

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ ЭКССУДАТИВНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ

Щербик Н.В., Климов А.В., Кологривова Е.Н., Фёдорова О.В., Комарова С.В.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

### РЕЗЮМЕ

Обследованы 24 ребенка с диагнозом «хронический аденоидит» (1-я группа). Во 2-ю группу (24 ребенка) включены дети с диагнозом «хронический аденоидит в сочетании с экссудативным средним отитом». Состояние мукозального иммунитета оценивали по содержанию в назальных смывах секреторного иммуноглобулина А (SIgA), интерлейкина-6 (IL-6), интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), интерлейкина-10 (IL-10). Обнаружено снижение концентрации SIgA и высокая частота выявления IFN- $\gamma$  у детей 2-й клинической группы, что позволяет рассматривать данные особенности мукозального иммунитета как факторы риска развития экссудативного среднего отита.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический аденоидит, экссудативный средний отит, цитокины, мукозальный иммунитет.

### Введение

Экссудативный средний отит (ЭСО) – негнойное заболевание среднего уха, проявляющееся скоплением в его полостях экссудата (серозного, слизистого или мукоидного характера), что приводит к формированию определенного симптомокомплекса, основной составляющей которого является тугоухость звукопроводящего или смешанного характера. Частой причиной тубарной дисфункции может быть хронический аденоидит (ХА) [1].

Хронический аденоидит занимает ведущее место в общей структуре лор-заболеваний у детей дошкольного и младшего школьного возраста и составляет от 20 до 56% болезней верхних дыхательных путей [4]. Заболевание характеризуется сравнительной стойкостью, а в выраженных случаях – малой обратимостью патологического процесса. Связь ХА с поражением отдельных органов и систем крайне разнообразна, а число сопряженных заболеваний насчитывает несколько десятков [3].

Глоточная миндалина, как и другие миндалины лимфоэпителиального глоточного кольца, отвечает за хоминг иммунокомпетентных клеток в нос, глотку и дыхательные пути и выступает основным продуцентом интерферонов, регулятором интенсивности им-

мунных ответов и продукции необходимого количества секреторного иммуноглобулина А (SIgA) [2]. В частности, глоточная миндалина является главной структурной единицей мукозоассоциированной лимфоидной ткани для носа и околоносовых пазух, известной как назоассоциированная лимфоидная ткань – НАЛТ.

Имеются сведения о том, что глоточная миндалина с мерцательным эпителием слизистой оболочки носа и носоглотки обладает возможностью продуцировать SIgA в большем количестве, чем небные миндалины [2]. Именно полость носа как начальный отдел респираторного тракта прежде всего и в большей степени принимает на себя патогенные агенты из внешней среды. SIgA, являющийся одним из главных компонентов мукозального иммунитета, обеспечивает первую линию иммунной защиты слизистой оболочки респираторного тракта. Снижение продукции SIgA на фоне мукозального и системного иммунодефицита приводит к нарушению защитной функции слизистой оболочки слуховой трубы, что, по-видимому, играет существенную роль в патогенезе ЭСО [6, 7].

Т-хелперы продуцируют целый ряд цитокинов: интерлейкин-6 (IL-6), интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), интерлейкин-10 (IL-10), которые способствуют переходу В-лимфоцитов в плазматические клетки и началу синтеза SIgA [4]. Известно также, что IL-6 и IFN- $\gamma$  обладают провоспалительными, а IL-10 – противовоспалительными свойствами.

✉ Климов Андрей Владимирович, тел. 8-906-957-1258;  
e-mail: av-klimov.lor@km.ru, klimov.lor@mail.ru

Цель работы – изучить влияние факторов мукозального иммунитета (SIgA, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ ) на клиническую выраженность и течение ХА, а также на риск развития ЭСО на фоне ХА.

