

УДК 616.28-008.14-053.2:612.017.1
DOI

©О. М. Іфтода, І. С. Мамалига, Л. П. Сидорчук

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет"

МЕХАНІЗМИ ТА ЗАКОНОМІРНОСТІ ЗМІН СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ В ГЛУХИХ І ПРИГЛУХУВАТИХ ДІТЕЙ

МЕХАНІЗМИ ТА ЗАКОНОМІРНОСТІ ЗМІН СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ В ГЛУХИХ І ПРИГЛУХУВАТИХ ДІТЕЙ – 3 метою аналізу основних показників клітинного та гуморального імунітету, обстежено 102 дітей із нейросенсорною, чи кондуктивною глухотою/приглухуватістю (ГПГ). Встановлено, що у дітей із ГПГ знижений відносний вміст TCD_3^+ -лімфоцитів на 46,29 % і 44,29 % за рахунок TCD_4^+ -лімфоцитів-хелперів на 49,58 % і 44,27 % (сильніше за нейросенсорної ГПГ) та, дещо менше, TCD_8^+ -лімфоцитів-супресорів – на 37,50 % і 43,65 %, нижча фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів на 14,06–45,76 % і компенсаторно вище фагоцитарне число (більше нейросенсорної ГПГ). Гуморальна імунна відповідь у дітей із кондуктивною ГПГ, причиною яких були переважно середні біауральні отити, характеризується компенсаторним зростанням загального пулу BCD_{20}^+ -лімфоцитів на тлі вагомого зниження їх секреторної активності.

МЕХАНИЗМЫ И ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА В ГЛУХИХ И ТУГОУХИХ ДЕТЕЙ – С целью анализа основных показателей клеточного и гуморального иммунитета обследовано 102 детей с нейросенсорною, или кондуктивной глухотой/тугоухостью (ГТГ). Установлено, что у детей с ГТГ снижено относительное содержание TCD_3^+ -лимфоцитов на 46,29 % и 44,29 % за счет TCD_4^+ -лимфоцитов-хелперов на 49,58 % и 44,27 % (сильнее при нейросенсорной ГТГ) и, несколько меньше, TCD_8^+ -лимфоцитов-супрессоров – на 37,50 % и 43,65 %, ниже фагоцитарная активность нейтрофилов на 14,06–45,76 % и компенсаторно выше фагоцитарное число (больше при нейросенсорной ГТГ). Гуморальный иммунный ответ у детей с кондуктивной ГТГ, причиной которых были преимущественно средние биауральные отиты, характеризуется компенсаторным ростом общего пула BCD_{20}^+ -лимфоцитов на фоне достоверного снижения их секреторной активности.

MECHANISMS AND PATTERNS OF IMMUNE SYSTEM CHANGES IN CHILDREN WITH DEAFNESS AND HEARING LOSS – The key indicators of cellular and humoral immunity in 102 children with sensorineural or conductive deafness / hearing loss (DHL) were evaluated. Established that relative TCD_3^+ -lymphocytes content is reduced in children with DHL by 46.29 % and 44.29 % including TCD_4^+ -lymphocytes-helper by 49.58 % and 44.27 % (higher in sensorineural DHL) and TCD_8^+ -lymphocytes-suppressor – by 37.50 % and 43.65 %, lower neutrophils phagocytic activity by 14.06–45.76 % and compensatory phagocytic number increase (more in sensorineural DHL) were revealed. Humoral immune response in children with conductive DHL, which were mainly caused by binaural media otitis, is characterized by BCD_{20}^+ -lymphocytes compensatory growth, with significant decrease of their secretory activity.

Ключові слова: нейросенсорна, кондуктивна глухота, діти, імунітет.

Ключевые слова: нейросенсорная, кондуктивная глухота, дети, иммунитет.

Key words: sensorineural, conductive deafness, children, immunity.

