

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ СРЕДНЕГО УХА ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ**Н. У. Нарзуллаев, Р. Р. Раджабов, Х. Н. Нуриддинов**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: острое воспаление среднего уха, ИФН γ , ИЛ-4, иммунодефицитное состояние.**Таянч сўзлар:** ўрта кулоқнинг ўткир яллиғланиши, ИФН γ , ИЛ-4, иммунитет танқислиги ҳолати.**Keywords:** acute inflammation of the middle ear, IFN γ , IL-4, immunodeficiency.

Целью исследования являлось изучение цитокинового профиля у детей с острым респираторным заболеванием, осложненным острым воспалением среднего уха. Под наблюдением находились 25 детей до 3-х лет с острым респираторным заболеванием, осложненным острым воспалением среднего уха. Таким образом, улучшение клинического состояния детей, наряду с подавлением уровня провоспалительного цитокина ИФН γ , сопровождалось исчезновением признаков воспаления среднего уха, улучшением общего состояния ребенка. Однако необходимо отметить, что выявленное нами изменение уровня ИЛ-4 и нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов говорит о наличии предшествующего иммунодефицитного состояния, которое видимо, и проявилось наличием осложнений на фоне острого респираторного заболевания.

ЎРТА ҚУЛОҚНИНГ ЎТКИР ЯЛЛИҒЛАНИШИ БИЛАН БИРГАЛИКДА ЎТКИР РЕСПИРАТОР КАСАЛЛИКЛАРИ БЎЛГАН БОЛАЛАРДА ЦИТОКИН ПРОФИЛИДА ДАВОЛАШНИ ЎРГАНИШ**Н. У. Нарзуллаев, Р. Р. Раджабов, Х. Н. Нуриддинов**

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Тадқиқотнинг мақсади ўрта кулоқнинг ўткир яллиғланиши билан биргаликда ўткир респиратор касалликлари бўлган болаларда цитокин профилини ўрганишдан иборат эди. Назорат остида ўткир респиратор касалликлар билан касалланган ўрта ўткир отит асоратланган 3 ёшгача бўлган 25 нафар бола текширилди. Шундай қилиб, тадқиқотимизда болаларнинг клиник ҳолатини яхшилаш, яллиғланишга қарши цитокин ИФН γ , даражасини пасайтириш билан бирга ўрта кулоқнинг яллиғланиш белгилари йўқолиши, боланинг умумий ҳолатини яхшилашдан иборат. Шуни ҳам таъкидлаш жоизки, ИЛ-4 даражасида ўзгаришлар ва яллиғланишга қарши касалликлар нисбати бузилиши, аввалги иммунитет танқислиги ҳолати мавжудлиги аниқлангани, ўткир респиратор касалликлар фонида асоратлар мавжудлигидан далолат беради.

CYTOKINE PROFILE OF CHILDREN WITH THE MIDDLE EAR ACUTE INFLAMMATION IN ACUTE RESPIRATORY DISEASE ON THE BACKGROUND OF TREATMENT**N. U. Narzullayev, R. R. Rajabov, Kh. N. Nuriddinov**

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

The aim of the study was to study the cytokine profile in children with acute respiratory diseases complicated by acute inflammation of the middle ear. Under supervision there were 25 children up to 3 years with acute respiratory diseases complicated by acute otitis media. Thus, the improvement of the clinical status of children, along with the suppression of the level of the proinflammatory cytokine IFN γ , was accompanied by the disappearance of signs of inflammation of the middle ear, the improvement of the general condition of the child. However, it should be noted that the change in the level of IL-4 and the violation of the ratio of pro- and anti-inflammatory diseases revealed by us about the presence of a previous immunodeficiency state, which apparently, was manifested by the presence of complications against the background of acute respiratory diseases.

Несмотря на усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики острого среднего отита, заболеваемость в младенческом и грудном возрасте колеблется от 60 до 75%.

Летальные исходы, по данным разных авторов, наблюдаются у 0,01-0,2% от общего числа заболевших [1, 4]. Это связано с общей интоксикацией, снижением специфической и неспецифической защиты организма, которые обуславливают развитие вторичных осложнений со стороны внутренних органов [3, 5]. Одним из серьезных осложнений острого среднего отита у детей младенческого возраста является поражение головного мозга. При этом резко увеличивается риск развития менингоэнцефалопатических осложнений, приводящих к неблагоприятному исходу основного заболевания [5, 11].

