

*Б.А. ЧЕРКЕСОВ, Ю.В. МИНИН, О.Ф. МЕЛЬНИКОВ*

## **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ПОЛИПЭКТОМИИ С УЧЕТОМ ТИПА ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ БОЛЬНОГО**

*ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко АМН Украины»  
(дир. – чл.-кор. АМНУ, проф. Д.И. Заболотный)*

Одной из важнейших задач современной ринологии остается создание более эффективной технологии лечения больных хроническим полипозным риносинуситом (ХПР) в послеоперационном периоде для исключения возникновения рецидивов заболевания. С этой целью отрабатываются различные подходы к лечению, основанные, как правило, на одном из патогенетических факторов заболевания – полиэтиологическом (С.В. Рязанцев, 1999), аллергическом (Д.И. Заболотный и соавт., 2001; Д.И. Безбах, 2002) или инфекционном (В.Ф. Филатов и соавт., 2003; А.В. Лупырь, 2007). Наряду с этими направлениями в разработке методов лечения больных в периоде после полипэктомии, был предложен системный клинико-иммунологический подход, основанный на подразделении пациентов в зависимости от ведущего иммунопатогенетического фактора, определяющего преимущественный тип иммунореактивности обследуемого – аллергический, инфекционно-воспалительный или аутоиммунный (Ю.В. Минин и соавт., 2008). Проведенные исследования показали, что наиболее значимыми для иммунопатогенеза ХПР являются наличие аллергии реактивного (немедленного) типа и, вероятно, недостаток таких иммуноглобулинов «первой линии реагирования», как IgM и IgA (О.Ф. Мельников и соавт., 2006). Причем данных анамнестического исследования недостаточно для определения аллергии у больных ХПР, т.к. лабораторные анализы показывают, что повышенный уровень IgE встречается у них в 2 раза чаще, чем выявляется при клиническом обследовании. На

втором месте по частоте обнаружения стоит гипофункциональное состояние системы иммунитета, которое серологически проявляется в уменьшении содержания иммуноглобулинов классов М, А и увеличении содержания провоспалительных цитокинов. Аутоиммунные реакции при ХПР на ДНК и белковые антигены ткани полипов наблюдаются еще реже, чем наличие иммунодефицитных состояний по серологическим показателям, и, по всей вероятности, являются отражением реактивных изменений в целостном организме. В связи с этими обстоятельствами возникло предположение о целесообразности проведения фармакотерапии после полипэктомии, основанной на устранении выявленных преимущественных отклонений в иммунном статусе больных. Определение эффективности такой терапии и характера изменений в иммунограммах в ближайшем и отдаленном периодах после лечения и определило цель настоящего исследования.

### ***Материал и методы***

В настоящем сообщении представлены результаты изучения эффективности лечения больных ХПР в послеоперационном периоде с аллергическим (у 20) и инфекционно-воспалительным (у 22) синдромами. Базовая послеоперационная терапия в обеих группах была одинаковой (детоксикация, топические кортикостероиды, витамины, мембранокорректоры). В группе с преобладанием аллергических реакций дополнительно использовался дезлоратадин, в группе с преобладанием инфекционно-воспалительной реакции ведущими были

антибактериальные препараты (цефалоспорины и макролиды) и средства, нормализующие микрофлору кишечника (линекс, хилак, лечебные йогурты).

В послеоперационном периоде пациенты обследовались в течение 6 мес с применением методов прямой и непрямой риноскопии и эндоскопически на наличие признаков рецидивирования полипозной ткани.

Иммунологические исследования касались изучения параметров системного гуморального иммунитета, содержания белков и регуляторных пептидов; определение системного иммунитета проводилось до операции, после нее и через 2 нед после окончания лечения. При аллергическом синдроме контролировались уровни общего IgE, интерлейкина-4 и  $1\beta$ , при инфекционно-воспалительном – показатели антител к антигенам гемолитического стрептококка, клебсиеллы и золотистого стафилококка, активность фагоцитирующих клеток, содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов классов М, G, А, а также интерлейкина-8. Группу сравнения составили 18 больных с аналогичным заболеванием, у которых послеоперационное лечение осуществлялось без учета патогенетических факторов с применением базовой терапии.