## Материал и методы

Проведено обследование 48 детей обоего пола в возрасте от 4 до 6 лет с диагнозом «хронический аденоидит» в стадию клинической ремиссии. В первую клиническую группу вошли 24 пациента, у которых регистрировалось только хроническое воспаление глоточной миндалины, тогда как вторую клиническую группу составили 24 пациента, у которых на фоне ХА развился ЭСО. Патология верифицировалась при помощи клиничко-анамнестических данных, отомикроскопии – при помощи микроскопа фирмы Atmos (Германия), оптико-эндоскопического осмотра носоглотки при помощи использования жесткого эндоскопа диаметром 2,7 мм с углом обзора 0° фирмы Karl Storz (Германия), тимпанометрии (тип В или C<sub>2</sub>) при помощи тимпанометра Zodiac 901 фирмы Madsen (Дания), аудиометрии (кондуктивная тугоухость I–II степени) при помощи аудиометра Clinical Orbiter фирмы Madsen (Дания).

Материалом исследования являлся назальный лаваж, который получали путем промывания носовых ходов стерильным физиологическим раствором в объеме 5 мл. Промывную жидкость центрифугировали при 3 000 об/мин, надосадок отбирали, замораживали при температуре –20 °С и использовали для определения цитокинов, общего белка и SIgA.

Для определения концентрации SIgA использовали набор «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Результат выражался в миллиграммах на 1 г белка назального смыва.

Для определения концентрации IL-6, IFN- $\gamma$  и IL-10 использовали наборы «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Результаты выражались в пикограммах на 1 г белка назального смыва.

Для определения концентрации белка в исследуемых жидкостях использовали набор реагентов «Протеин-Ново» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) на основе биуретового метода.

Критерием исключения из исследования было наличие у пациентов клинически значимых изменений внутриносочных структур, которые выявлялись при эндоскопическом обследовании. Для оценки клиничко-анамнестических данных больных обеих клинических групп применялась разработанная авторами анкета, которая учитывала следующие симптомы хронического аденоидита: затруднение носового дыхания, храп во сне, гнусавость, выделения из носа, кашель. Каждый симптом оценивался по 5-балльной шкале (1 балл – отсутствие симптома, 2 балла – симптом слабо выражен, 3 балла – средне выражен, 4 балла – выражен выше среднего, 5 баллов – сильно выражен).

В качестве группы контроля для оценки параметров мукозального иммунитета обследованы 14 здоровых детей соответствующего возраста.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Statistica 6.0. Вариационный анализ учитывал расчет медиан *Me* и межквартильного интервала  $Q_{25}$ – $Q_{75}$ . Анализ количественных данных проводили сравнением независимых выборок с помощью критерия Манна–Уитни. Результаты считали достоверными при достижении уровня значимости различий ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

Результаты анализа клиничко-анамнестических данных представлены в табл. 1. При оценке каждой жалобы по отдельности у детей обеих клинических групп было выявлено, что затруднение носового дыхания и храп во сне были выражены одинаково. Другие симптомы (выделения из носа, кашель, гнусавость) были менее выражены у детей 1-й клинической группы (ХА) по сравнению с детьми 2-й группы (ХА и ЭСО). По результатам анкетирования у детей 2-й клинической группы отмечено статистически значимое ( $p = 0,017$ ) повышение суммарного числа баллов по всем жалобам по сравнению с детьми 1-й клинической группы (табл. 1).

Результаты исследования SIgA и цитокинов в назальном секрете отражены в табл. 2. В контрольной группе SIgA выявлялся в 100% исследованных проб назального лаважа, и его концентрация была максимальной в сравнении с обеими клиническими группами.

Таблица 1

Данные жалоб пациентов по результатам анкеты ( <i>Me</i> ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ))					
Группа	Жалобы (по анкете)				
	Затруднение носового дыхания	Храп во сне	Гнусавость	Выделения из носа	Кашель
ХА (1-я группа)	4 (3–4)	3 (3–4)	2,5 (2–3)	2,5 (2–3)	2 (2–3)
ХА + ЭСО (2-я группа)	3,5 (3–4)	3 (3–4)	3 (3–4); $p = 0,006$	3 (3–4); $p = 0,0001$	3 (3–4); $p = 0,016$

Примечание.  $p$  – уровень значимости различий между двумя клиническими группами ( $p < 0,05$ )