ВСТУП Проблема "глухих/приглухуватих" дітей – актуальна для всіх країн світу [1, 2]. За даними офіційної статистики, у країнах Європи на 1000 новонароджених припадає 2–4 глухих, або з такою приглухуватістю, яка ускладнює спілкування з малюком, а ще у двох дітей глухота розвивається протягом перших двох років життя. В Україні живуть понад 500 тис. дітей із вадами слуху. Серед них 30 тис. мають необоротні патології, які не можна усунути за допомогою реабілітаційних методів.

Понад 5 тис. потребують кохлеарної імплантації, коли жодні слухові апарати вже не допоможуть скорегувати слух чи його цілковиту відсутність [3–5]. Імунний компонент представлений у розвитку будь-якого захворювання, як спадкового, так і набутого [6]. Результати низки досліджень засвідчують, що при хронічних запаленнях вуха та інших ЛОР-органів порушуються майже всі ланки як клітинного [7], так і гуморального імунітету [8]. Тому можливими прогностичними чинниками розвитку глухоти, чи приглухуватості (ГПГ) у дітей можуть бути клінічно виявлені зміни показників системи імунітету, які вказують на вроджений, чи набутий дефект захисту організму та його адаптації. Також на сьогодні залишається відкритим питання генетичної залежності імунного захисту в формуванні ГПГ у дітей. Недостатньо вивчено прогностичні імунологічні чинники ГПГ у дітей, що і зумовило актуальність виконання даного дослідження.

Метою роботи було проаналізувати основні показники клітинного та гуморального імунітету в дітей із нейросенсорною, чи кондуктивною глухотою/приглухуватістю (ГПГ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У проспективному дослідженні взяло участь 110 дітей із різними видами глухоти та ступенями приглухуватості. Етап скринінгу пройшли 102 дитини віком від 8 до 18 років, батьки котрих підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, із наступним проведенням комплексу анамнестично-клінічних та лабораторно-інструментальних обстежень. Дослідження відповідали положенням Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину, основним положенням GCP (1996 р.) та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Клінічний діагноз нейросенсорної (НСГ), чи кондуктивної глухоти/приглухуватості (КГП) встановлювали на підставі даних отоскопії, мовної аудіометрії (розмовної і шепітної мови), тонової аудіометрії (повітряна, кісткова провідність), камертонального дослідження, тимпанометрії, відповідно до діючих вітчизняних протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча отоларингологія" [9, 10] та міжнародних рекомендацій [11]. За потреби додатково проводили рентгенографію соскоподібних відростків, навколоносових пазух у двох проекціях та грудної клітки.

Серед обстежених 68 (66,7 %) дітей мали нейросенсорну глухоту, 34 (33,3 %) – кондуктивну. Дівчаток – 31 (30,4 %), хлопчиків – 71 (69,6 %), середній вік – (13,90±3,11) року. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб із відповідним статевим розподілом ($\chi^2=1,38$, $p>0,05$), у яких не було патології слуху та запальних захворювань будь-якої локалізації за останні 6 місяців. За віковим критерієм групи порівняння не відрізнялись ($p>0,05$).

Стан клітинної ланки системи імунітету та її активність аналізували за вмістом TCD_3^+ лімфоцитів та їх субпопуляції (TCD_4^+ -лімфоцитів-хелперів та TCD_8^+ -лімфоцитів-супресорів), імунорегуляторним індексом (ІРІ), фагоцитарним числом, фагоцитарною активністю нейтрофілів у тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ), цитохімічним коефіцієнтом (ЦХК) нейтрофілів за спонтанного/стимульованого тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ) [12, 13]. Гуморальну імунну відповідь вивчали за загальним пулом BCD_{19}^+ -лімфоцитів та їх секреторною активністю відносно