Материалом для иммунологических исследований служила сыворотка крови больных ХПР, контрольная сыворотка получена от 20 практически здоровых людей-доноров Киевской городской станции переливания крови.

С использованием наборов «ЛАТЕСТ» (реакция пассивной агглютинации латекса, «нагруженного» антигеном, производство ГНЦ Ин-т иммунологии, Москва, РФ) определялись антитела к микробным антигенам клебсиеллы (протеогликаны), золотистого стафилококка (протеин А). Антитела к антигену  $\beta$ -гемолитического стрептококка (стрептолизин-О) исследовались в реакции нейтрализации гемолиза эритроцитов человека с применением микрометода (О.Ф. Мельников, 1981). Кроме того, в сыворотке крови у обследуемых выявлялись уровни ЦИК методом осаждения сыворотки полиэтиленгликолем (Е.Л. Насо-

нов, 1987), содержание иммуноглобулинов – методом радиальной иммунодиффузии с использованием реактивов ГНЦ Института иммунологии (Москва, РФ). Содержание IgE определялось методом ИФА с помощью реактивов фирмы «Хема» (РФ), а интерлейкинов  $1\beta$ , 4 и 8 – тем же методом с применением реактивов ООО «Протеиновый контур» (СПб, РФ).

Статистическая обработка материала выполнялась вычислением относительного числа отклонений в показателях с последующим расчетом достоверности между ними с помощью метода углового преобразования по Фишеру и критерия t – Стьюдента (Е.В. Гублер, 1978), а титры антител выражались в логарифмах, которые обрабатывались согласно рекомендациям В.И. Левенсона (1989).

### ***Результаты исследований***

Иммунологические исследования, проведенные в двух выделенных нами группах, показали выраженную положительную динамику в «нормализации» аллергологических и иммунологических параметров. Так, содержание иммуноглобулина класса Е в сыворотке крови у больных ХПР с выраженным аллергическим типом иммунореактивности снижалось после проведенного лечения почти у половины пациентов и даже по средним значениям было достоверно более низким, чем до начала лечения (рис. 1). При этом содержание интерлейкина  $1\beta$ , повышенное в обеих группах, также было близким к показателям у практически здоровых доноров. Наряду с этим, более высокие уровни «проаллергического» интерлейкина 4, достоверно повышенные до начала лечения, изменялись мало (табл. 1). В группе сравнения тоже отмечалась положительная динамика в содержании иммуноглобулина Е и провоспалительных цитокинов, однако эти данные были недостоверными (рис. 1, табл. 1). В этой же таблице представлена динамика содержания цитокина (хемокина) интерлейкина-8 в процессе лечения лиц с инфекционно-воспалительным характером отклонений в иммунограмме, которая оказалась положительной с вектором в сторону снижения.

Содержание различных цитокинов в сыворотке крови у больных ХПР с различным типом иммунореактивности до и после лечения

Группы	Число наблюдений	Содержание цитокинов в пг/мл (M±m)		
		ИЛ-1β	ИЛ-4	ИЛ-8
Контроль	12	17,5±2,9	1,2±0,3	2,3±1,1
ХПР (а) до	15	19,2±1,2	8,5±1,5*	5,0±2,1
ХПР (а) после	14	16,6±0,9	3,5±1,6	3,2±1,7
ХПР (инф.-восп.) до	16	60,4±11,2*	2,4±0,6	10,9±2,3*
ХПР (инф.-восп.) после	12	30,3±8,1	4,8±1,7	5,1±1,2
ХПР (гр. сравн.) до	15	77,6±12,7*	6,2±1,4*	4,8±1,2*
ХПР (гр. сравн.) после	15	55,9±7,8*	4,8±1,2*	3,0±0,8

Обозначения: (а)- аллергический тип иммунограммы; (инф.-восп.) – инфекционно-воспалительный тип иммунограммы; \* - статистически достоверно по отношению к контролю (p<0,05).

