

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ЕКСУДАТИВНИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ

Т.Ю.Запорожець, Ю.К.Запорожець

*ДЗ "Луганський державний медичний університет",
Луганська міська багатoproфільна лікарня №1*

Вступ

Останнім часом відмічається зростання хворих, які страждають на ексудативний середній отит (ЕСО). Серед факторів, що сприяють підвищенню захворюваності цього патологічного процесу є погіршення екології та харчування, перевтома, стресові ситуації, зростання рецидивних форм гострих респіраторних захворювань, що сприяє пригніченню загального та локального імунітету [1, 2, 4, 6, 9]. Пусковим моментом в розвитку ЕСО є дисфункція слухової труби, яка формується при гострій респіраторній вірусній інфекції, гострій або хронічній патології носоглотки, носу та навколососових пазух [3, 5, 8, 12, 13]. Враховуючи рецидивуючий характер патологічного процесу у вусі, можна думати про імунну недостатність у хворих на ЕСО.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ "Луганський державний медичний університет" за темою "Імунні та імунopatологічні особливості ексудативних середніх отитів, імуноткорекція, імунореабілітація." (№ держреєстрації 0111U009618).

Метою роботи було вивчення порушень клітинної ланки системного імунітету у хворих на ексудативний середній отит та його значення у формуванні хронічного рецидивуючого отиту.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 67 хворих на ЕСО, з яких було 23 чоловіків (34,3%) та 44 жінок (65,7%) віком від 18 до 53 років. Серед обстежених у 42 хворих (62,7%) діагностовано

гострий перебіг захворювання і у 25 пацієнтів (37,3%) відмічався хронічний перебіг ЕСО з тривалістю хвороби від 3 до 8 років (середня тривалість $4,9 \pm 0,6$ років). Початок захворювання обстежені пов'язували з епізодом гострої респіраторної вірусної інфекції 43 особи (64,2%).

У 17 пацієнтів (25,4%) виявлено супутню алергологічну гіперчутливість (поліноз, хронічний поліпозний етмоїдит), а також хронічний тонзиліт - 13 осіб (19,4%), хронічний риносинусит - 17 осіб (25,4%), інфікування вірусами герпетичної групи (вірусом простого герпесу - 32 осіб, вірусом Епштейн-Барр - 28 осіб, цитомегаловірусом - 23 особи).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком від 20 до 48 років (донори).

При проведенні клінічного дослідження було встановлено, що всі хворі, які були під наглядом скаржилися на зниження слуху, відчуття закладеності та рідини у вусі. При отоскопії барабанна перетинка втягнута, каламутна, рожевого кольору, інфільтрована, світловий конус скорочений, подекуди визначається рівень ексудату.

Популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів крові оцінювали за допомогою непрямой імунофлюоресценції після їх специфічного з'єднання з моноклональними антитілами (МКАТ) до CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ НВЦ "МедБиоСпектр" (РФ - Москва) [10]. При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т лімфоцитів, CD4+ - до популяції Т хелперів/індукторів, CD8+ - Т-супресорів/кілерів, CD22+ - до В-клітин. Вираховували імунорегуляторний індекс CD4/CD8 (Th/Ts). Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом [11] з використанням в якості неспецифічного мітогену ФГА (індукована) та спонтанна. Обробку одержаних результатів здійснювали з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Windows professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Srtat [7].

Отримані результати та їх обговорення

У результаті проведення досліджень імунного статусу встановлені порушення клітинної ланки в гострий період ЕСО у 48

пацієнтів (71,6%), причому у 5 осіб (7,5%) було діагностовано суттєві порушення імунологічного гомеостазу, помірно виражені зсуви - у 43 пацієнтів (64,2%). У 12 хворих із ЕСО імунологічні показники залишалися в межах норми. У решти обстежених (7 осіб.; 10,4%) відмічено зростання імунологічних показників. При хронічному перебігу ЕСО порушення імунологічного гомеостазу були більш виражені, ніж при гострому (табл. 1).