основних класів імуноглобулінів (Ig) IgM, IgG, IgA. Також визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові [12, 13].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням двовибіркового t-критерію Student (при розподілі близькому до нормального), чи U-критерію Wilcoxon-Mann-Whitney (при нерівномірному розподілі). Різницю вважали достовірною за $p < 0,05$. Дані наведені у вигляді $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження стану неспецифічної резистентності та специфічного імунного протиінфекційного захисту в дітей із ГПГ наведено в таблиці 1. Стан клітинної ланки імунітету в дітей із глухотою/приглухуватістю (ГПГ) характеризується вірогідним зниженням відносного вмісту загального пулу TCD_3^+ -лімфоцитів на 46,29 % і 44,29 % за рахунок

регуляторної субпопуляції TCD_4^+ -лімфоцитів-хелперів на 49,58 % і 44,27 % (сильніше нейросенсорної ГПГ) ($p < 0,001$) та, дещо менше, TCD_8^+ -лімфоцитів-супресорів – на 37,50 % і 43,65 % ($p < 0,05$), нижчою фагоцитарною активністю нейтрофільних гранулоцитів на 14,06–45,76 % ($p < 0,01$) та компенсаторно вищим фагоцитарним числом (більше нейросенсорної ГПГ) ($p < 0,001$). Встановили більший абсолютний вміст TCD_3^+ -лімфоцитів у дітей із кондуктивною ГПГ, причиною яких були переважно середні біауральні отити, порівняно з дітьми із переважно вродженою нейросенсорною ГПГ на 35,80 % ($p_1 = 0,009$), за рахунок регуляторної субпопуляції TCD_4^+ -лімфоцитів-хелперів – на 10,53 % ($p_1 = 0,024$), що зумовило синергічне зростання імунорегуляторного індексу в дітей із кондуктивною ГПГ на 19,70 % ($p_1 = 0,041$) і свідчить про активацію та напруженість клітинної ланки імунітету, а також підтверджує наявність активного запального процесу. Нижчий рівень TCD_3^+ - та TCD_4^+ -субпопуляції лімфоцитів у дітей із нейросенсорною ГПГ засвідчує наявність функціо-

Таблиця 1. Показники системи імунітету в дітей із порушенням слуху

Показник	Практично здорові діти (n=30)	Нейросенсорна глухота, приглухуватість (n=68)	СІП	Кондуктивна глухота, приглухуватість (n=34)	СІП
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	5,59 \pm 0,12	5,96 \pm 0,63	+I	5,64 \pm 0,56	+I
Лімфоцити	%	28,64 \pm 0,19	+I	37,20 \pm 4,32	+I
	$\times 10^9/\text{л}$	1,60 \pm 0,14	+I	2,06 \pm 0,41	+I
TCD_3^+	%	70,00 \pm 4,48	-II	39,00 \pm 2,25 $p < 0,001$	-II
	$\times 10^9/\text{л}$	1,12 \pm 0,12	-I	1,10 \pm 0,09 $p_1 = 0,009$	-I
TCD_4^+ , %	48,79 \pm 2,80	24,60 \pm 1,25 $p < 0,001$	-II	27,19 \pm 1,18 $p < 0,001$ $p_1 = 0,024$	-II
TCD_8^+ , %	20,96 \pm 3,55	13,10 \pm 1,69 $p < 0,05$	-II	11,81 \pm 0,88 $p < 0,05$	-II
IPI, ум.од.	2,58 \pm 0,19	2,03 \pm 0,18 $p < 0,05$	-I	2,43 \pm 0,21 $p_1 = 0,041$	-I
BCD_{19}^+	%	26,25 \pm 2,53	-I	23,12 \pm 1,74	-I
	$\times 10^9/\text{л}$	0,42 \pm 0,07	+I	0,62 \pm 0,09 $p, p_1 < 0,001$	+II
Фагоцитарна активність, %	78,99 \pm 2,71	67,80 \pm 3,65 $p < 0,01$	-I	67,88 \pm 4,64 $p < 0,01$	-I
Фагоцитарне число, ум. од.	4,01 \pm 0,20	6,09 \pm 0,27 $p < 0,001$	+II	5,47 \pm 0,40 $p < 0,001$ $p_1 = 0,037$	+II
НСТ спонт. нейтрофілів, %	16,29 \pm 0,75	18,10 \pm 1,75	-I	20,25 \pm 2,66	-I
ЦХК НСТ спонт., ум. од.	0,23 \pm 0,02	0,22 \pm 0,03	-I	0,25 \pm 0,03 $p_1 = 0,051$	+I
НСТ стимульов. нейтрофілів, %	40,30 \pm 1,98	25,20 \pm 2,54 $p < 0,001$	-II	26,06 \pm 3,13 $p < 0,001$	-II
ЦХК НСТ стимульов., ум. од.	0,59 \pm 0,05	0,32 \pm 0,04 $p < 0,001$	-II	0,34 \pm 0,06 $p < 0,001$	-II
CX, ум.од.	0,035 \pm 0,005	0,041 \pm 0,007	+I	0,042 \pm 0,009	+I
IgM, г/л	1,35 \pm 0,11	1,01 \pm 0,08 $p < 0,01$	-I	1,11 \pm 0,14	-I
IgG, г/л	14,00 \pm 0,53	11,10 \pm 1,08 $p < 0,05$	-I	10,31 \pm 0,95 $p < 0,05$	-I
IgA, г/л	2,23 \pm 0,09	1,51 \pm 0,07 $p < 0,001$	-I	1,69 \pm 0,08 $p < 0,001$ $p_1 = 0,001$	-I
ЦІК, ум. од.	89,24 \pm 3,19	111,80 \pm 6,75 $p < 0,001$	+I	122,50 \pm 10,96 $p < 0,001$ $p_1 = 0,051$	+II

