

*А.Ю. БРЕДУН, О.Ф. МЕЛЬНИКОВ, А.А. ЛАЙКО*

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛОКАЛЬНОГО И СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА НЕБНЫХ МИНДАЛИН ПРИ ИХ ГИПЕРТРОФИИ И ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ У ДЕТЕЙ**

### **Сообщение 5.**

## **ЛОКАЛЬНЫЕ ИММУНОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИ ГИПЕРТРОФИИ И ВОСПАЛЕНИИ НЕБНЫХ МИНДАЛИН**

*ГУ «Институт отоларингологии  
им. проф. А.И. Колосийченко НАМН Украины»; ОХМАТДИТ*

Диагностика гипертрофии небных миндалин или хронического тонзиллита по клиническим признакам не представляет значительных трудностей, однако параметры иммунного ответа, состояние факторов врожденного иммунитета и регуляторных пептидов, во многом определяющие течение заболевания, подходы к выбору метода лечения остаются недостаточно изученными [4, 5, 7, 15]. В предыдущих сообщениях нами были представлены данные о содержании различных факторов иммунитета и аллергии в ткани миндалин, ротоглоточном секрете (РС) и сыворотке крови при гипертрофии и хроническом тонзиллите у детей [1, 12], а также выявлено, что наиболее значимые отклонения в показателях наблюдались в ротоглоточном секрете и ткани небных миндалин.

В настоящей работе выполнены исследования и дан анализ составных местного иммунитета – иммуноглобулинов и цитокинов, противовирусных факторов, позволяющих проводить иммунодиагностику различных клинических состояний небных миндалин, что определяет подходы в выборе метода лечения и обосновании применения иммуномодуляторов.

#### **Материал и методы**

Исследовался ротоглоточный секрет у 55 пациентов с различным клиническим состоянием небных миндалин: без патологии (у 15), с наличием признаков хронического тонзиллита (у 20), с гипертрофией небных миндалин II-III степени (у 20). Возраст обследо-

ваемых – от 8 до 14 лет, лиц мужского и женского пола в каждой группе было поровну.

Ротоглоточный секрет (РС) мы собирали утром в одно и то же время, натошак, без предварительных ополаскиваний полости рта и чистки зубов. РС центрифугировался при 120 g в течение 10 мин, отделялась надосадочная жидкость и стерилизовалась пропусканием через фильтры Millipore (Чехия), а затем сохранялась при температуре 200С не более 1 мес. до тестирования, придерживаясь методических рекомендаций по исследованию ротоглоточного секрета [6].

Определение иммуноглобулинов проводилось методом радиальной иммунодиффузии в геле в модификации Simmons (1971), с использованием готовых наборов реактивов, позволяющих исследовать секреторный и мономерный иммуноглобулин класса А (sIgA, mIgA) и IgG (реактив ГНЦ «Иммунология», Москва). При этом для изучения данных белков в зоне низких концентраций использовались рекомендации О.Ф. Мельникова и соавторов [11].

Из цитокинов в РС у обследуемых исследовалось содержание интерлейкинов 1 $\beta$ , 8, 10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-GSF), фактор торможения миграции лейкоцитов (ФТМЛ), интерфероны  $\alpha$ - и  $\gamma$ - типов. Определение цитокинов, за исключением ФТМЛ, определялось с применением иммуноферментного метода с помощью наборов реактивов фирм «Протеиновый контур» и «Цитокин» (Россия), а также анализатора Stat-Fax 2100 (США). ФТМЛ в РС у лиц обследуемых групп трестировался с использованием

капиллярного теста и лейкоцитарной массы здоровых доноров при планиметрическом учете, как это рекомендовано [7, 16]. Результаты обрабатывались с применением средней и среднего квадратического отклонения, достоверность между группами определялась с помощью критерия t (Стьюдента), согласно рекомендациям Е.В. Гублера [3].

### Результаты и их анализ

Исследование содержания иммуноглобулинов в РС у обследуемых детей показало, что при хроническом тонзиллите вне стадии обострения заболевания выявлены наиболее низкие показатели sIgA и наиболее высокие IgG (рис. 1).

