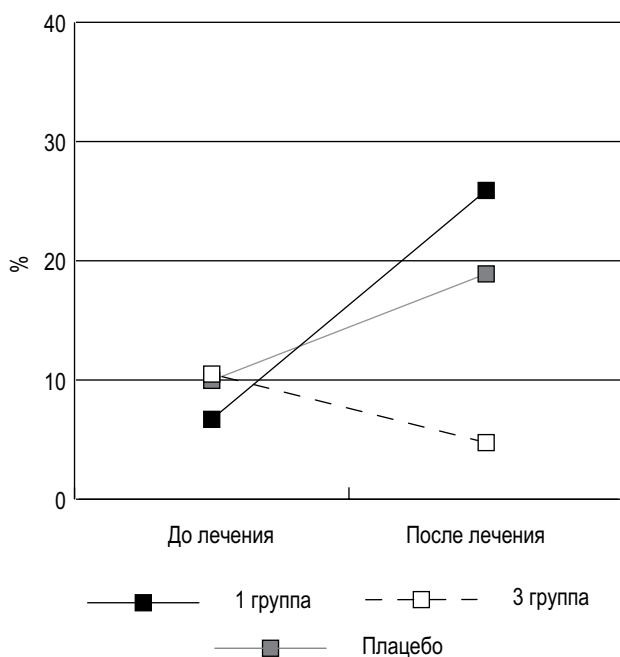


Рисунок 3. Динамика относительного количества лимфоцитов в мазках из фарингеального секрета больных хроническим аденоидитом при терапии имунофаном

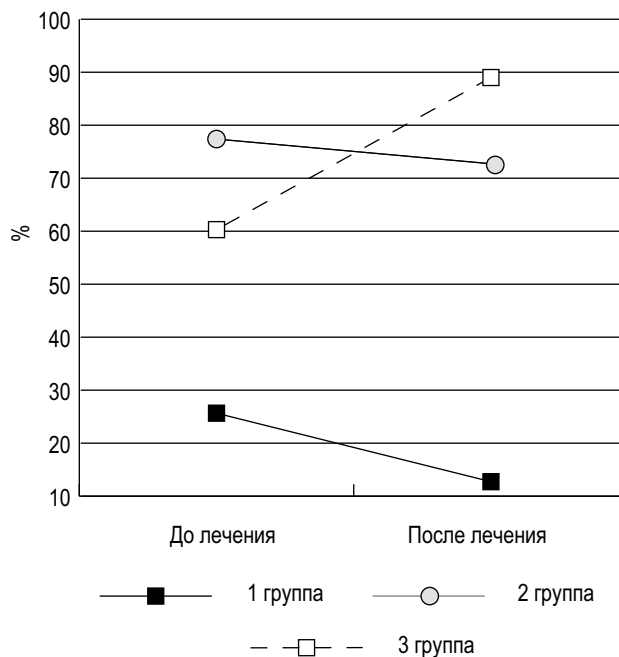


Рисунок 4. Динамика Q Alb при терапии имунофаном в зависимости от клинической эффективности

Примечание. * – $p < 0,05$.

Для оценки результатов иммунологических исследований при проведении курса терапии были выделены следующие группы больных:

группа 1 – больные, получавшие препарат с положительным клиническим эффектом ($n = 17$);

группа 2 – больные, получавшие препарат без клинического эффекта ($n = 10$);

группа 3 – больные, получавшие препарат с отрицательным клиническим эффектом ($n = 8$);

группа 4 – больные, получавшие плацебо ($n = 15$).

Анализ фарингоцитограмм показал, что исходный клеточный состав фарингеального секрета

ТАБЛИЦА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСХОДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НОСОГЛОТОЧНЫХ СМЫВОВ (M±SD) БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ИМУНОФАН