Примітки: 1) СІП – ступінь імунних порушень; IPI – імунорегуляторний індекс; ЦІК – циркулюючі імунні комплекси; ЦХК – цитохімічний коефіцієнт; НСТ – нітросиній тетразолій;

2) p – вірогідність різниць із групою контролю; p_1 – вірогідність різниць показників у дітей із нейросенсорною глухотою/приглухуватістю.

нальних порушень у всіх ланках системи імунітету, знижену антигеналізууючу здатність TCD_3^+ клітин імунної системи, з переважним дефіцитом TCD_4^+ , що засвідчило II ступінь імунних розладів. Недостатність клітинної імунної відповіді може бути предиктором хронізації запального процесу в організмі, з можливим перерозподілом TCD_3^+ та TCD_4^+ із кров'яного руслу і накопиченням у вогнищі хронічного запалення [14]. Компенсаторно зросло фагоцитарне число у дітей із нейросенсорною ГПГ на 11,33 % ($p_1=0,037$), за збереженої фагоцитарної активності гранулоцитів та погранично нижчого ЦХК нейтрофілів за спонтанного тесту НСТ на 12,00 % ($p_1=0,051$), що засвідчує менший ступінь активності внутрішньоклітинних антибактеріальних систем гранулоцитів, ніж у дітей із кондуктивною ГПГ.

За даними експертів ВООЗ, здатність нейтрофілів до самостійного відновлення НСТ-тесту свідчить про "метаболический вибух" в клітині у зв'язку з фагоцитозом, засвідчує бактерицидну функцію фагоцитів і характеризує біохімічні основи кисневозалежних механізмів фагоцитарної функції нейтрофілів, що лежать в основі розвитку окисно-відновлювального вибуху в процесі фагоцитозу [15]. Також НСТ-тест характеризує активність ферментних систем фагоцитуючих нейтрофілів: якщо адекватний "метаболический вибух" із вивільненням продуктів відновлення кисню у нейтрофілі не виникає, то фагоцитоз не завершується, оскільки спершу мікроорганізми (антигени) мають бути вбитими (знешкодованими) цитотоксичними речовинами, які вивільняються фагоцитом при респіраторному вибуху, а тільки потім будуть перетравлені його лізосомальними ферментами [16]. Погранично нижчий ЦХК НСТ спонтанний у дітей із нейросенсорною ГПГ за нормальної фагоцитарної активності та компенсаторно підвищеного фагоцитарного числа свідчить про дещо менші резерви бактерицидної функції нейтрофілів, ніж у дітей із кондуктивною ГПГ, у котрих мало місце формування вогнища запалення у середньому вусі.