Концентрации интерлейкинов 1, 8, 10, GM-GSF и интерферонов представлены в таблице. Из представленных данных следует, что провоспалительные цитокины 1 и 8 содержатся в большем количестве в РС у больных ХТ, уровень GM-GSF был примерно одинаковым у здоровых и детей с ГНМ, а интерферонов снижен в 5-10 раз при ХТ, особенно раннего  $\alpha$ -интерферона.

Что касается активности ФТМЛ в РС у обследуемых детей, то наиболее активным в отношении выхода из капилляров лейкоцитов был РС у больных хроническим тонзиллитом (рис. 2), что свидетельствует о наличии в нем факторов клеточной гиперчувствительности. Подобные данные о высокой степени гиперчувствительности клеток миндалин к микробным антигенам у детей с хроническим тонзиллитом были получены О.Ф. Мельниковым [7], что предполагает высокий уровень формирования аллергии замедленного типа.

Подобные результаты в отношении содержания иммуноглобулинов и некоторых цитокинов, особенно провоспалительной направленности, у взрослых и детей, больных

хроническим тонзиллитом, получены и другими авторами [2, 4, 5, 13, 17]. Большинство исследователей считает, что повышение уровня провоспалительных интерлейкинов при ХТ является отражением пролонгации воспаления, т.е. даже при отсутствии клинических проявлений заболевания имеет место повышенное содержание «воспалительных факторов» в РС. Не исключено, что повышенная активность ФТМЛ при ХТ как раз и обусловлена продукцией этого фактора при контакте сенсibilизированных клеток с микробными или вирусными антигенами. Наряду с этим, уровень такого провоспалительного цитокина, как GM-GSF, в РС у обследуемых был примерно одинаковым, что не предполагает активного участия этого фактора в реализации воспалительных реакций в нёбных миндалинах или привлечения значительного количества клеток в миндалины при гипертрофии.

Ключевыми оценочными и дифференциально-диагностическими факторами при ГНМ и ХТ служит уровни интерферонов. Низкое содержание  $\gamma$ -интерферона в РС у больных ХТ является следствием его слабой продукции в самих миндалинах [1, 20]. В значительной степени это относится и к содержанию в РС больных ХТ раннего ( $\alpha$ ) интерферона. Полученные данные, позволяют предполагать с одной стороны снижение противовирусной защиты при ХТ самих миндалин и всего локального иммунитета ротовой части глотки [14, 18], а с другой стороны, также снижение уровня антиаллергической резистентности [12]. Наконец, определение интерферонов в РС у больных может служить иммунодиагностическим дифференциальным индикатором между клиническим состоянием нёбных миндалин – гипертрофией и воспалением, а также может быть основанием и оценочным критерием эффективности проводимой терапии.

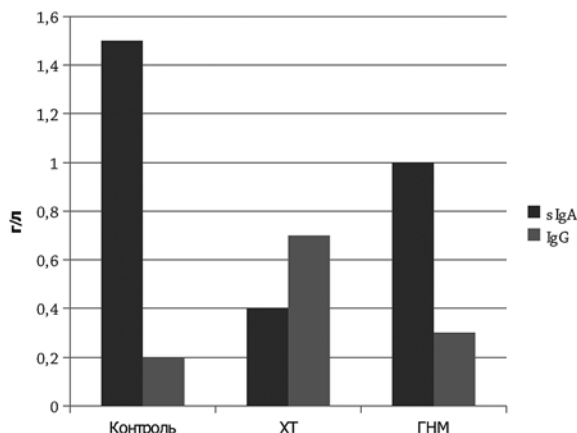


Рис. 1. Содержание иммуноглобулинов (sIgA, IgG) в РС у больных ХТ, детей с ГНМ и в контрольной группе.