Класс Ig	Концентрация иммуноглобулинов					Q		
	Практически здоровые (n = 15)	1 группа (n = 17)	2 группа (n = 10)	3 группа (n = 8)	Практически здоровые (n = 15)	1 группа (n = 17)	2 группа (n = 10)	3 группа (n = 8)
IgA, мг/л	37,65±3,9	72,22±32,3*	102,2±40,0*	81,23±30,2**	74,4±27,15	92,8±48,9	250,18±239,9	71,05±26,9
IgM, мг/л	1,65±0,36	1,5±0,7	1,54±0,53	1,66±0,5	1,86±0,75	1,8±0,9	3,14±2,45	1,67±1,18
IgG, мг/л	13,96±1,3	21,8±8,3*	25,45±12*	28,3±21	1,68±0,28	2,2±1,2	2,32±0,87	2,71±2,25
sIgA, мг/л	5,18±0,7	1,6±0,5**	2,13±0,5*	2,38±0,2*	1392,46±305	975,1±460*	1716,8±750	1525,6±259,1
IgE, кЕ/л	0,07±0,01	1,3±1,12*	0,41±0,4	0,84±0,7*	5,44±2,41	95,3±89,3**	19,29±18,1	33,19±21,44*
Альбумин, г/л	0,15±0,02	1,13±0,2**	3,24±0,6*	2,67±1,1*	3,54±0,75	25,7±6,1**	77,39±14,4**	60,3±27,04*
SC, мг/л	4,29±0,56	1,04±0,5*	0,92±0,3*	0,85±0,3*				

Примечания. * – достоверные различия по сравнению с нормой при $p < 0,05$ (тест Манна-Уитни); ** – достоверность различия с нормой при $p < 0,01$; ° – достоверные различия между группами 2 и 3 при $p < 0,05$; °° – достоверные различия между группами 1 и 3 при $p < 0,05$.

в группах больных с разной клинической эффективностью достоверно не отличался.

Исследование местного иммуноглобулинового профиля показало, что концентрация IgA в носоглоточных смывах больных во всех группах была достоверно выше, чем в группе здоровых лиц ($p < 0,01$). Среднее значение IgG во 2-й группе было достоверно выше нормы при $p < 0,05$, а в 1-й группе – при $p < 0,01$. Аналогичные изменения были выявлены в 3-й группе, однако достоверность различий не была статистически доказана. Уровень sIgA во всех группах был достоверно ниже нормальных значений ($p < 0,01$), что наиболее было выражено в 1-й группе (табл. 5).

В данном исследовании у больных с хроническим аденоидитом впервые определялся уровень секреторного компонента в носоглоточных смывах. В результате проведенного исследования были выявлены исходно сниженные по сравнению с нормой значения SC во всех группах ($p < 0,01$) (табл. 5).

В отличие от сывороточного IgE в носоглоточных смывах была выявлена тенденция к повышенному уровню этого Ig в 1 и 3 группах (табл. 5).

При анализе функционального состояния гистогематического барьера была выявлена исходно повышенная его проницаемость во всех группах. Средняя концентрация альбумина и коэффициент его проницаемости (Q) были достоверно выше нормы во всех группах, однако проницаемость ГГБ в 1-й группе оказалась достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й группах ($p < 0,05$), что позволило предположить менее выраженную исходную активность воспалительного процесса у пациентов с положительным клиническим эффектом терапии имунофаном. Достоверно значимые изменения проницаемости иммуноглобулинов были выявлены для sIgA и IgE только в 1-й группе. Были обнаружены исходно сниженный Q(sIgA) и повышенный Q(IgE). В 3-й группе также было выявлено усиление притока IgE из кровотока (QIgE был повышен по сравнению с нормой). Во всех группах отмечалась тенденция к повышенному Q(IgG), но статистически достоверных различий с группой здоровых лиц выявлено не было (табл. 5).

Кроме интегральных коэффициентов, характеризующих проницаемость гистогематического барьера, мы проанализировали показатели местной секреции иммуноглобулинов в очаге воспаления. При вычислении относительных коэффициентов секреции (ОКС) для иммуноглобулинов носоглоточных смывов было определено, что в группе больных с положительным клиническим эффектом терапии имунофаном (1-я группа) помимо исходной местной секреции IgA, sIgA,

ТАБЛИЦА 7. ДИНАМИКА УРОВНЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В НОСОГЛОТОЧНЫХ СМЫВАХ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИМУНОФАНОМ

