

К.А. ХОДЖАЕВА, Л.К. РАХМАНОВА, К.Р. АБДУКАДЫРОВ

ЦИТОКИНОВЫЕ НАРУШЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ, НА ФОНЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДИАТЕЗА

Ташкент. мед. академия

Известно, что иммунодиатезы (аллергический, аутоиммунный, лимфатический) представляют собой разнородную группу состояния предрасположенности к возникновению заболеваний, в генезе которых первостепенное значение имеют изменения иммунологической реактивности организма. Повторные воздействия различных инфекций при иммунодиатезах приводят к сенсibilизации детского организма к аллергенам вирусного и бактериального происхождения, а также развитию иммунопатологических процессов, последствиями которых часто являются такие хронические заболевания ЛОР-органов и бронхолегочной системы, как отит, тонзиллит, гайморит, бронхит, бронхиальная астма и др. [2, 6, 8].

Важнейшая роль в регуляции иммунного ответа отводится растворимым медиаторам, называемым интерлейкинами, или цитокинами. Интерлейкин-4 (ИЛ-4), продуцируемый активированными Т-клетками (Тх тип²), оказывает свое действие, связываясь со специфическими рецепторами, экспрессируемыми на клеточных мембранах. Он повышает пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов, а также является необходимым компонентом для продукции иммуноглобулина Е (IgE) [5, 7, 9, 11]. Из вышеизложенного видно, что нарушение образования ИЛ-4 может привести к развитию аллергического процесса.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные самым различным аспектам проблемы хронических отитов и аллергического диатеза (АД), продукция

ИЛ-4 и его роль в развитии аллергических и иммунопатологических процессов, а также эффективность системной энзимотерапии (СЭТ) при этой патологии до сих пор не изучены. Знание этих вопросов имеет большое значение не только в выборе метода лечения больных хроническим отитом и АД, но и для ранней профилактики различных осложнений и предупреждения инвалидности среди взрослых и детей.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-иммунологического статуса и продукции ИЛ-4 при хроническом гнойном среднем отите (ХГСО) на фоне АД, а также обоснование СЭТ при лечении таких пациентов.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 28 детей в возрасте от 3 до 14 лет, страдающих АД и ХГСО. Клинический диагноз был поставлен на основании анамнеза, клинико-лабораторных, иммунологических показателей, результатов функциональных методов исследования и маркеров АД. Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей сопоставимого возраста.

У детей изучалось состояние клеточного и гуморального звена иммунитета, концентрация иммуноглобулинов (Ig) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также продукция интерлейкина-4. Показатели клеточного иммунитета определялись по методу Ф.Ю. Гариба и соавторов [4]; фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) – с помощью теста с нитросиним тетразолием и использованием частиц ла-

текса, ЦИК – по методу преципитации [1]. Для исследования содержания иммуноглобулинов классов А, М и G применялся метод радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini (1965). Определение ИЛ-4 и IgE в сыворотке крови проводилось методом ИФА («Вектор-бест» 2007).

С целью иммунокоррекции в периоде обострения заболеваний у детей в комплексную терапию мы включали вобэнзим (Мукос Фарма, Германия, в таблетках, номер государственной регистрации Б-250-95 №1999) из расчета: на 6 кг массы тела по 1 таблетке в сутки в течение 15-30 дней [3, 10]. После введения препарата каких-либо осложнений не наблюдалось. Эффективность терапии оценивалась по клинико-иммунологическим показателям. Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая в утреннее время натощак. Цифровые данные обработаны методом вариационной статистики с вычислением достоверности численных различий.

Результаты и их обсуждение

Из общего числа наблюдаемых нами больных детей девочки составляли 35,7%, мальчики – 64,3%. В возрасте 3-6 лет было 28,6%, 7-10 лет-25,0%, 11-14 лет – 46,4% пациентов.

Основным фактором, способствующим возникновению ХГСО, являлись нарушения носового дыхания (аденоидные вегетации II-III степени, искривление носовой перегородки, хронические риниты) и респираторная инфекция.

В настоящее время признано, что типы иммунного ответа связаны с одним из вариантов активации лимфоцитов при преимущественном участии клонов Т-лимфоцитов хелперов первого (Th1) или второго (Th2) типов, которые различаются по паттернам продуцируемых цитокинов и роли стимулирования развития иммунного ответа по клеточному и гуморальному типу. Хроническая несбалансированность активации Т-хелперных клонов приводит к возникновению иммунопатологических состояний, связанных с проявлениями аллергии или аутоиммунитета [7, 9].

