

© Минасян В.С., 2004

В.С. Минасян

## ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ

Кафедра ЛОР-болезней педиатрического факультета (зав. член-корр. РАМН, проф. М.Р. Богомилский) РГМУ, Морозовская детская клиническая больница, Москва

Целью данной работы явилось определение типа и степени иммунных нарушений у новорожденных и грудных детей с острым средним отитом (ОСО). Представлены результаты иммунологического обследования (клеточный иммунитет с оценкой зрелости и активации лимфоцитов, система фагоцитоза, а также цитокиновый статус и местный иммунитет) 45 детей в возрасте от 14 дней до 11 месяцев с ОСО в разгар заболевания и 20 здоровых аналогичного возраста. Полученные результаты могут быть полезны для оценки и прогноза течения ОСО у детей, решения вопроса о целесообразности назначения иммунокорректирующей терапии и ее эффективности.

The aim of present study was to detect the type and degree of immune system disorders in neonates and infants with acute middle otitis (AMO). Authors present the results of immunologic examination (including cell immunity state with estimation of lymphocytes maturity and activation, phagocytosis system, cytokines state and local immunity state) performed in 45 children aged 14 days — 11 months old with AMO and in 20 infants in the same age (control group). Results of this study can be used for estimation and prognosis of AMO course, for estimation of immune correcting therapy necessity and efficacy.

Несмотря на большое значение роли микробного и других факторов в возникновении острого среднего отита (ОСО) у новорожденных и грудных детей, решающим является состояние макроорганизма, его общей иммунологической реактивности. Исследование иммунного статуса детей, страдающих инфекционными заболеваниями, несомненно, представляет большой теоретический и практический интерес [1].

К моменту рождения ребенок имеет набор специфических и неспецифических факторов защиты. Созревание иммунной системы у детей имеет достаточно широкие индивидуальные сроки. Динамика содержания иммуноглобулинов в первый год жизни ребенка отличается четкой закономерностью, их уровень составляет лишь 35—38% от уровня взрослых. При этом отмечаются как нарушение соотношения отдельных классов иммуноглобулинов, так и различная степень изменения их качественного состава.

Изменения в иммунологическом состоянии ребенка существенно отражаются на клиническом течении ОСО. В наблюдениях М.Я. Козлова [2] у детей раннего возраста при ОСО отмечены достоверное повышение количества альбуминов и снижение уровня глобулинов, преимущественно за счет  $\gamma$ -фракции. Некоторые исследователи выявили у грудных детей с ОСО некоторое повышение IgG и IgA при понижении IgM. Показано, что уровень лактатдегидрогеназы и лизоцима повышен при остром гнойном среднем отите и определяется

зависимость содержания лизоцима от степени тяжести воспалительного процесса [2].

Большая роль в возникновении ОСО принадлежит формированию местной иммунной реакции в среднем ухе. G. Mogi [3] в своих исследованиях показал, что среднее ухо имеет свою иммунную защитную систему. Доказано, что слизистая оболочка среднего уха имеет секреторный компонент (Sc), осуществляющий транспорт SIgA к поверхности слизистой оболочки. Стенки полостей среднего уха у новорожденных покрыты особой провизорной слизистой оболочкой, которая вырабатывает относительно низкое количество IgA, и, по-видимому, не способна формировать SIgA, так как в секрете Sc и IgA находятся отдельно [4, 5]. SIgA синтезируется плазматическими клетками и железами слизистой оболочки [6]. Снижение SIgA в содержимом среднего уха способствует активизации патологического процесса. При этом отмечается прямая зависимость между количеством SIgA и течением ОСО: чем ниже его уровень, тем чаще возникает отит и его рецидивы [2].

### Материалы и методы исследования

Для определения типа и степени иммунных нарушений у 45 новорожденных и грудных детей с ОСО в разгар заболевания и 20 здоровых детей аналогичного возраста проведено иммунологическое исследование с использованием современных стандартных тестов, рекомендованных ВОЗ.