Таблица 2

Содержание цитокинов в назальном секрете при хроническом аденоидите и экссудативном среднем отите, пг/г белка ( $Me (Q_{25}-Q_{75})$ )				
Группа	Назальный секрет			
	IL-6	IL-10	IFN- $\gamma$	SIgA
Контрольная	38,9 (4,2–233,2)	0 (0–0)	0 (0–0)	38,3 (27,5–62,5)
ХА (1-я группа)	6,9 (3,5–19,4) $p_1 = 0,03$	0 (0–0)	0 (0–0)	22,1 (17,8–33,1) $p_1 = 0,06$
ХА + ЭСО (2-я группа)	4,5 (2,1–10,3) $p_1 = 0,01$	0 (0–0)	0 (0–3,6) $p_1 = 0,09$	8,0 (3,7–18,2) $p_1 = 0,0004$ $p_2 = 0,007$

Примечание.  $p_1$  – уровень значимости различий в сравнении с контрольной группой;  $p_2$  – уровень значимости различий между двумя клиническими группами.

В 1-й клинической группе (ХА) частота выявления SIgA составила 91,7%. Во 2-й клинической группе (ХА, осложнившийся ЭСО) SIgA выявлялся также с частотой 91,7%. Согласно результатам статистического анализа у детей, страдающих ХА без ЭСО, отмечалась тенденция к снижению концентрации SIgA в назальном секрете по отношению к контролю ( $p = 0,06$ ). У детей 2-й клинической группы отмечалось статистически значимое снижение концентрации SIgA ( $p = 0,0004$ ) в сравнении с группой здоровых детей. При этом у детей 2-й группы было выявлено снижение ( $p = 0,007$ ) концентрации SIgA относительно значений этого показателя в 1-й группе.

При анализе содержания цитокинов в назальном секрете здоровых детей IL-6 выявлялся у большинства обследованных (более чем в 80% проб), и его концентрация была максимальной в сравнении с обеими клиническими группами (табл. 2). Значения медиан, отражающих концентрацию IL-10 и IFN- $\gamma$ , были нулевыми, однако IL-10 в группе здоровых детей выявлялся чаще, чем в обеих клинических группах (21% случаев), и его концентрация в положительных пробах регистрировалась на уровне 20,50 (4,89–33,88) пг/г белка (табл. 3). IFN- $\gamma$  выявлялся лишь в единичных пробах (6,3%) в следовых количествах, которые не выходили за пределы чувствительности, используемой для его определения тест-системы (табл. 3).

У детей с ХА без ЭСО отмечалось статистически значимое снижение по отношению к контрольной группе ( $p = 0,03$ ) содержания IL-6 в назальном лаваже (табл. 2). Медианы, характеризующие концентрации IL-10 и IFN- $\gamma$ , в данной клинической группе также

были равны нулю. Оценивая частоту выявления IL-10 в пробах назального секрета у этих пациентов, выявили, что она была почти в 2 раза ниже в сравнении с группой контроля (12,5%), а значение медианы для положительных проб (18,3 (14,9–43,3) пг/г белка) статистически значимо не отличалось от контрольного (табл. 3). IFN- $\gamma$  выявлялся у детей с ХА почти в 3 раза чаще, чем у здоровых – в 17% проб (табл. 3), при этом концентрация его в положительных образцах назального лаважа составила 18,3 (16,8–20,3) пг/г белка.

В назальном секрете больных ХА и ЭСО выявлено статистически значимое снижение по отношению к контрольным значениям концентрации IL-6 ( $p = 0,01$ ; табл. 2). В целом по группе концентрации IL-10 и IFN- $\gamma$  так же, как в контрольных значениях и в группе детей с ХА, характеризовались нулевыми значениями медиан, однако статистическая обработка выявила тенденцию к повышению уровня IFN- $\gamma$  в назальном лаваже ( $p = 0,09$ ) по отношению к группе контроля (табл. 2). При анализе индивидуальных значений у больных ХА и ЭСО была зарегистрирована минимальная в сравнении с другими группами частота выявления IL-10 (8,3% проб со следовыми количествами цитокина) и максимальное количество проб (30,4%), содержащих IFN- $\gamma$  в достаточно высоких концентрациях (табл. 3).