Таблиця 1

Порушення загальної популяції Т-лімфоцитів у хворих на ЕСО (абс./%)

Показники	Перебіг ЕСО	Градації вивчених показників				
		до 45	46-53	54-65	66-71	72 і вище
CD3+ %	гострий (n=42)	0	8/19,0	17/40,5	10/23,8	7/16,7
	хронічний (n=25)	5/20,0	12/48,0	6/24,0	2/8,0	0
	норма	69,3±1,6				

Вказані імунні порушення характеризувались Т-лімфопенією різного ступеня вираженості із дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, який переважно полягав у зменшенні числа CD4+-клітин (Т хелперів/індукторів) на фоні нормальної кількості або помірного зниження числа Т супресорів/кілерів (CD8+-лімфоцити) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники клітинного імунітету у хворих на ЕСО (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Обстежені хворі (n=67)		P
		гострий перебіг ЕСО (n=42)	хронічний перебіг ЕСО (n=25)	
CD3+, %	69,3±1,6	60,6±2,0*	47,3±1,4**	< 0,05
Г/л	1,32±0,05	1,21±0,04	0,76±0,08*	< 0,05
CD4+, %	45,3±1,3	40,5±1,7	33,2±1,1*	< 0,05
Г/л	0,85±0,03	0,81±0,05	0,53±0,05*	< 0,05
CD8+, %	22,1±0,7	23,0±1,5	21,4±1,6	> 0,05
Г/л	0,42±0,02	0,46±0,03	0,34±0,04*	< 0,05
CD22+, %	22,5±1,3	21,5±1,1	23,7±1,3	> 0,05
Г/л	0,42±0,03	0,43±0,02	0,38±0,02	> 0,05
CD4/CD8	2,05±0,06	1,76±0,04*	1,55±0,02**	< 0,05

Примітка: в табл. 2 та 3 ймовірність різниці показників вирахована між показником групи та нормою при <0,05 - *; <0,01 - ** та <0,001 - ***; P - вірогідність відмінності між групами обстежених хворих

У хворих гострим перебігом ЕСО мали місце переважно помірно виражені імунні зсуви з боку клітинної ланки імунітету - рівень тотальної популяції Т-лімфоцитів у них дорівнював 60,6±2,0%

тобто знижувався у відносному співвідношенні у середньому в 1,14 рази (P>0,05) порівняно з нормою, а абсолютна кількість (CD3+) складала 1,21±0,04 Г/л, що на 10,9% при абсолютному вирахуванні (P>0,05). При хронічному перебігу ЕСО рівень клітин з фенотипом CD3+ складав 0,76±0,08 Г/л (47,3±1,4%), що було суттєво менше норми (P<0,01-0,05) (табл. 2).

Поряд з цим відмічався дисбаланс основних регуляторних субпопуляцій Т лімфоцитів, вираженість якого залежала від клінічного перебігу патологічного процесу у вусі. У хворих з гострим перебігом ЕСО мала місце тенденція до зниження рівня CD4+ лімфоцитів, при цьому даний показник не вірогідно відрізнявся від норми як при відносному (40,5±1,7%; P>0,05) так і абсолютному вирахуванні (0,81±0,05 Г/л; P>0,05) (табл. 2). Необхідно відмітити, що у 9 (21,4 %) хворих спостерігалось підвищення кількості клітин з фенотипом CD4+ до 54,2±2,1%, що було в 1,2 вище норми (P<0,05). При хронічному перебігу хвороби кількість Т-хелперів/індукторів складала 0,53±0,05 Г/л (P<0,05) перебігу хвороби, тобто кратність зменшення вірогідно нижче норми в 1,6 рази і при порівнянні з групою хворих із гострим перебігом ЕСО - в 1,53 рази (P<0,05). При цьому мінімального значення кількість циркулюючих Т-хелперів/індукторів набувала у 7 (28,0%) хворих з хронічним перебігом і складало в середньому 29,9±1,5%, що було в 1,52 рази менше норми (P<0,01), а в абсолютному обчисленні з урахуванням вираженості Т-лімфопенії майже в двічі (P<0,01). Дослідження кількості клітин з фенотипом CD8+ у хворих з гострим перебігом ЕСО знаходився в межах норми (23,0±1,5 %, при нормі 22,1±0,7%; P>0,05). У 5 хворих (11,9%) відбувалося зростання рівня Т-хелперів/індукторів в 1,2 рази (P<0,05), а у 7 пацієнтів (16,7%) діагностовано зменшення кількості CD8+-клітин в 1,2-1,4 рази (P<0,05). В групі хворих з хронічним перебігом хвороби мало місце тенденція до зниження відносного числа CD8+-клітин до 21,4±1,6%, тобто досягало нижньої межі норми, кількість яких складала в середньому 0,34±0,04 Г/л (при нормі 0,42±0,02*10⁹/л; P<0,05), що було в 1,24 рази нижче норми (P<0,05) (табл. 2). Внаслідок дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів переважно за рахунок зниження CD4-клітин, імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який відбиває