Таблица 1

## Показатели иммунного статуса у детей с ОСО в разгар заболевания

Показатели	Дети с ОСО (n = 45)		Контрольная группа (n=20)	
	Me	Min/max	Me	Min/max
Лимфоциты: %	50*	28/86*	47	39/59
в 1 мкл	5000*	11,7/13*	4100	2700/5400
CD4+, в 1 мкл	1400*	500/4000*	2200	1700/2800
CD8+: %	17*	5/34*	21	18/25
в 1 мкл	460*	200/1700*	900	800/1200
NK (CD16+), в 1 мкл	1200*	400/2000*	500	300/1700
HLA DR+, %	16*	2/32*	7,5	4/9
ИЛ2 (CD25+), %	3,2*	0,6/17,7*	9	7/12
CD71+, %	6,0*	2/28*	1,5	1/1,8
CD4+8+, %	26*	1/57	2,5	0,4/6,3
CD95+ (апоптоз), %	12	1/46	10	1/23
АФП, у.е.	3000	1000/16800*	5500	4200/8400
НСТ спонт., у.е.	200*	44/542*	90	80/100

\* достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой; АФП — абсолютный фагоцитарный показатель.

Показатели клеточного иммунитета определяли при фенотипировании лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител («Сорбент», Москва). Гуморальное звено иммунитета оценивали по уровню В-лимфоцитов (CD20+), концентрации IgA, G и M в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле. Фагоцитарную активность нейтрофилов анализировали по результатам фагоцитоза *St. aureus*. Параметры цитокинового статуса исследовали методом ИФА. При бактериологическом исследовании отделяемого из среднего уха выделены следующие возбудители: *St. epidermidis* (32,6%), *St. aureus* (21,3%), *Ps. aeruginosa* (12,4%), *St. haemolyticus* (6,7%), *St. fecalis* (6,7%), в единичных наблюдениях другие микроорганизмы (*E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *St. viridans*, *St. warnerii*, *Acinetobacter*, *C. albicans* и др.).

Комплекс клинического обследования включал анализ анамнеза жизни и заболевания и осмотр ЛОР-органов.

В основной группе возраст детей колебался от 14 дней до 11 мес (средний возраст 6,5 месяцев). 5 детей поступили в стационар с диагнозом острый гнойный средний отит повторно (4 детей — 2 раза, один ребенок — 3 раза). Все дети основной группы имели острый гнойный средний отит, у 26 детей процесс носил двусторонний характер, у 19 — односторонний.

У новорожденных ОСО был одним из проявлений локализованной гнойной инфекции, чаще в сочетании с гнойными очагами на коже. У большинства новорожденных отмечались последствия хронической перинатальной гипоксии и признаки морфофункциональной незрелости. У грудных детей ОСО возникал на фоне течения острых респираторных инфекций, неблагоприятным преморбидным фоном являлись атопический дерматит, рахит, тимомегалия, дисбактериоз кишечника, перинатальное поражение ЦНС. Большинство детей (32) находились на искусственном вскармливании.

## Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования выявили (табл. 1) дисбаланс иммунной регуляции за счет снижения преимущественно цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов; снижения зрелых CD20+ В-лимфоцитов, IgG и IgA с повышением IgM; выраженной фенотипической незрелости лимфоцитов с активацией клеточного иммунитета (повышение CD71+, CD4+8+, CD23+ и снижение IL2R+ клеток); повышения естественных киллеров (CD 16+) и снижения поглотительной и оксидазной активности нейтрофилов.

Выраженная вариабельность значений иммунологических показателей у больных ОСО делает необходимым проведение более длительного анализа параметров иммунного статуса с учетом индивидуальных особенностей.

Выявлена неоднородность распределения детей с отклонением показателей иммунитета от нормативных значений.

При анализе результатов исследования клеточного звена иммунитета (рис. 1) показано преобладание детей с ОСО, имеющих недостаточность CD4+

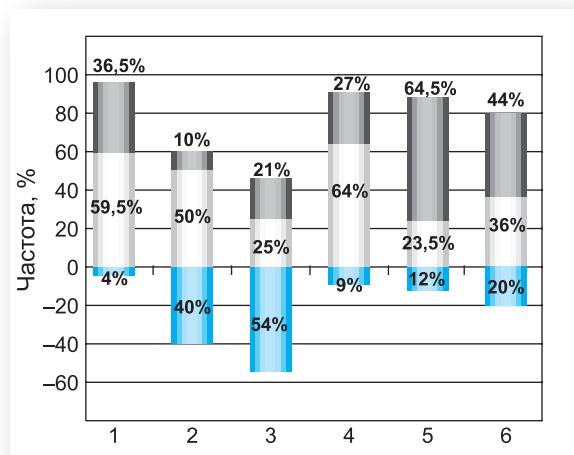


Рис. 1. Распределение детей с ОСО по характеру отклоненных показателей клеточного иммунитета в разгар заболевания.