Класс Ig	Концентрация иммуноглобулинов M±SD, мг/л								
	1 группа (n = 17)			2 группа (n = 10)			3 группа (n = 8)		
	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P
IgA, мг/л	72,22±32,27	105,02±28,63		102,2±40	56,7±12,81	< 0,05	81,23±30,2	60,73±21,89	
IgM, мг/л	1,47±0,7	0,82±0,83		1,54±0,53	0,82±0,83		1,66±0,5	3,14±2,13	
IgG, мг/л	21,75±8,29	22,61±6,73		25,45±12	22,61±6,73		28,3±21	17,83±6,99	
sIgA, мг/л	1,61±0,5	3,11±2,11	< 0,05	2,13±0,5	2,11±2,11		2,38±0,2	4,48±2,51	< 0,05
IgE, кЕ/л	1,26±1,12	0,43±0,39	< 0,05	0,41±0,4	0,43±0,39		0,84±0,7	0,47±0,47	
Альбумин, г/л	1,13±0,21	1,21±0,7		3,24±0,6	3,21±0,7		2,67±1,1	12,16±14,4	
SC, мг/л	1,04±0,48	1,28±0,45	< 0,05	0,92±0,3	1,28±0,45		0,85±0,3	1,4±0,47	< 0,05

характерной для всех групп, отмечалась местная секреция IgE (табл. 6).

Повышение уровня IgG в носоглоточных смывах во всех группах до лечения происходило только благодаря притоку диффузного иммуноглобулина G. Местной секреции данного иммуноглобулина выявлено не было (ОКС < 1).

Различия в клинической эффективности иммунотерапии имунофаном сочетались с различной динамикой местного иммуноглобулинового профиля.

Анализ фарингоцитогрaмм показал, что в группе пациентов с положительным клиническим эффектом (1-я группа) к концу терапии имунофаном было выявлено снижение относительного количества нейтрофилов ($p < 0,05$) и повышение относительного количества лимфоцитов ($p < 0,05$) (рис. 1, 3).

В мазках из фарингеального секрета группы пациентов с отрицательным клиническим эффектом (3 группа) к окончанию курса местной иммунотерапии препаратом имунофан было выявлено дальнейшее нарастание относительного количества нейтрофилов ($p < 0,05$) и снижение

относительного количества лимфоцитов и макрофагов ($p < 0,05$) (рис. 1, 2, 3).

В группе больных, получавших плацебо, по окончании 10-дневного курса лечения достоверных изменений в клеточном составе фарингеального секрета не отмечалось (рис. 1, 2, 3).

В группе больных с положительным клиническим эффектом (1-я группа) после проведенной терапии имунофаном было выявлено достоверное повышение концентрации основных показателей местного иммуноглобулинового статуса: sIgA и секреторного компонента ($p < 0,05$; критерий Уилкоксона). Среднее значение уровня IgE достоверно снижалось по сравнению с исходным ($p < 0,05$) (табл. 7).

В группе больных с отрицательным клиническим эффектом (3 группа) после лечения отмечалось достоверное повышение уровня sIgA и SC при $p < 0,05$ (критерий Уилкоксона). Также отмечалось незначительное повышение концентрации IgM в носоглоточных смывах, но статистически достоверное отличие по сравнению с исходным значением доказано не было. Концентрация других иммуноглобулинов

ТАБЛИЦА 8. ДИНАМИКА ПРОНИЦАЕМОСТИ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА И ИНТЕГРАЛЬНОГО КОЭФФИЦИЕНТА ПРОНИЦАЕМОСТИ (Q) ДЛЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИМУНОФАНОМ

Класс Ig	Q M±SD								
	1 группа (n = 17)			2 группа (n = 10)			3 группа (n = 8)		
	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P
IgA	92,11±48,86	74,95±29,65		250,18±239,9	46,41±15,6	< 0,05	71,05±26,9	46,21±21,63	
IgM	1,76±0,88	1,02±1,0		3,14±2,45	1,02±1,0		1,67±1,18	3,64±3,85	
IgG	2,19±1,17	1,56±0,56		2,32±0,87	1,56±0,56		2,71±2,25	1,52±0,57	
sIgA	975,11±460	753,8±779,56		1716,8±750	1753,8±779,56		1525,6±259,1	1363,3±435,6	
IgE	95,3±89,3	29,72±28,9	< 0,05	19,29±18,1	39,72±38,9		33,19±21,44	23,01±21,19	
Альбумин	25,66±6,1	12,73±4,5	< 0,05	77,39±14,4	72,73±14,5		60,3±27,04	67,89±28,38	

после проведенного лечения по сравнению с исходными значениями не изменялась (табл. 7).