Гуморальна імунна відповідь у дітей із кондуктивною ГПГ за абсолютним вмістом загального пулу BVD_{19}^+ -лімфоцитів характеризується їх зростанням на 47,62 % ($p<0,001$) (+II) та більшим вмістом, ніж у дітей із нейросенсорною ГПГ на 25,81 % ($p_1<0,001$), на тлі значного зниження секреторної активності відносно основних класів імуноглобулінів – за зменшенням концентрації IgG, IgA в периферійній венозній крові на 26,36 % ($p<0,05$) і 24,21 % ($p<0,01$) та зростанням кількості ЦІК – на 37,27 % ($p<0,001$) (табл. 1).

У дітей із нейросенсорною ГПГ секреторна активність BVD_{19}^+ -лімфоцитів за зменшенням концентрації IgA у сироватці була ще нижчою, ніж у таких із кондуктивною ГПГ на 10,65 % ($p_1=0,001$) за погранично нижчої кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) на 8,73 % ($p_1=0,051$), котрі загалом перевищували такі у групі практично здорових на 25,28 % ($p<0,001$). Зниження вмісту сироваткового IgA у дітей із нейросенсорною ГПГ, як основного імуноглобуліну в захисті слизових оболонок від проникнення інфекції, не зумовлено четвертим критичним періодом становлення імунної системи у дітей (4–6 років), оскільки вік обстежених коливався від 8-ми до 18 років, і може свідчити про його вроджений чи набутий дефіцит, який потенційно створює передумови для виникнення первинної хронізації запалення на слизових оболонках внутрішнього вуха, верхніх дихальних шляхів тощо [17].

Збільшення загального пулу BVD_{19}^+ -лімфоцитів за абсолютним вмістом у дітей із кондуктивною ГПГ певною мірою може свідчити про стимуляцію гуморальної ланки системи імунітету й опосередковано підтверджувати перенесений гострозапальний процес та його хронізацію. Окрім того, нижчий вміст IgM, IgG та IgA у дітей із нейросенсорною ГПГ вказує на вроджений/набутий

імунодефіцит, чи наявність хронічного запального процесу слизових оболонок. При цьому в обох групах дітей із ГПГ рівень ЦІК перевищував такий у групі контролю, що опосередковано вказує на підвищене надходження в кров мікробних антигенів та утворення з імуноглобулінами комплексів, які недостатньо виводяться фагоцитуючими клітинами із кровоносного руслу (особливо за кондуктивною ГПГ).