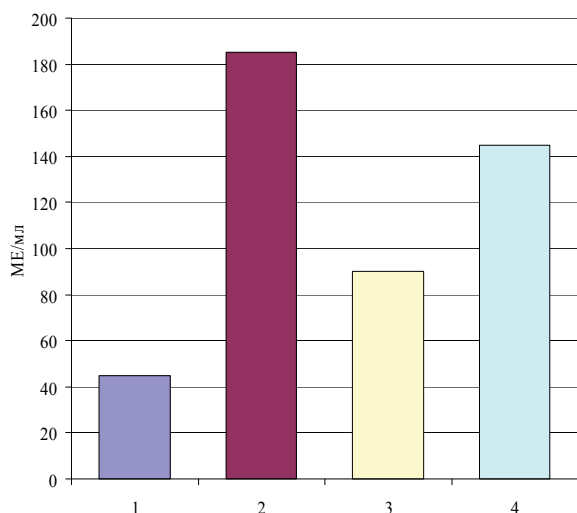


Рис.1. Содержание IgE в сыворотке крови у больных различных групп после лечения и практически здоровых доноров (аллергический тип иммунореактивности).

Обозначения: контроль – практически здоровые доноры; 1 – больные ХПР до лечения, 2 – больные ХПР с аллергической формой иммунореактивности после лечения; 3 – больные ХПР в группе сравнения после лечения.  $P_{1-2}<0,02$ ;  $P_{1-3}>0,05$ ;  $P_{1-2}<0,05$ ;  $P_{2-3}<0,05$ .

Одним из важных показателей позитивного влияния селективной терапии, основанной на характере иммунологических отклонений у больных ХПР, является «нормализация» содержания иммуноглобулинов и ЦИК в сыворотке крови у лиц из группы с инфекционно-воспалительным характером отклонений в иммунном статусе при назначении антибактериальных средств и анти-

оксидантов. Как показали наши исследования, уменьшение уровня антибактериальных иммуноглобулинов к протеину А золотистого стафилококка и к стрептолизину-О гемолитических стрептококков после проведенного лечения было достоверным (рис. 2), что свидетельствовало об элиминации этиологического фактора и косвенно подтверждалось уменьшением показателя ЦИК (рис. 3). В то же время сниженные уровни высокомолекулярных иммуноглобулинов классов А и М восстанавливались до контрольных значений, а содержание IgG изменялось мало (табл. 2).

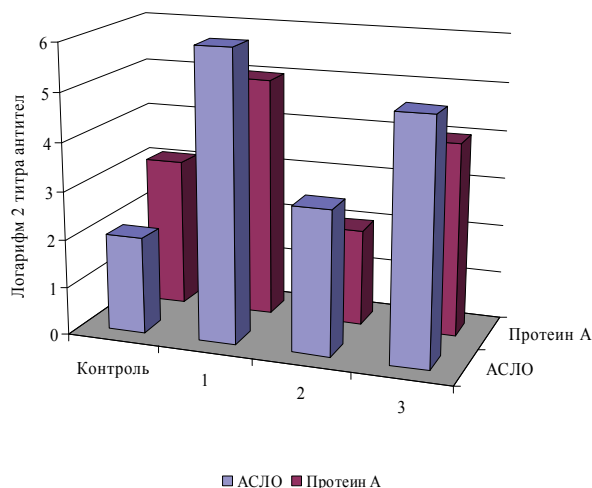


Рис. 2. Содержание антистрептолизина-О и антител к протеину А золотистого стафилококка в сыворотке крови у пациентов различных групп (инфекционно-воспалительный тип иммунореактивности).

Обозначения аналогичны представленным на рис. 1.