После проведенной терапии в группе с положительным клиническим эффектом после курса терапии имунофаном повышение уровня sIgA происходило за счет усиления его местной секреции (ОКС повышался по сравнению с исходным при $p < 0,05$). Концентрация IgE достоверно снижалась по сравнению с исходной ($p < 0,05$) за счет уменьшения его притока из сосудистого русла (QIgE и Q Alb снижались по сравнению с исходными при $p < 0,05$) (табл. 8).

Отрицательный клинический эффект сопровождался тенденцией к повышению уровня IgM за счет усиления местной секреции (QIgM и ОКС повышались по сравнению с исходными при $p > 0,05$). Повышение концентрации sIgA после лечения по сравнению с исходным значением происходило, предположительно, за счет усиления диффузии иммуноглобулина, так как ОКС sIgA был достоверно снижен по сравнению с исходным, а QAlb имел лишь тенденцию к повышению ($p > 0,05$) (табл. 8).

При анализе динамики интегральных коэффициентов проницаемости для альбумина и иммуноглобулинов, характеризующих активность воспалительного процесса, было выявлено, что после курса терапии имунофаном в первой группе было выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение QAlb по сравнению с исходным значением, что свидетельствует о нормализации проницаемости ГГБ в группе больных с положительным клиническим эффектом (рис. 4). Во 2-й группе статистически достоверных изменений показателей проницаемости ГГБ после проведенной терапии имунофаном не отмечалось. В 3-й группе после терапии имунофаном отмечалась тенденция к повышению проницаемости ГГБ.

В группе «Плацебо» после проведенной иммунотерапии было выявлено незначительное повышение концентрации sIgA и IgM в носоглоточных смывах больных. Показатели Q для альбумина и иммуноглобулинов в группе «Плацебо» после терапии имунофаном статистически достоверно не изменялись.

Обсуждение

Клеточный состав фарингеального секрета до лечения был представлен в основном нейтрофилами (77,5-85,5%). Причем достоверных различий относительного количества нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов в секретах больных с хроническим аденоидитом в зависимости от гипертрофии глоточной миндалины выявлено не было.

Сниженный уровень IgE в сыворотке крови больных хроническим аденоидитом подтверждает предположение некоторых авторов об активации супрессорных функций иммунокомпетентных клеток, в результате которых происходит угнетение продукции IgE-антител при хронической патологии лимфоглоточного кольца [4].

В группе здоровых лиц обнаруживался местный синтез только sIgA и IgE (ОКС > 1), что согласовалось с литературными данными [5].

Вычисление интегральных коэффициентов проницаемости для альбумина и иммуноглобулинов, а также относительного коэффициента секреции иммуноглобулинов показало, что увеличение концентрации IgG в носоглоточных смывах было обусловлено выраженным повышением проницаемости гистогематического барьера (ГГБ) и усилением притока его из системного кровотока, а повышение уровня IgA происходило за счет усиления местного синтеза в очаге воспаления ($p < 0,001$). Местный синтез IgA и IgE может быть обусловлен развитием сенсibilизации в результате длительного контакта с патогеном. Снижение уровня IgE в сыворотке крови и повышение его концентрации в носоглоточных смывах у больных с хроническим аденоидитом, предположительно, можно объяснить с позиции нарушений чувствительности клеточных популяций, регулирующих IgE-продукцию, к супрессирующим и активирующим синтез IgE цитокинам при хроническом воспалительном процессе. Исходно низкие значения уровней sIgA и SC в носоглоточных смывах ($p < 0,001$; $p < 0,01$), а также в десять раз сниженный ОКС sIgA свидетельствовали о значительном блоке местного синтеза sIgA и возможном нарушении сборки молекулы данного иммуноглобулина у пациентов с хроническим аденоидитом.

Выявленное снижение концентрации sIgA за счет уменьшения притока из сосудистого русла в группе больных с хроническим аденоидитом без гипертрофии глоточной миндалины позволило предположить, что активность патологического процесса в носоглотке у больных данной группы была более низкой.

Установленная в нашем исследовании прямая корреляционная зависимость между уровнем IgE носоглоточных смывов и количеством нейтрофилов в мазках из фарингеального секрета при анализе по Спирмену согласуется с данными литературы об участии IgE в протективном воспалении и способности нейтрофилов взаимодействовать с IgE через IgE-связывающий белок, представленный на мембране нейтрофилов [21].