співвідношення Т хелперів/індукторів і Т супресорів/кілерів, також знижувався в обох групах обстежених хворих. Так, при гострому перебігу ЕСО, його рівень досягав значення $1,76 \pm 0,04$ (при нормі $2,05 \pm 0,06$; $P < 0,05$), що було в середньому в 1,17 рази менше від норми (табл. 1). Враховуючи більш суттєву Т лімфопенію і виражений дисбаланс основних регуляторних субпопуляцій при хронічному перебігу ЕСО, значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 в таких пацієнтів було знижено в 1,32 рази і складав у середньому $1,55 \pm 0,02$ ($P < 0,01$) (табл. 2).

Вивчення рівня В-лімфоцитів (CD22+клітин) у периферичній крові в гострий період ЕСО не відрізнялось від показника норми як в абсолютному та відносному вираженні В-клітин у хворих з гострим перебігом хвороби $21,5 \pm 1,1$ (при нормі $22,5 \pm 1,3\%$; $P > 0,05$) і $0,43 \pm 0,02$ Г/л (при нормі $0,42 \pm 0,03$ Г/л; $P > 0,05$). Водночас у хворих з хронічним перебігом ЕСО число В-клітин досягала верхньої межі норми ($23,7 \pm 1,3\%$; $P > 0,05$), враховуючи зниження загальної кількості лімфоцитів, абсолютний їх рівень складав $0,38 \pm 0,02$ Г/л ($P > 0,05$), що було на нижній межі норми.

При визначенні показників клітинного імунітету була проаналізована спонтанна функціональна активність Т-клітин. Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, у хворих з гострим перебігом ЕСО мав тенденцію до зменшення ($43,2 \pm 1,9\%$; $P > 0,05$), а при хронічному перебігу хвороби був менше норми в 1,67 рази (при нормі $47,2 \pm 2,4\%$; $P < 0,05$). При дослідженні функціональної активності Т-лімфоцитів за допомогою РБТЛ з мітогеном ФГА було встановлено її зниження у 54 хворих (80,6%). Причому при хронічному перебігу ЕСО має місце суттєве зниження показників індукованої РБТЛ, що свідчить про пригнічення функціональних спроможностей лімфоцитів. Так, показник індукованої РБТЛ дорівнював $45,2 \pm 1,3\%$, що було менше норми в 1,44 рази (при нормі $65,2 \pm 2,0\%$; $P < 0,01$). Водночас при гострому перебігу хвороби у більшості обстежених (28 осіб; 66,7%) виявлено зниження цього показника, хоча у 8 хворих (19,0%) спостерігалось помірне зростання показника індукованої РБТЛ. Взагалі показник РБТЛ в групі хворих з гострим перебігом ЕСО від норми не відрізнявся $66,4 \pm 2,4\%$ ($P > 0,05$) (табл. 3).

Показники РБТЛ у обстежених хворих на ЕСО (М±m)

Показник РБТЛ	Норма	Обстежені хворі (n=67)		P
		гострий перебіг ЕСО (n=42)	хронічний перебіг ЕСО (n=25)	
спонтанна РБТЛ, %	47,2±2,4	43,2±1,9	28,2±1,2*	<0,05
індукована РБТЛ, %	65,2±2,0	66,4±2,4	45,2±1,3**	<0,05

Отже, у хворих в гострий період ЕСО встановлена наявність вторинного імунodefіцитного стану, який характеризується Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, суттєвим зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ. Ступінь вираженості яких залежав від перебігу хвороби. Отримані результати необхідно враховувати в комплексній терапії запального процесу у середньому вусі.

Висновки

1. В обстежених хворих в гострий період ексудативного середнього отиту формується вторинний клітинний імунodefіцит, що проявляється переважно дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) та зниженням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 на тлі загальної Т-лімфопенії, а також зменшення функціональної активності Т-клітин за даними спонтанної та індукованої РБТЛ.