При сравнении содержания цитокинов в положительных пробах не выявлено статистически значимых различий по содержанию IFN- $\gamma$  в назальном лаваже (табл. 3). Оценить статистически значимые различия в содержании IL-10 было сложно из-за выявления его во 2-й группе в следовых количествах.

Таблица 3

Частота выявления и содержание IL-10 и IFN- $\gamma$ в положительных пробах назального секрета при хроническом аденоидите и экссудативном среднем отите				
Группа	Назальный секрет			
	IL-10		IFN- $\gamma$	
	$Me (Q_{25}-Q_{75})$ пг/г белка	Частота положительных проб, %	$Me (Q_{25}-Q_{75})$ пг/г белка	Частота положительных проб, %
Контрольная	20,5 (4,9–33,9)	21,4	–	6,3

ХА (1-я группа)	18,3 (14,9–43,3)	12,5	18,3 (16,8–20,3)	16,7
ХА + ЭСО (2-я группа)	–	8,3	27,9 (3,6–125,7)	30,4

Примечание. *p* – уровень значимости различий между двумя клиническими группами.

## Обсуждение

Статистически значимое повышение клинической выраженности симптомов хронического аденоидита во 2-й группе (ХА и ЭСО) свидетельствует о большей интенсивности воспалительного процесса в носу и носоглотке, который, очевидно, способен распространяться за пределы данных органов.

Обобщая результаты исследования иммунологических показателей в назальном секрете, можно констатировать, что в обеих клинических группах отмечались их однотипные изменения по отношению к контролю: снижение SIgA на фоне угнетения продукции одного из регулирующих его синтез цитокинов (IL-6), низкая частота выявления IL-10 и достаточно высокая – IFN- $\gamma$ . Низкое содержание SIgA и даже его полное отсутствие в отдельных случаях, выявленное в обеих клинических группах, свидетельствует о существенной роли этого защитного фактора в поддержании иммунного гомеостаза, контролируемого НАЛТ. Появление IFN- $\gamma$  в назальном секрете может отражать поляризацию иммунорегуляторных субпопуляций в сторону Т-хелперов 1-го типа при хроническом воспалении глоточной миндалины. В соответствии с результатами исследования наиболее ярко этот дисбаланс проявляется у пациентов с ЭСО, что совпадает с мнением S. Matkovic и соавт. [6].

Таким образом, снижение в назальном секрете концентрации SIgA, IL-6 и повышение IFN- $\gamma$  при хроническом воспалении глоточных миндалин свидетельствуют об истощении функциональных резервов в системе локальной мукозальной защиты на слизистой оболочке носовой полости и, соответственно, о возможном вовлечении в патологический процесс слизистой оболочки среднего уха. Практически полное отсутствие IL-10 в пробах назального лаважа у детей 2-й клинической группы, с одной стороны, отражает ослабление супрес-

сорных воздействий этого цитокина при распространении воспалительного процесса на слизистую оболочку среднего уха, с другой – подтверждает его весомую значимость в контроле локальной продукции SIgA на слизистой оболочке носоглотки.

## Заключение

Снижение локальной продукции на слизистой оболочке носа и носоглотки SIgA, IL-6 и IL-10, ассоциированное с высокой степенью выраженности клинических признаков хронического аденоидита и появлением IFN- $\gamma$  в назальном смыве, свидетельствует об ослаблении механизмов мукозального иммунитета и может рассматриваться как фактор высокого риска развития экссудативного среднего отита у данного контингента больных.