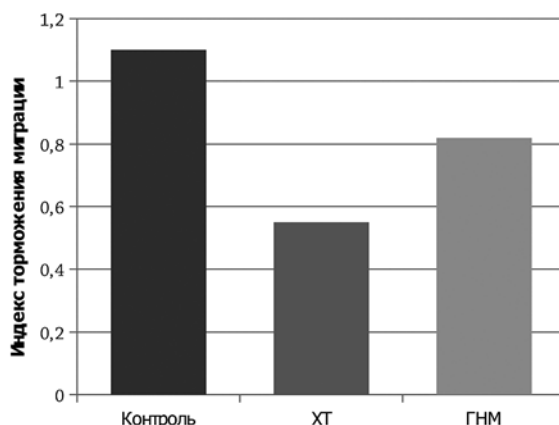


Рис. 2. Активность ФТМЛ РС у обследуемых разных групп.

**Содержание (пг/мл) различных цитокинов  
в РС у обследованных разных групп**

Цитокины:	Контроль	Гипертрофия тонзилл	Хронический тонзиллит
	содержание цитокинов (пг/мл)		
Интерлейкин 1β	7,2 (0-10)	20,2 (10-27)	38,5 (22-45)*
Интерлейкин 8	8,5 (0-12)	11,2 (0-15)	29,8 (20-45)*
Интерлейкин 10	0,5 (0-2)	1,5 (0-3)	0
GM-GSF	46,5 (37-70)	72,7 (50-88)	74,0 (56-90)
Интерферон-γ	10,5 (0-25)	9,5 (7-14)	1,7 (0-6)*
Интерферон-α	210,5 (160-300)	586,5 (255-890)*	54,5 (33-69)*

- Бредун А.Ю. Уровни интерферонов в ротоглоточном секрете, сыворотке крови и в клетках тонзилл при различном клиническом состоянии небных миндалин // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2010. – №4. – С. 17-21.
- Горбачевский В.Н. Клинико-экспериментальное изучение роли небных миндалин в защитных реакциях организма: Автореф. дис. ... докт. мед. наук (14.00.04). – Киев, 1980. – 42 с.
- Гублер Е.В. Математические методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
- Заболотный Д.И., Мельников О.Ф. Теоретические аспекты генеза и терапии хронического тонзиллита. – Киев, Здоров'я, 199. – 145 с.
- Заболотный Д.И., Мельников О.Ф. Клиническая иммунология в отоларингологии: достижения и перспективы // Материалы 10-го съезда отоларингологов Украины. – Судак, 2010. – С. 85.
- Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Тимченко С.В., Заболотна Д.Д. Дослідження ротоглоткового секрету у хворих на хронічні запальні та алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів: Метод. рекомендації. – Київ, 2008. – 27 с.
- Мельников О.Ф. Иммунологические аспекты генеза хронического тонзиллита и регуляции функциональной активности небных миндалин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.16. – Киев. Институт физиологии АН УССР, 1981. – 294 с.
- Мельников О.Ф. Современные тенденции в изучении генеза хронического тонзиллита и разработке методов его лечения // Сучасні проблеми отоларингології. – 1993. – С. 252-2524.
- Мельников О.Ф., Заболотный Д.И. Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах. Концепция диагно-
- стики иммунодефицитов при патологических процессах в слизистых оболочках. – Киев. – 2003. – 30 с.
- Мельников О.Ф., Заболотный Д.И. Новый концептуальный підхід до діагностики імунодефіцитного стану на основі визначення вмісту секреторного імуноглобуліну А при інфекційно-запальних захворюваннях ЛОР-органів // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2002. – №6. – С. 2-6.
- Мельников О.Ф., Кобицкий М.М., Казанец И.В., Кунах Т.Г., Калущкий И.В., Бондарчук А.Д. Определение иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии в зоне низких концентраций // Імунологія та алергологія. – 2003. – №3. – С. 13-15.
- Мельников О.Ф., Лайко А.А., Бредун А.Ю. Сообщение 3. Факторы аллергии в ротоглоточном секрете, клетках небных миндалин и сыворотке крови при хроническом тонзиллите и гипертрофии небных миндалин у детей // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – №6. – С. 9-14.
- Олійник В.В. Етіопатогенетичне обґрунтування комплексного лікування хронічного тонзиліту у дітей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.01.19 – оториноларингологія). – Київ, 2006. – 20 с.
- Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – т. 3, №2. – С. 16-22.
- Хмельницкая Н.М. Морфологические изменения гипертрофированных небных миндалин при различных формах консервативного лечения // Арх. пат. – 1990. – №5. – С. 36-40.
- Blank I. Реакция торможения миграции макрофагов // В кн.: Иммунологические методы / Под ред. Х. Фриммеля. – М.: Мир (пер. с нем.), 1979. – С. 163-168.