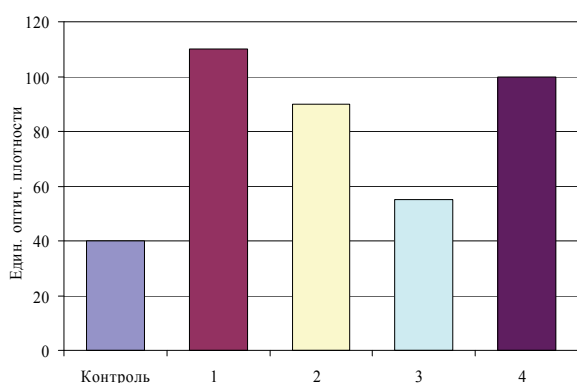


Рис. 3. Содержание ЦИК в сыворотке крови у больных ХПР до и после лечения по различным схемам.

Обозначения: 1 – до лечения, 2 – после лечения в группе с аллергическим типом иммунограмм; 3 – после лечения с инф.-воспал. типом иммунограмм; 4 – группа сравнения. Достоверность – (p). Контроль –  $1,2,4 < 0,05$ .

Отдаленные результаты в ближайшем (6 мес) периоде после полипэктомии и проведенного лечения оценивались методами клинической оториноларингологии по данным передней риноскопии и эндоскопии полости носа. Результаты обследований представлены в табл. 3, из которой видно, что применение селективной терапии, зависящей от результатов иммунологического тестирования больных ХПР, было более эффективным по данным клинического их обследования. Так, в группе с аллергической формой иммунореактивности возникновение рецидивов через полгода отмечалось в 10%, а в группе с инфекционно-аллергической формой – в 6,7%, в группе сравнения (традиционная терапия) – в 20% наблюдений.

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови у больных ХПР различных групп

Группы	Число наблюдений	Концентрация иммуноглобулинов в г/л (M±)		
		IgM	IgG	IgA
Контроль	12	1,2±0,3	9,9±2,2	1,8±0,3
ХПР (а) до	15	1,2±0,2	7,5±0,9	0,7±0,2*
ХПР (а) после	14	1,6±0,2	9,5±1,6	1,25±0,1
ХПР (инф.-восп.) до	16	0,5±11,2*	9,4±0,6	0,7±0,2*
ХПР (инф.-восп.) после	12	1,3±0,4	7,8±1,7	1,1±0,4
ХПР (гр. сравн.) до	15	0,6±0,7*	7,2±1,4	0,7±0,2*
ХПР (гр. сравн.) после	15	0,9±0,2	7,8±1,2	0,9±0,2

Примечание: \*- достоверно по отношению к контролю (p<0,05).

Таблица 3

Количество рецидивов в группах через 6 месяцев после полипэктомии и проведенного лечения

Группы	Передняя риноскопия		Эндоскопия носовой полости	
	количество рецидивов			
	абсолютное	относительн. (%)	абсолютное	относительн. (%)
Аллергическ.	0	0	3,0	10,0
Инфекц.-восп.	0	0	2,0	6,7
Сравнения	4	13,3	6,0	20,0

Таким образом, можно считать обоснованным выполнение иммунологического тестирования больных ХПР на этапе предоперационной подготовки определением

преобладающего характера иммунной реакции организма (аллергический, инфекционно-воспалительный или аутоиммунный) и назначением селективной адекват-

ной терапии в послеоперационном периоде. Иммунологические исследования, проведенные через 2 нед после полипэктомии, позволили определить более высокий уровень иммунореабилитации в этих группах

по сравнению с пациентами, которые лечились по стандартной методике, а клинические исследования показали достоверное удлинение ремиссии в течении заболевания.