1 — CD 3+, 2 — CD4+, 3 — CD 8+, 4 — NK, 5 — HLA DR, 6 — CD 95+; Здесь и на рис. 2 и 3: ■ выше нормы, □ норма, ■ ниже нормы.

и CD8+ субпопуляций лимфоцитов (соответственно у 40% и 54% детей), активацию иммунитета (повышение HLA DR + у 64,5%) и апоптоза (повышение CD95+ у 44% детей), повышение цитотоксического потенциала (повышение NK у 27% детей, CD8+ — у 21%).

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса у детей с ОСО

Показатели		Дети с ОСО (n=24)		Контрольная группа (n=10)
		Me	min/max	
IL8, пг/л	сыворотка	181,3	87/472	<50
	среднее ухо	161,2	113/150	н/д
G CSG, пг/л	сыворотка	386,5	288/488	<50
	среднее ухо	293,6	223/445	н/д
С5а (анафи- лотоксин), нг/мл	сыворотка	80	29/126	4—30
	среднее ухо	50,5	9/117	н/д
IL13, пг/л	сыворотка	108,2	103/168	<50
	среднее ухо	131,0	76,5/174	н/д

н/д — нет данных.

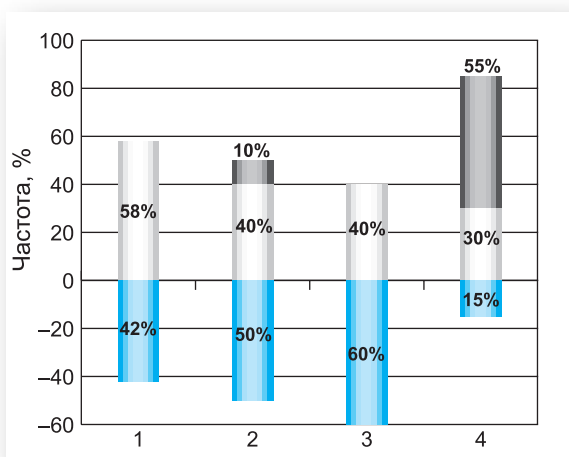


Рис. 2. Распределение детей с ОСО по характеру изменений показателей гуморального иммунитета в разгар болезни. 1 — В-лимфоциты (CD20+), 2 — IgG, 3 — IgA, 4 — IgM.

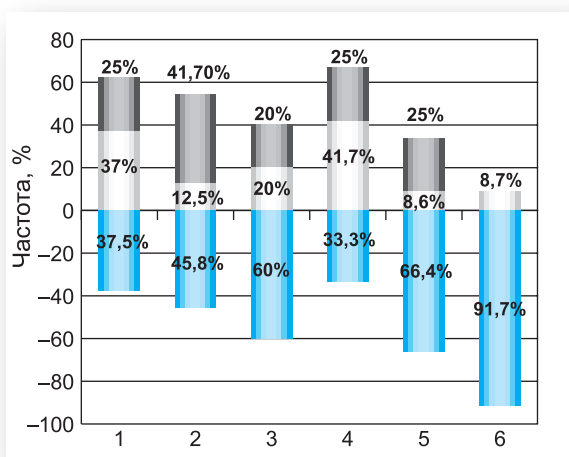


Рис. 3. Распределение детей с ОСО по характеру отклонений фагоцитарной и оксидазной активности нейтрофилов в разгар заболевания. 1 — фагоцитоз, 2 — фагоцитарное число, 3 — АФП, 4 — спонтанный НСТ-тест, 5 — индуцированный НСТ-тест, 6 — индекс стимуляции.

При анализе результатов исследования гуморального звена иммунитета (рис. 2) показано преобладание детей с ОСО, имеющих недостаточность зрелых (CD20+) В-лимфоцитов, сывороточных IgG и IgA и повышение уровня IgM.

При анализе результатов исследования системы фагоцитоза (рис. 3) показано преобладание детей с ОСО, имеющих недостаточность фагоцитарной (снижение фагоцитарного числа у 45,8%, АФП — у 60% детей) и оксидазной (снижение уровня индуцированного НСТ у 66,4% детей) активности нейтрофилов.