17. Brandtzaeg P. The B-Cell Development in tonsillar lymphoid follicles // Acta Otolaryngol. (Stockh). – 1996, suppl 523. – P. 55-59.
18. Hurlock E.C. Interferons: potential role in effects // Med. Hypothes. – 2001. – № 5. – P. 558-566.
19. Simmons P. Quantitation of plasma proteins in low concentrations using RID // Clin. Chim. Acta. – 1971. – b. 35. – P. 52-57.
20. Tanaka S., Nakagava Sh., Furukawa M. Detection of Cytokine Expression in Human Palatine Tonsils // Acta Otolaryngol. (Stockh). – 1996, suppl 523. – P. 78-79.

Поступила в редакцію 15.02.11.

© А.Ю. Бредун, О.Ф. Мельников, А.А. Лайко, 2011

**ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
ЛОКАЛЬНОГО І СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ  
ПІДНЕБІННИХ МИГДАЛИКІВ  
ПРИ ЇХ ГІПЕРТРОФІЇ ТА ХРОНІЧНОМУ  
ЗАПАЛЕННІ У ДІТЕЙ.**

**ПОВІДОМЛЕННЯ 5.**

**ЛОКАЛЬНІ ІМУНОДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ  
ПРИ ГІПЕРТРОФІЇ ТА ЗАПАЛЬНИХ  
ПІДНЕБІННИХ МИГДАНИКАХ**

*Бредун О.Ю., Мельников О.Ф., Лайко А.А. (Київ)*

*Резюме*

Досліджувався ротоглотковий секрет (РС) у 55 пацієнтів з різним клінічним станом піднебінних мигдаликів: без патології (у 15), з ознаками хронічного тонзиліту (у 20), з гіпертрофією піднебінних мигдаликів II-III ступеня (у 20). Показано, що у хворих на хронічний тонзиліт дітей поза стадією загострення хвороби виявляються найбільш низькі концентрації sIgA на найбільш високі IgG. Прозапальні цитокіни 1 і 8 знаходяться у великій кількості у РС у хворих на ХТ, концентрація GV-GSF була майже однаковою у здорових та дітей з ГП, а інтерферонів знижена у 5-10 разів в РС у дітей з ХТ, особливо раннього  $\alpha$ -інтерферону. Визначено рівень інтерферонів у РС хворих може слугувати імунодіагностичним диференціальним індикатором між клінічним станом піднебінних мигдаликів – гіпертрофією та запаленням, а також бути основою та оцінювальним критерієм ефективності виконуваної терапії.

**IMMUNOLOGIC CHARACTERISTICS  
OF LOCAL AND SYSTEMIC IMMUNITY  
TO THEIR PALATINE TONSILS DURING  
THEIR HYPERTROPHY AND CHRONIC  
INFLAMMATION IN CHILDREN.**

**MESSAGE 5.**

**LOCAL IMMUNODIAGNOSTIC CRITERIA  
FOR HYPERTROPHY AND INFLAMMATORY  
PALATINE TONSILS**

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

*Summary*

Oropharynx secret (OS) was investigated in 55 patients with different clinical condition of the palatine tonsils: no pathology (in 15 patients), with signs of chronic tonsillitis (in 20 patients), with hypertrophy of palatine tonsils II-III degree (in 20 patients). It is shown that in children patients with chronic tonsillitis beyond the stage of exacerbation it was detected the lowest concentration of sIgA at the highest IgG. Proinflammatory cytokines 1 and 8 are a large number of OS in patients with CT, the concentration of GV-GSF was almost identical in healthy and children with CP, and interferon reduced 5-10 times in OS in children with CT, especially early  $\alpha$ -interferon. The level of interferon in OS patients can serve as indicators of immunodiagnostic differential between the clinical condition of the palatine tonsil – hypertrophy and inflammation, and also be the basis of estimates and the criterion of effectiveness of therapy performed.