ВИСНОВКИ Стан клітинної ланки імунітету в дітей із глухотою/приглухуватістю (ГПГ) характеризується вірогідним зниженням відносного вмісту загального пулу TCD_3^+ -лімфоцитів на 46,29 % і 44,29 % за рахунок регуляторної субпопуляції TCD_4^+ -лімфоцитів-хелперів на 49,58 % і 44,27 % (сильніше за нейросенсорної ГПГ) та, дещо менше, TCD_8^+ -лімфоцитів-супресорів – на 37,50 % і 43,65 %, нижчою фагоцитарною активністю нейтрофілів гранулоцитів на 14,06–45,76 % та компенсаторно вищим фагоцитарним числом (більше за нейросенсорної ГПГ). Гуморальна імунна відповідь у дітей із кондуктивною ГПГ, причиною яких були переважно середні біауральні отити, характеризується компенсаторним зростанням загального пулу BVD_{19}^+ -лімфоцитів на тлі вагомого зниження їх секреторної активності за зменшенням концентрації основних класів імуноглобулінів IgG та IgA у периферійній венозній крові та зростанням кількості ЦІК.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні показників прозапальних цитокінів у дітей залежно від виду глухоти/приглухуватості та віку, а також окремих генетичних чинників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. WHO 2015. Deafness and hearing loss. / WHO // Media centre. – 2015. – Fact sheet № 300. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>
2. WHO. Guidelines for hearing aids and services for developing countries (2nd Edition). Preventing of Blindness and Deafness. / WHO // WHO Library. – 2004. – Режим доступу: http://www.who.int/pbd/deafness/en/hearing_aid_guide_en.pdf
3. Дитяча оториноларингологія: національний підручник / А. А. Лайко, А. Л. Косаковський, Д. Д. Заболотна [та ін.] / за ред. проф. А. А. Лайка. – К. : Логос, 2013. – 576 с.
4. Вакуленко Л. М. Особливості психічного розвитку дітей з тяжкими сенсоневральними порушеннями – претендентів на кохлеарну імплантацию / Л. М. Вакуленко, А. І. Розкладка // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2013. – № 3. – С. 69–71.
5. Косаковський А. Л. Сенсоневральна приглухуватість / А. Л. Косаковський // Мистецтво лікування. – 2005. – № 7. – С. 86–91.
6. Земсков А. М. Немедикаментозная иммунокоррекция / [А. М. Земсков, В. М. Земсков, Ю.В. Сергеев и др.]. – М. : Национальная академия микологии, 2002. – 264 с.
7. Заболотный Д. И. Фармакотерапия и оториноларингологии: иммунологические аспекты / Д. И. Заболотный, О. Ф. Мельников // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 5. – С. 67.
8. Яценко М. И. Иммунологические аспекты хронических синуситов / М. И. Яценко, Н. В. Зеленков, А. С. Журавлев // X з'їзд отоларингологів України, Судак, 11-15 травня 2005 р. : тези допов. – Київ, 2005. – С. 64–65.
9. Міністерство охорони здоров'я. Наказ № 181 від 21.04.2005 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча отоларингологія» / МОЗ України // Медстандардат.net. – 2015. – Режим доступу: <http://medstandart.net/browse/1877>
10. Міністерство охорони здоров'я. Наказ № 449 від 25.06.2009 «Про внесення змін до наказу МОЗ від 21.04.05 №181» Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча отоларингологія". / МОЗ України // Медстандардат.net. – 2015. – Режим доступу: <http://medstandart.net/byspec/33/page/1>

11. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. Hearing, Ear Infections, and Deafness. / U.S. Department of Health & Human Services // National Institutes of Health. – 2015. – Режим доступу: www.nidcd.nih.gov/health/hearing/Pages/Default.aspx

12. Черний В. И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики / В. И. Черний, А. Н. Нестеренко // Внутренняя медицина. – 2007. – № 2 (2). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/516>

13. Черний В. И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики. Продолжение / В. И. Черний, А. Н. Нестеренко // Внутренняя медицина. – 2007. – № 4 (4). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2835>

14. Driscoll P. V. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis / P. V. Driscoll, R. M. Naclerio, F. M. Baroody // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1996. – Vol. 122, № 10. – P. 1071–1076.

15. Donnelly L. E. Defective phagocytosis in airways disease / L. E. Donnelly, P. J. Barnes // Chest. – 2012. – Vol.141 (4). – P.1055–1062.

16. Tsukamoto K. Effects of life events and stress on neutrophil functions in elderly men / K. Tsukamoto, K. Machida // Immun. Ageing. – 2012. – Vol. 9 (1). – P. 13.

17. Часто болеющие дети: философия и практика / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, И. В. Шамрай [и др.] // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – № 5 (2). – С. 3–7.

Отримано 24.09.15