В настоящее время цитокины выделены в новую самостоятельную систему регуляции

основных функций организма, связанную в первую очередь с поддержанием гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей [2, 15]. Известно, что цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе, о соотношении процессов активации Т-хелперов 1 и 2 типов. Оценка уровней цитокинов, в частности, с использованием иммуноферментных диагностических тест-систем, дает возможность по-новому подойти к изучению состояния иммунной системы организма в клинической практике. Известно, что провоспалительные и противовоспалительные цитокины контролируют процессы воспаления, наличие осложнений и их исходы [8, 10, 13]. Такие цитокины как ИЛ-4 и ИФН γ участвуют в регуляции специфического иммунного ответа, которые регулируют амплитуду и продолжительность воспитательного и иммунного ответов [6, 7].

Целью исследования являлось изучение цитокинового профиля у детей с острым респираторным заболеванием, осложненное острым воспалением среднего уха.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 25 детей до 3-х лет с острым респираторным заболеванием, осложненное острым средним отитом. Мальчики составили 56,6%, девочки – 43,3%. Одностороннее поражение среднего уха наблюдалось у 57,8%, двустороннее – у 42,2%. Кроме признаков воспаления отмечалось общее беспокойство, плохой сон, отказ от груди. Помимо традиционного обследования (общий анализ крови, мочи, бактериологические и биохимические исследования) все больные были подвержены ЛОР - осмотру, по показаниям - тимпанопункции и парацентезу (26,5%), рентгенографии сосцевидных отростков по Шумскому (9,6%).

Дети получали традиционную противовоспалительную терапию в условиях стационара, в дальнейшем назначалась иммунокоррекция, для которой был использован отечественный иммунорикс. Препарат назначался в течение 1 месяца для восстановления и коррекции иммунитета.

Уровень цитокинов (ИФН γ , ИЛ-4) в сыворотке периферической крови изучали методом иммуноферментного анализа с использованием тест – систем «Вектор-Бест» (Россия).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови у детей с воспалением среднего уха на фоне острого респираторного заболевания представлены в таблице 1.

Анализ полученных результатов выявил наличие достоверных отличий между значениями группы контроля и детей основной группы. Так, у здоровых детей уровень ИФН γ равнялся $23,70 \pm 5,38$ пг/мл, тогда как у детей основной группы данный показатель составил $82,80 \pm 25,07$ пг/мл. Таким образом, уровень ИФН γ у детей с острым воспалением уха на фоне острого респираторного заболевания был повышен в 3,5 раза, что свидетельствовало о выраженности воспалительного процесса.

Таблица 1.

**Содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов
у обследованных до и после лечения.**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
ИФН γ , пг/мл	23,70+ 5,38	$\frac{82,80+25,07}{21,93+5,28}$
ИЛ-4, пг/мл	10,95+3,65	$\frac{86,08+25,72}{52,04+15,06}$

Примечание:

В числителе данные до лечения,

в знаменателе – после по сравнению с контрольной группой;

* - $P < 0,05$.

По данным литературы, источником ИФН γ служат активированные Т-лимфоциты и натуральные киллеры. Среди Т-лимфоцитов продуцентами интерферона гамма являются как цитотоксические CD8 $^{+}$, так и хелперные CD4 $^{+}$ клетки, однако при дифференцировке последних на Th1 и Th2 способность вырабатывать интерферон гамма сохраняется только Th1-клетки. Важнейшей функцией ИФН γ является его участие в опосредовании взаимосвязей между лимфоцитами и макрофагами и в регуляции соотношения клеточной и гуморальной составляющих иммунного ответа. Являясь основным продуктом Th1-клеток, ИФН γ снижает секреторную активность Th2-клеток. Таким образом, ИФН γ усиливает развитие клеточного иммунитета и подавляет проявления гуморального иммунитета. Следовательно, ИФН γ играет важную роль в иммунорегуляции, являясь ключевым цитокином клеточного иммунного ответа и ингибитором гуморального иммунного ответа [14].