Результаты иммунологических исследований (табл.) показали, что у детей, стра-

дающих ХГСО и АД, в период обострения (до лечения) отмечалось статистически достоверное снижение содержания Т-лимфоцитов (СД₃), Т-супрессоров (СД₈), Т-хелперов (СД₄), ФАН, IgA (P<0,001-0,01), увеличение числа В-лимфоцитов (СД₁₉), а также содержания в сыворотке крови IgM, IgE и концентрации ЦИК (P<0,001-0,01). В содержании IgG достоверных изменений не обнаружено.

Выявлено достоверное повышение продукции ИЛ-4 (P<0,001) параллельно с гиперпродукцией IgE. Это объясняется тем, что способность Т-клеточных клонов (Тх тип2) поддерживать продукцию плазматическими клетками IgE прямо пропорциональна продукции ИЛ-4. Следует отметить также, что ИЛ-4 повышает адгезивность эндотелия для разного рода клеток, что является типичным для развития аллергических реакций.

Больные были подразделены на 2 группы: в 1-й группе в комплексную терапию включался **вобэнзим**, во 2-й группе проводилось традиционное лечение.

Через 2 мес после окончания курса терапии у детей, получавших вобэнзим, отмечалось улучшение иммунологических показателей, выражающееся в значительном увеличении относительного содержания СД₃, СД₄, СД₈, ФАН, IgA (P<0,001-0,05), в снижении числа СД₁₉, уменьшении содержания в сыворотке крови IgM, IgE, а также концентрации ЦИК (P<0,001-0,01) и в нормализации продукции ИЛ-4. Это связано с терапевтическим воздействием вобэнзима, который обладает выраженным противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим, антиагрегантным, иммуномодулирующим и вторично анальгетическим свойствами [3, 10].

Механизм действия препарата заключается в нормализации иммуногомеостаза и оптимизации воспаления. Вобэнзим имеет выраженное противоотечное свойство, способствует повышению цитотоксической активности макрофагов, в зависимости от характера иммунопатологического процесса индуцирует или ингибирует цитокины (в том числе ИЛ-4), удаляет циркулирующие в крови и фиксированные в тканях иммунные комплексы, а также ингибирует их образование.

При катамнестическом наблюдении в течение 1 года у больных 1-й группы, получавших вобэнзим, отмечалось раннее наступление и удлинение клинической ремиссии ХГСО, снижение восприимчивости к интеркуррентным заболеваниям в 2-3 раза, а также нормализация показателей периферической крови (Hb, лейкоциты, эозинофилы, СОЭ).

Выводы

1. У детей с ХГСО на фоне АД имеют место дефицит клеточного иммунитета в виде снижения уровня СД₃, СД₄, СД₈, ФАН,

IgA и увеличение содержания СД₁₉, концентрации ЦИК, а также гиперпродукция IgE и ИЛ-4.

2. Гиперпродукция IgE и ИЛ-4 свидетельствует о высоком уровне сенсibilизации, а также иммунокомпетентности организма при ХГСО на фоне АД и может служить в качестве одного из критериев иммунодиагностики у таких больных.

3. Терапевтический эффект и отсутствие осложнений при применении вобэнзима позволяют рекомендовать его для широкого использования в комплексном лечении детей при ХГСО на фоне АД.

Динамика иммунологических показателей у детей с ХГСО на фоне АД

Изучаемые показатели	Динамика иммунологических показателей (M±m)			
	контрольная группа (n=25)	больные дети (n=28)		
		до лечения	после лечения	
			град. лечение + вобэнзим (n=13)	град. лечение (n=15)
СД ₃ (Т-лимфоциты), %	56,21±0,98	40,24±1,20*	50,20±0,94 [#]	45,12±1,20 [#]
СД ₄ (Т-хелперы), %	34,50±1,40	21,00±1,32*	28,10±1,20 [#]	24,00±1,50
СД ₈ (Т-супрессоры), %	18,64±0,49	13,20±0,91*	16,80±1,20 [#]	14,40±1,00
СД ₁₉ (В-лимфоциты), %	11,16±0,73	19,00±0,44*	12,00±0,81 [#]	16,00±0,74 [#]
IgA, г/л	1,80±0,31	0,60±0,24*	1,40±0,18 [#]	0,78±0,15
IgM, г/л	1,71±0,44	1,84±0,36*	1,77±0,14	1,80±0,14
IgG, г/л	10,50±0,16	8,40±0,18	10,14±0,81	9,20±1,20
IgE, МЕ/мл	107,56±54,13	468,12±72,07*	182,17±56,05 [#]	312,17±82,09
ЦИК, ед.опт.пл.	0,002±0,004	0,048±0,006*	0,015±0,002 [#]	0,042±0,003
ФАН, %	50,50±1,11	39,25±1,40*	48,40±0,52 [#]	41,00±0,24
ИЛ-4, нг/мл	0,103±0,014	0,295±0,011*	0,174±0,015 [#]	0,258±0,012 [#]

Примечание: (P<0,001-0,01-0,05) * - по сравнению со здоровыми, # - по сравнению с данными до лечения.