## Литература

1. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Шишмарёва Е.В. Элиминационная терапия в лечении аденоидита у детей с острым синуситом // Вестн. оториноларингологии. 2004. № 4. С. 46–49.
2. Быкова В.П. Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек // Архив патологии. 1995. № 1. С. 11–16.
3. Пальчун В.Т., Сагалович Б.М. Роль и место учения об очаговой инфекции в патогенезе и современных подходах к лечебной тактике при хроническом тонзиллите // Вестн. оториноларингологии. 1995. № 5. С. 5–12.
4. Портенко Г.М., Портенко Е.Г., Графская Н.А. К вопросу о персистенции аденоидов // Рос. ринология. 2002. № 2. С. 192–193.
5. Система цитокинов: теоретические и практические аспекты / под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. Новосибирск: Наука, 2004. 324 с.
6. Matkovic S., Vojvodic D., Baljosevic I. Comparison of cytokine levels in bilateral ear effusions in patients with otitis media secretoria // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007. V. 137, № 3. P. 450–453.
7. Yeo S.G., Park D.C., Choo J.H. et al. Squamous metaplasia and BCL-6 in pediatric adenoid accompanied by otitis media with effusion // Yonsei Med. J. 2007. V. 48, № 3. P. 449–456.

Поступила в редакцию 05.03.2013 г.

Утверждена к печати 10.04.2013 г.

Щербик Наталья Вениаминовна – канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии СибГМУ (г. Томск).

Климов Андрей Владимирович (✉) – аспирант кафедры оториноларингологии СибГМУ (г. Томск).

Кологривова Елена Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры иммунологии и аллергологии СибГМУ (г. Томск).

Федорова Ольга Владимировна – студентка 6-го курса МБФ СибГМУ (г. Томск).

Комарова Светлана Викторовна – студентка 6-го курса МБФ СибГМУ (г. Томск).

✉ Климов Андрей Владимирович, тел. 8-906-957-1258; e-mail: av-klimov.lor@km.ru, klimov.lor@mail.ru

## IMMUNOLOGIC RISK FACTORS OF DEVELOPMENT OTITIS MEDIA WITH EFFUSION IN CHILDREN SUFFERING FROM CHRONIC ADENOIDITIS

Scherbik N.V., Klimov A.V., Kologrivova Ye.N., Fyodorova O.V., Komarova S.V.

*Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

There were 24 patients with chronic adenoiditis in the 1<sup>st</sup> group, another 24 patients with chronic adenoiditis in association with otitis media effusion (OME) were included in the 2d group. The study of mucosal immunity included assessment of SIgA, IL-6, IFN- $\gamma$  and IL-10 levels in nasal washes. Decrease of SIgA content and increase of the number of IFN- $\gamma$ -positive samples was revealed in children from the 2<sup>nd</sup> clinical group, which allows to regard these characteristics of the mucosal immunity as the risk factors for the development of otitis media with effusion.

**KEY WORDS:** chronic adenoiditis chronic, otitis media with effusion, cytokines, mucosal immunity.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 3, pp. 92–96*

### References

1. Bogomilsky M.R., Garashchenko T.I., Shishmaryova Ye.V. *Herald of Otorhinolaryngology*, 2004, no. 4, pp. 46–49 (in Russian).
2. Bykova V.P. *Archives of Pathology*, 1995, no. 1, pp. 11–16 (in Russian).
3. Paltchun V.T., Sagalovich B.M. *Herald of Otorhinolaryngology*, 1995, no. 5, pp. 5–12 (in Russian).
4. Portenko G.M., Portenko Ye.G., Grafskaya N.A. *Russian Rhinology*, 2002, no. 2, pp. 192–193 (in Russian).
5. *System cytokines: theoretical and practical aspects*. Ed. V.A. Kozlov, S.V. Sennikov. Novosibirsk, Science Publ., 2004. 324 c. (in Russian).
6. Matkovic S., Vojvodic D., Baljosevic I. Comparison of cytokine levels in bilateral ear effusions in patients with otitis media secretoria. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2007, vol. 137, no. 3, pp. 450–453.
7. Yeo S.G., Park D.C., Choo J.H. et al. Squamous metaplasia and BCL-6 in pediatric adenoid accompanied by otitis media with effusion. *Yonsei Med. J.*, 2007, vol. 48, no. 3, pp. 449–456.

**Scherbik Natal'ya V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Klimov Andrei V.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Kologrivova Yelena N.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Fyodorova Olga V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Komarova Svetlana V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Klimov Andrei V.**, Ph. +7-906-957-1258; e-mail: av-klimov.lor@km.ru, klimov.lor@mail.ru