Выявленные нарушения иммунных механизмов системного и регионарного уровней явились прямым показанием для иммунокоррекции при хроническом аденоидите.

В группах с разной клинической эффективностью монотерапии имунофаном исходный клеточный состав фарингеального секрета достоверно не различался. Но выявленные различия в иммуноглобулиновом профиле больных позволили предположить, что клиническая эффективность местной иммунотерапии имунофаном зависела от исходного состояния иммунной системы пациентов.

Анализ полученных данных показал, что в группе пациентов с положительным клиническим эффектом активность воспалительного процесса была ниже по сравнению с активностью в других группах. Недостаточный приток IgG из системного кровотока, снижение местного синтеза sIgA вели к недостаточности локального иммунного ответа, нарушению элиминации патогена и препятствовали завершению воспалительного процесса.

Положительный клинический эффект препарата сочетался с изменениями местного иммунитета в виде достоверного снижения относительного количества нейтрофилов и макрофагов и повышении относительного количества лимфоцитов в фарингеальном секрете.

У больных с отрицательным клиническим эффектом терапии имунофаном через 10 суток от начала лечения отмечалось незначительное нарастание нейтрофилии и лимфопении в фарингеальном секрете.

В секрете больных группы «Плацебо» после проведенной терапии отмечалось незначительное снижение нейтрофилии и повышение относительного количества лимфоцитов, что, вероятно, связано с естественной динамикой воспалительного процесса.

Положительный клинический эффект сопровождался активацией основных гуморальных факторов местного иммунитета в виде повышения местной секреции sIgA (ОКС sIgA↑) и увеличения концентрации SC в носоглоточных смывах больных. Одним из факторов, способствующих снижению концентрации IgE в носоглоточных смывах больных после терапии имунофаном, было снижение притока IgE из сосудистого русла в очаг воспаления, которое происходило благодаря нормализации проницаемости ГГБ.

В группе больных с отрицательным клиническим эффектом терапии имунофаном после лечения отмечалось повышение уровня sIgA в носоглоточных смывах пациентов за счет усиления притока его из системного кровотока.

Местный синтез IgA после лечения достоверно снижался (ОКС↓). Повышение проницаемости ГГБ (Alb↑, QAlb↑), незначительное увеличение местной секреции IgM в очаге воспаления (ОКС IgM↑) позволило предположить, что местная терапия имунофаном в 22,3% вызывала повышение активности воспалительного процесса.

В группе «Плацебо» к концу терапии статистически достоверных изменений уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов не выявлено, но в очаге воспаления отмечалось незначительное повышение местной секреции IgM и усиление притока sIgA.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных хроническим аденоидитом были выявлены признаки общей и местной иммунологической недостаточности, которые проявлялись в сниженной концентрации IgE в сыворотке крови и сниженной местной секреции sIgA в очаге воспаления у пациентов с хроническим аденоидитом.

Анализ иммуноглобулинового профиля, функционального состояния ГГБ у больных с различной степенью гипертрофии глоточной миндалины позволил предположить, что активность патологического процесса в носоглотке у больных без гипертрофии глоточной миндалины была более низкой.

Динамика клинических симптомов и изменений местного иммунитета показала, что клинический эффект терапии имунофаном зависел не только от исходных клинических проявлений заболевания, но и от исходного состояния иммуноглобулинового профиля в носоглоточных смывах больных. Сочетание таких клинических и лабораторных данных, как течение хронического аденоидита без гипертрофии глоточной миндалины, умеренно выраженная цитологическая активность воспалительного процесса, недостаточный приток IgG из сосудистого русла, снижение местного синтеза sIgA, могут быть использованы в качестве показаний для назначения местной иммунотерапии препаратом имунофан больным с хроническим аденоидитом.

Список литературы

1. Быкова В.П. Современный аспект проблемы тонзиллярной болезни // Арх. патологии. — 1996. — Т. 56, № 3. — С. 23-29.
2. Вавилова В.П. Применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточ-

ного кольца // Иммунология. — 2003. — № 1. — С. 43-46.

3. Галкина О.В. Иммуноглобулиновые профили биологических жидкостей организма в норме и при патологии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 2002. — 21 с.

4. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф. Теоретические аспекты генеза и терапии хронического тонзиллита. — Киев: Здоров'я, 1999. — 145 с.