2. Ступінь виявлених імунологічних змін корелював із клінічним перебігом ЕСО, що необхідно враховувати при розробці ефективних методів імункорекції та імунореабілітації даної категорії хворих

Література

- Бурмистрова, Т.В. *Современные этиопатогенетические аспекты экссудативного среднего отита* / Т.В. Бурмистрова // *Российская оториноларингология*. - 2004. - № 1(8). - С. 25 - 28.
- Бурмистрова, Т.В. *Этиологические аспекты экссудативного среднего отита* / Т.В. Бурмистрова, Н.А. Дайхес, А.В. Анташев, М.А. Мокроносова // *Российская оториноларингология*. - 2004. - № 5 (12). - С. 38 - 44.

3. Бурмистрова, Т.В. Принципиальные подходы к лечению экссудативного среднего отита / Т.В. Бурмистрова // *Российская оториноларингология*. - 2005. - № 1. - С. 39 - 41.
4. Дроздова, М.В. Иммунологические аспекты формирования экссудативного среднего отита у детей / М.В. Дроздова, Г.И. Тимофеева // *Российская оториноларингология*. - 2006. - № 6 (25). - С. 45 - 48.
5. *Иммунологические методы / под ред. Г.Фримеля : пер. с нем.* - М.: Медицина, 1987. - 472 с.
6. Кашкин К.П. Уровни регуляции иммунного ответа / К.П. Кашкин // *Молекулярная и клеточная регуляция инфекционного иммунитета / К.П. Кашкин*. - М.: Медицина, 1985. - 68 с.
7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
8. Преображенский Н.А. Экссудативный средний отит / Н.А. Преображенский, И.И. Гольдман. - М.: Медицина, 1987. - 192 с.
9. Стратиева, О.В. Экссудативный средний отит: причина, диагностика, лечение. / О.В. Стратиева, А.А. Ланцов, Н.А. Арефьева. - Уфа: Башкирский гос. мед. ун-т, 1998. - 322 с.
10. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // *Лаб. дело*. - 1989. - № 6. - С. 71-72.
11. Фролов В.М. Использование "иммунологического компа" для диагностики иммунных нарушений / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, С.Е. Казакова // *Клинич. лаборат. диагностика*. - 1994. - № 1. - С. 10-13.
12. Goodhill V. Secretory otitis media: Ear, disease, deafness and diagnosis / V. Goodhill, R. Bockman. - London, 1979. - P. 307 - 399.
13. Hemlin C. Secretory otitis media: Bacteriology a. immunology of the nasofarynx / Claes Hemlin. - Stocholm, 1994. - 21 p.

Резюме

Запорожець Т.Ю., Запорожець Ю.К. Показники клітинної ланки системного імунітету у хворих на екссудативний середній отит.

В обстежених хворих в гострий період екссудативного середнього отиту було встановлено вторинний клітинний імунodefіцит, що проявляється переважно дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) та зниженням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 на тлі загальної Т-лімфопенії, а також зменшення функціональної активності Т-клітин за даними спонтанної та індукованої РБТЛ. Встановлені дані

необхідно враховувати при розробці ефективних методів імунорекції та імунореабілітації даної категорії хворих.

Ключові слова: екссудативний середній отит, вторинний клітинний імунodefіцит, Т-лімфоцити.

Резюме

Запорожець Т. Ю., Запорожець Ю. К. Показатели клеточного звена системного иммунитета у больных с экссудативным средним отитом.

У обстежених хворих в гострий період екссудативного середнього отита був встановлений вторинний клітинний імунodefіцит, який проявляється дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) і зниженням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 на фоні загальної Т-лімфопенії, а також зменшення функціональної активності Т-кліток по даним саонтанної та індукованої РБТЛ. Установлені дані необхідно учити при розробці ефективних методів імунорекції і імунореабілітації даної категорії хворих.

Ключевые слова: экссудативный средний отит, вторичный клеточный иммунодефицит, Т-лимфоциты.

Summary

Zaporozhets T. Y., Zaporozhets Yu. K. Indexes of cellular link of system immunity for patients with an eksudative otitis media.

For the inspected patients in a sharp period of eksudative otitis media the second cellular immunodeficiency which shows up the deficit of circulatory T-helpers/inductors (CD4+) and decline of immunoregulatory index of CD4/CD8 on a background a general T-lymphopeniya, and also diminishing of functional activity of T-cages, was set from data of spontaneous and induce RBTL. The set information must be taken into account at development of effective methods of immunocorrection and immunorehabilitation of this category of patients.

Key words: eksudative otitis media, second cellular immunodeficiency, T-lymphocytes.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.В.Кузнецова