Уровень ИЛ-4 в группе у детей контрольной группы был в 7,9 раза ниже, чем у пациентов основной группы. Известно, что интерлейкин-4 описан как фактор, стимулирующий В-лимфоциты, поскольку он вызывает пролиферацию В-клеток. Главными продуцентами ИЛ-4 являются Т-хелперы 2-го класса. ИЛ-4 также синтезируется тучными клетками и В-клеточными линиями. ИЛ-4 подавляет функции макрофагов и секрецию ими ИЛ-1, ФНО и ИЛ-6, оказывая при этом противовоспалительное действие. Таким образом, ИЛ-4 является главным продуктом Th2-клеток, стимулирует их дифференцировку. Он обуславливает пролиферацию и дифференцировку В-и Т-лимфоцитов, влияет на развитие кроветворных клеток, на макрофаги, натуральные киллеры, базофилы, являясь функциональным антагонистом цитокинов, продуцируемых Th1-клетками. ИЛ-4 способствует развитию аллергических реакций, обладает выраженным противовоспалительным действием [2-4, 15].

Сравнительный анализ показал, что соотношение ИФН γ / ИЛ-4 (провоспалительные/противовоспалительные цитокины или Th1/Th2) у здоровых детей равнялось 2,2. При наличии выраженного воспалительного процесса, то есть у детей основной группы, этот показатель составлял 0,96. Наблюдался выраженный дисбаланс в состоянии основных регуляторных цитокинов, который выражался резким подъемом уровня противовоспалительных цитокинов и подавлением провоспалительных цитокинов, являющихся основными регуляторами острых воспалительных состояний. Таким образом, при остром воспалении среднего уха на фоне острого респираторного заболевания происходит выраженная стимуляция продукции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, которая может быть расценена как необходимое условие для защиты от инфекционного агента и системного повреждающего действия высоких концентраций провоспалительных цитокинов.

После проведения иммунокорригирующего лечения с использованием иммунорикса у детей с острым респираторным заболеванием, осложненным воспалением среднего уха, уровень ИФН γ приблизился к контрольным значениям. Что касается содержания ИЛ-4, то после лечения он не нормализовался, оставаясь в 5,5 раза выше, чем у детей контрольной группы.

Как было отмечено выше, соотношение ИФН γ /ИЛ-4, а у детей основной группы - после лечения этот показатель снизился до 0,42.

Таким образом, улучшение клинического состояния детей, наряду с подавлением уровня провоспалительного цитокина ИФН γ , сопровождалось исчезновением признаков воспаления среднего уха, улучшением общего состояния ребенка. Однако необходимо отметить, что выявленное нами изменение уровня ИЛ-4 и нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов говорит о наличии предшествующего иммунодефицитного состояния, которое видимо, и проявилось наличием осложнений на фоне острого респираторного заболевания.

Использованная литература:

1. Вахидов Н.Х. «Разновидность микрофлоры в клинике гнойных средних отитов у детей». Ахборотнома, 2011, № 3, С.21-22.
2. Демьянов А.В и др. диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. // Цитокины и воспаление. 2013 № 3. С. 20-23.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. «Эндогенные иммуномодуляторы». СПб. Гиппократ 2012.
4. Козлов М.Я. Острые отиты у детей и их осложнения, Медицина 2012.
5. Курилин И.А., Лисовская А.И., «Отиты и анtritы у детей грудного возраста». Киев 2010.
6. Логинов А.С. и др. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите, 2011. // Тер. Архив. № 2. С. 17-20.
7. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии. Н. Новгород. 2013. 4-225 с.
8. Ройт А.Б. «Основы иммунологии». Пер. с англ. М. Мир. 2011.
9. Серебряная Н.Б. , Новик А.А., Заречнова Т.Ю. и др. Клиническое значение некоторых цитокинов при злокачественных неходжкинских лимфомах // Цитокины и воспаление. 2012. т. 1. № 3. С. 21-26.
10. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаления. 2002. № 1. С. 9-17.
11. Тарасов Д.И. Фёдорова О.К, Выкова В.П, «Заболевания среднего уха». М. 2011 г.
12. Шичкин В.П. патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии/ Иммунология. 2010. № 2. С. 9-13.
13. Фрейдлин И.С. «Система мононуклеарных фагоцитов». М: Медицина, 2011г.
14. Хаитов Р.М. «Физиология иммунной системы». 2011. 222 с.
15. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология. 2014. № 2. С. 7-14.