1. Белокриницкий Д.Б. Методы клинической иммунологии // Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 277-310.
2. Борзов Е.В. Факторы риска развития аденоидных вегетаций у детей // Вест. оториноларингологии. – 2003. – №2. – С. 22-23.
3. Вальд М., Гозникова М., Масиновский З. Системная энзимотерапия в оториноларингологии и лечении респираторных заболеваний: Руководство для врачей. – СПб, 2000. – 40 с.
4. Гариб Ф.Ю. и др. Способ определения лимфоцитов // Расмий абортнома. – 1995. – №1. – С. 90.
5. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия // Иммунология. – 1999. – №5. – С. 5-8.
6. Назаров В.Ю. Современные вопросы иммунопатологии и методологии изучения заболеваемости детей // Иммунология. – 1991. – №1. – С. 93-97.
7. Намазова Л.С., Ревякина В.А., Балаболкин И.И. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей // Педиатрия. – 2000. – №1. – С. 56-65.
8. Полянова Т.С., Нечаев С.В., Поливода А.М. Роль хламидийной и микоплазменной инфекций в этиологии заболеваний ЛОР-органов //

- Вестн. оториноларингологии. – 2004. – №1. – С. 24-27.
9. Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н. и др. Цитокиновые механизмы аллергического воспаления у детей // Аллергол. и иммунол. – 2008. – Т. 9, №1. – С. 5.
10. Dittmar F.W. Wobenzim zur Behandlung der Patologie // Allgemtin-medizin. – 1990. – N9. – S. 155.
11. Romagani S. Citokines and chemoattractants in allergic inflammation // Mol. Immunol. – 2002. – Vol. 12 (12-13). – P. 881-885.

Поступила в редакцию 16.02.09.

© К.А. Ходжаева, Л.К. Рахманова, К.Р. Абдукадыров, 2009

**ЦИТОКИНОВІ ПОРУШЕННЯ ТА
ЕФЕКТИВНІСТЬ СИСТЕМОЇ
ЕНЗИМОТЕРАПІЇ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА
ХРОНІЧНИЙ ГНІЙНИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ,
НА ФОНІ АЛЕРГІЧНОГО ДІАТЕЗУ**

*Ходжаєва К.А., Рахманова Л.К., Абдукадыров К.Р.
(Ташкент)*

Резюме

З метою вивчення клініко-імунологічного статусу продукції інтерлейкіна-4 (ІЛ-4), механізму дії та терапевтичної ефективності wobenzim було обстежено 28 дітей віком від 3 до 14 років з хронічним з гнійним середнім отитом (ХГСО) на фоні алергічного діатезу (АД). Було виявлено, що ХГСО у дітей на фоні АД має перебіг з дефіцитом клітинного і гуморального імунітету, гіперпродукцією ІЛ-4, збільшенням концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), а також гіперімунноглобулінемією Е (ІgЕ). При лікуванні цього контингенту хворих залучення wobenzim в комплексну терапію дає високий терапевтичний ефект і дозволяє рекомендувати його для широкого застосування при лікуванні дітей з ХГСО на фоні АД.

**CITOKININ DISTARBENCES AND
EFFECTIVENESS OF ENZYMIC THERAPY IN
THE TREATMENT OF THE CHRONIC
PURULENT OTITIS MEDIA AT THE
CHILDREN WITH ALLERGIC DIATHESIS**

*Hodjaeva K.A., Rakhmanova L.K., Abdulkadirov K.R.
(Tashkent)*

Summary

Was examined 28 children with chronic purulent otitis media (CPOM) on allergic diathesis (AD) with the aim of investigation clinic-immunologic status, production interleikin-4 (il-4), mechanism of action and effectiveness wobenzim. Was showed, that CPOM on AD in children were with deficits of cell and humoral immunity, hyperproduction of il-4 increasing concentration of circulatory immune complexes and IgE. Including wobenzim in complex treatment was given high therapeutic effect and ask us to recommend it for widening using in complex treatment children with CPOM on AD.