5. Катинас Е.Б. Клинико-иммунологическое обоснование местного применения рекомбинантных интерлейкина-1 бета и интерлейкина-2 в лечении острых гнойных синуситов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 21 с.

6. Карпов В.А., Козлов В.С. Роль местной терапии в лечении хронического аденоидита // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 10, № 20. — С. 910-914.

7. Кузнецова Р.Н., Тотолян А.А., Срибный И.В., Хасьянов Э.А., Лебедев В.В., Степанов О.Г. Применение регуляторного пептида имунофана в терапии хронических заболеваний верхних дыхательных путей // Сборник материалов научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии». — М., 2005. — С. 91.

8. Кузнецова Р.Н., Тотолян А.А., Срибный И.В., Лебедев В.В., Степанов О.Г. Опыт клинического применения новой лекарственной формы имунофана у детей с хронической патологией лимфоузлов // Медицинская иммунология, 2006. — Т. 8, № 2-3. — С. 443.

9. Кузнецова Р.Н., Тотолян А.А., Джумагазиев А.А., Райский Д.В., Лебедев В.В., Тутельян А.В. Клиническая эффективность местного применения новой лекарственной формы аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинина в лечении хронических аденоидитов у детей // Сборник материалов XI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2006. — С. 358.

10. Кузнецова Р.Н., Сысоев К.А., Лебедев В.В., Тутельян А.В., Тотолян А.А. Динамика цитокинового профиля у детей с хроническим аденоидитом при местном применении новой лекарственной формы препарата имунофан // Материалы XI Всероссийского Форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе. Дни иммунологии в Санкт-Петербурге «Молекулярные основы иммунодиагностики и иммунотерапии». — 2007. — Т. 9, № 2-3. — С. 349.

11. Кузнецова Р.Н. Локальный цитокиновый профиль у детей с хроническим аденоидитом — клинические параллели // Труды Астраханской медицинской академии. Актуальные вопросы медицины. — 2007. — Т. 35 (LIX). — С. 191-193.

12. Кузнецова Р.Н., Сысоев К.А., Лебедев В.В., Тутельян А.В. Иммунологические аспекты консервативной терапии хронических воспалительных процессов в лимфоидной ткани // Амбулаторная хирургия (стационарзамещающие технологии). — 2007. — № 3 (27), С. 79-81.

13. Лучихин Л. А., Мальченко О. В. Эффективность препарата имудон в лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки // Вестник оториноларингологии. — 2001. — № 3. — С. 62-64.

14. Маккаев Х.М., Зиборова Н.В. Новый подход к консервативному лечению аденоидита у детей // Российский медицинский журнал. — 1998. — № 1. — С. 37-39.

15. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии: Учеб. пособие для мед. вузов. — 2-е изд. — Нижний Новгород, 2005. — 271 с.

16. Мельников О.Ф. Иммунологические аспекты генеза хронического тонзиллита и регуляции функциональной активности небных миндалин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Киев, 1981. — 42 с.

17. Сутулова С.Г., Ильенко Л.И., Гаращенко Т.И. Антигомотоксическая терапия в профилактике заболеваний лимфоузлов у детей // Детские инфекции. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 67-70.

18. Терскова Т.Н. Особенности иммунновоспалительного процесса при хроническом аденоидите и их терапевтическая коррекция: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2007. — 25 с.

19. Тимен Г.Э., Мельников О.Ф., Хозяновский К.А. Влияние локальной терапии на показатели местного иммунитета в ротовой части глотки у детей после тонзиллотомии // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2000. — № 3. — С. 73-75.

20. Лавренова Г.В., Шапаленко Б.А., Дейнега В.Г., Шевченко Н.И., Хож Е.Е. Способ подготовки мокроты для цитологического исследования. АС № 1215670 // Бюл. Изобрет. — 1986, № 9.

21. Truong M.J., Gruart V., Kusnierz J.P., Papin J.P., Louseau S., Capron A., Capron M. Human neutrophils express immunoglobulin E (IgE) — binding proteins (Mac- 2/εBP) of the S-type lectin family: role in IgE-dependent activation // J. Exp. Med. — 1993. — Vol. 177. — P. 243-248.

поступила в редакцию 18.03.2008

отправлена на доработку 03.04.2008

принята к печати 15.09.2008