Результаты исследования местного иммунитета представлены в табл. 2. У детей с ОСО в разгар

заболевания в отделяемом из среднего уха выявлен повышенный уровень IL8 — хемотаксического фактора, способствующего миграции нейтрофилов в очаг воспаления; G CSG — гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, активирующего продукцию и выход нейтрофилов из костного мозга; IL13 — опосредующего баланс провоспалительных/противовоспалительных цитокинов — и С5а-фрагмента комплемента (анафилоксин), свидетельствующего о выраженности воспалительной реакции и мобилизации клеточного эффекторного звена реализации воспаления. Следует подчеркнуть, что использованные методы исследования местного иммунитета основаны на новых технологиях, экспрессны, неинвазивны, высокочувствительны и информативны, разработаны отечественные наборы и оборудование для их применения.

Анализ полученных результатов иммунологического обследования детей с ОСО с учетом индивидуальных значений показателей позволил выделить следующие варианты отклонений иммунного статуса у больных:

1-й вариант — недостаточность иммунорегуляторного звена с дисбалансом иммунорегуляции преимущественно за счет дефицита CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и активацией иммунного ответа, снижение цитотоксического потенциала и фагоцитоза — у 50% детей.

2-й вариант — преобладание супрессии иммунного ответа со снижением числа всех клеточных субпопуляций, недостаточность гуморального звена и бактерицидности нейтрофилов — у 25% детей;

3-й вариант — активация естественной киллерной цитотоксичности со снижением числа зрелых В-лимфоцитов и HLA DR+ клеток, повышение бактерицидности нейтрофилов — у 25% детей.

Выделенные варианты отклонений иммунного статуса могут быть использованы для оценки и прогнозирования течения ОСО у детей первого года жизни, а также для решения вопроса о целесообразности применения иммунокоррекции и оценки ее эффективности. При выборе тактики индивидуальной иммунотерапии целесообразно учитывать выявленные варианты отклонений иммунного статуса.

### Заключение

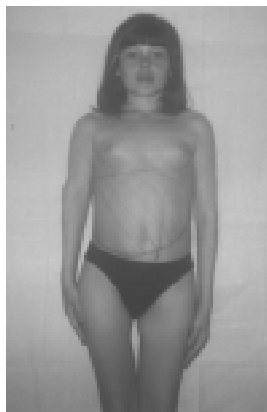
Проведенные иммунологические исследования с анализом индивидуальных значений показателей у детей с ОСО позволили обосновать патогенетический подход к диагностике иммунных нарушений и разработке тактики индивидуальной иммунокоррекции в комплексной терапии ОСО.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Непокульчицкая Н.В., Долгина Е.Н., Самсыгина Г.А. // Педиатрия. — 1994. — № 5. — С. 23—24.
2. Козлов М.Я. Острые отиты у детей и их осложнения. — Л., 1986. — 231с.
3. Mogi G. // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 1975. — Vol. 84, № 3. — Suppl. 20. — Pt 2. — P. 10—14.
4. Тарасова Г.Д. // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 1998. — № 5 (11). — С. 24—26.
5. Sipila M., Karma P., Pukander J., Timinen M // Acta Otolaryngol. (Stockh). — 1988. — Vol. 106, № 1—2. — P. 94—101.
6. Pukander G. // Acta Otolaryngol. — 1983. — Vol. 95, № 1—2. — P. 117—122.

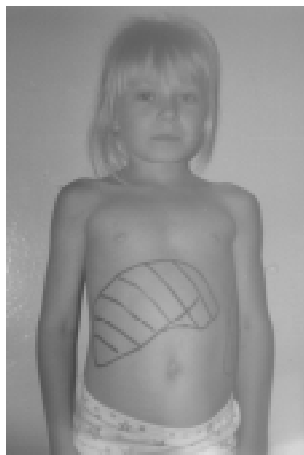


а

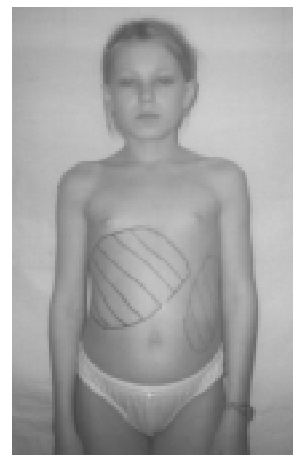


б

Рис. 2. Внешний вид больной Елены Т. в возрасте 12 лет (а) и 16 лет (б).



а



б

Рис. 3. Внешний вид больной Татьяны Ф. в возрасте 11 лет (а) и 15 лет (б).