1. Безбах Д.И. Имунологічні зміни в генезі поліпозного риносинуситу та методи їх корекції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / 14.01.19. - Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМНУ. - Київ, 2002.
2. Гублер Е.В. Математические методы анализа и распознавания патологических процессов. - Л.: Медицина, 1978. - 294 с.
3. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Безбах Д.И., Сидоренко Т.В. Типы аллергических реакций на микробные и тканевые антигены у больных полипозным риносинуситом // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 2001. - №3с. - С. 204-205.
4. Левенсон В.Т. Способ статистической обработки результатов титрования антител // Труды Московского НИИ эпидемиологии. - 1968-1969. - Т.12. - С. 72-74.
5. Лупырь А.В. Гистоиммунологические критерии лечения больных с полипами назальных синусов с использованием полибактериальной вакцины // Ринология. - 2007. - № 3. - С. 32-36.
6. Мельников О.Ф. Иммунологические аспекты генеза хронического тонзиллита и регуляции функциональной активности небных миндалин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / 14.00.16. - Киев. Институт физиологии АН УССР. - 1981.
7. Мельников О.Ф., Лупырь А.В., Смагина Т.В., Заболотная Д.Д., Зарицкая И.С., Тимченко М.Д. Цитокиновый и иммуноглобулиновый профили сыворотки крови при риносинуситах различной этиологии // Ринология. - 2006. - №1. - С. 23-28.
8. Минин Ю.В., Черкесов Б.А., Мельников О.Ф. Состояние реактивности больных полипозным риносинуситом как основа выбора средств фармакотерапии в послеоперационном периоде // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 2008. - № 5с. - С. 108-109.
9. Насонов Е.Л. Методические аспекты определения циркулирующих иммунных комплексов с использованием полиэтиленгликоля // Тер. архив. - 1987. - № 4. - С. 38-45.
10. Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая теория полипозных риносинуситов // Рос. ринология. - 1999. - №1. - С. 21-23.
11. Филатов С.В. Некоторые аспекты патогенетического воздействия аутовакцинации при полипозе носа // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 2003. - №3-с. - С. 225.

Поступила в редакцию 27.10.09.

© Б.А. Черкесов, Ю.В. Минин, О.Ф. Мельников, 2009

#### КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИРЕЦИДИВНОГО ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯ ПОЛІПЕКТОМІЇ З УРАХУВАННЯМ ТИПУ ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ХВОРОГО

*Черкесов Б.А., Минин Ю.В., Мельников О.Ф., (Київ)*

##### *Резюме*

В умовах клініки та лабораторії імунології апробований новий підхід до тактики лікування хворих на поліпозний риносинусит після операції видалення поліпів. Визначався індивідуальний імунний статус хворих. При підвищеному вмісті імуноглобуліна класу Е (>100 Мо/мл.) і нормальних рівнях імуноглобулінів інших класів та антитіл до патогенних мікроорганізмів носової порожнини призначались місцеві кортикостероїди і антигістамінні препарати, а при підвищеному вмісті антитіл до патогенних мікроорганізмів носової порожнини та імуноглобулінів використовувалась системна антибактеріальна терапія та антиоксиданти.

#### ALLERGY FACTORS IN OROPHARYNX SECRETION, CELLS OF PALATINE TONSILS, AND BLOOD SERUM AT CHRONIC TONSILLITIS AND HYPERTROPHY OF PALATINE TONSILS IN CHILDREN

*Melnikov O.F., Layko A.A., Bredun A.Yu. (Kiev)*

##### *Summary*

The contents of reacting antibodies (IgE, IgG4) in lysates of tonsils cells and in blood serum of children with hypertrophy of palatine tonsils, at chronic tonsillitis and in practically healthy ones were evaluated. It were estimated the content of the factor of inhibition of leucocytes' migration (LIF) in tonsils, oropharynx secretion and blood serum, as well as activity of immune killers in blood and in tonsils to targets that were sensitized by streptococci antigen. It were noted the differences in "allergic factors" content in children with hypertrophy of palatine tonsils and at chronic tonsillitis. The questions of differential immunodiagnostics of the noted diseases are discussed.