

3-1-2018

THE STUDY OF THE STATE OF IMMUNE SYSTEM IN CHILDREN WITH LARYNGEAL PAPILOMATOSIS ON THE BACKGROUND OF ANTIVIRAL THERAPY

Sh.A. Mahamadinova

Tashkent Medical Academy, Tashkent, 100104, Uzbekistan, rio-tma@mail.ru

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/tma>

Recommended Citation

Mahamadinova, Sh.A. (2018) "THE STUDY OF THE STATE OF IMMUNE SYSTEM IN CHILDREN WITH LARYNGEAL PAPILOMATOSIS ON THE BACKGROUND OF ANTIVIRAL THERAPY," *Central Asian Journal of Medicine*: Vol. 2018 : Iss. 1 , Article 6.

Available at: <https://uzjournals.edu.uz/tma/vol2018/iss1/6>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Central Asian Journal of Medicine by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact brownman91@mail.ru.

Title of the article in Russian language:

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ С ПАПИЛЛОМАТОЗОМ ГОРТАНИ НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Title of the article in the Uzbek language:

ХИҚИЛДОҚ ПАПИЛЛОМАТОЗИ БОР БОЛАЛАРДА ВИРУСГА ҚАРШИ ДАВОНИ ҚЎЛЛАБ, ИММУНИТЕТ ҲОЛАТИНИ ЎРГАНИШ

THE STUDY OF THE STATE OF IMMUNE SYSTEM IN CHILDREN WITH LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS ON THE BACKGROUND OF ANTIVIRAL THERAPY

Mahamadaminova Sh.A.

Tashkent medical academy

Maqola to'g'risida ma'lumot

Qabul qilindi: 2018 y, yanvar

Chop etildi: 2018 y, mart

Калим сўзлар: ўсмирлар, артериал гипертболалар хиқилдоқ папиломатози, интерферон, интерферон индукторлари, иммунитетни ҳужайравий ва гуморал параметрлари.

АННОТАЦИЯ

Мақсад: хиқилдоқ папиломатози бўлган болаларда вирусга қарши давоНИ қўллаб, касалликни клиник кечилишига қараб ўрганиши. Материал ва усуллар: иммунологик даво динамикасини (олдин ва кейин) стандарт параметрларини қиёсий таҳлили, ҳамда стандарт + иммунотроп даво 252 та 3 дан 9 ёшли хиқилдоқ папиломатозли болаларда ТМА нинг оториноларингология бўлимида ўрганилган. 1-гурухни тўхтамасдан қайталанувчи болалар хиқилдоқ папиломатози ташиқил қилиб: 1а-кичик гуруҳ стандарт даволанишига (жарроҳлик) + ИФН (реаферон) препаратни бир курсини яъни 28 кунни ташиқил қилади. 1б-кичик гуруҳи (жарроҳлик) + ИФН (α-ИФН/инозин) схема бўйича 1 йил. 2-гурухни – болалар хиқилдоқ папиломатозининг тез-тез такрорлангани шакли бўлиб 2а-кичик гуруҳ стандарт даволанишига (жарроҳлик) + ИФН (реаферон) препаратни бир курсини яъни 28 кунни ташиқил қилади. 2б-кичик гуруҳ давога (жарроҳлик) + ИФН (α-ИФН/инозин) схема бўйича 6 ойни. 3-гурухни болалар хиқилдоқ папиломатозининг камдан кам учрайдиган шаклини: 3а гуруҳи–жарроҳлик; 3б- гуруҳи жарроҳлик+ликопид. Натижа: болалар хиқилдоқ папиломатозининг иммунологик жавоблари тўхтамасдан қайталанувчи шаклида аниқланган. Даволаниш динамикасида ҳужайравий ва гуморал иммунитет қўрсаткичлари яхшиланиши, касалликнинг клиник белгилари ва қайталаниши тезлиги пасайиши кузатилди.

Article info

Adopted: January 2018

Published: March 2018

Keywords: children, laryngeal papillomatosis, interferons, interferon inducers, cellular and humoral immunity parameters.

ABSTRACT

Objective: To study the state of immune system in children with laryngeal papillomatosis, depending on the clinical course of the disease in dynamics of antiviral therapy. Materials and Methods: A comparative analysis of the immunological parameters in the dynamics (before and after) of standard therapy and after standard + immunotropic therapy was performed in 252 children with laryngeal papillomatosis aged from 3 to 9 years, who were examined and treated in the surgical department of otorhinolaryngology of TMA. Group 1 consisted of children with continuous-recurrent course of laryngeal papillomatosis: 1a subgroup - standard treatment (surgery) + IFN preparations (reaferon) - one course for 28 days; 1c subgroup - study group surgery + IFN preparations (α-IFN / inosine) - according to the scheme for 1 year; 2nd group - children with frequently recurrent laryngeal papillomatosis: 2a subgroup - standard treatment (surgery) + IFN preparations (reaferon) - one course for 28 days; 2c subgroup - surgery + preparations of IFN (α-IFN / inosine) - according to the scheme for 6 months; group 3 - children with rare recurrent course of laryngeal papillomatosis: 3a group - surgery; 3v group - surgery + lycopid. Results: There were revealed unidirectional changes in the state of immune response in laryngeal papillomatosis, most pronounced in children with continuously recurrent form of laryngeal papillomatosis. In the dynamics of therapy, there was improvement in the cellular and humoral immunity, improvement in the clinical state of children, and decrease in the frequency of relapses. Conclusions: In complex treatment, using an inducer of interferon and lycopene leads to improvement in the parameters of the cellular and humoral units of immunity, in the dynamics there is improvement in the clinical state of children, decrease in the frequency of relapses.

Информация о статье**Принят:** январь 2018 г.**Опубликовано:** март 2018 г.**Ключевые слова:** дети, папилломатоз гортани, интерфероны, индукторы интерферонов, клеточные и гуморальные параметры иммунитета.**АННОТАЦИЯ**

Цель: изучение состояния иммунной системы у детей с папилломатозом гортани в зависимости от клинического течения заболевания в динамике противовирусной терапии. *Материал и методы:* сравнительный анализ иммунологических параметров в динамике (до и после) стандартной терапии и после стандартной + иммуностропной терапии проведен у 252 детей с папилломатозом гортани в возрасте от 3 до 9 лет, которые находились на обследовании и лечении в хирургическом отделении оториноларингологии ТМА. 1-ю группу составили дети с непрерывно-рецидивирующим течением папилломатоза гортани: 1а подгруппа – стандартное лечение (хирургия) + препараты ИФН (реаферон) – один курс в течение 28 дней; 1в подгруппа – группа исследования хирургия + препараты ИФН (α-ИФН/инозин) – по схеме 1 год; 2я группа – дети с часто рецидивирующим течением ПГ: 2а подгруппа – стандартное лечение (хирургия) + препараты ИФН (реаферон) – один курс на 28 дней; 2в подгруппа – хирургия + препараты ИФН (α-ИФН/инозин) – по схеме на 6 месяцев; 3-я группа – дети с редко рецидивирующим течением ПГ: 3а группа – хирургия; 3в группа – хирургия + ликопид. *Результаты:* в состоянии иммунного ответа при папилломатозе гортани выявлены односторонние изменения, наиболее выраженные у детей с непрерывно рецидивирующей формой папилломатоза гортани. В динамике терапии отмечалось улучшение показателей клеточного и гуморального звена иммунитета, улучшение клинического состояния детей, уменьшение частоты рецидивов. *Выводы:* в комплексное лечение с использованием индуктора интерферона и ликопида приводит к улучшению показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, в динамике наблюдается улучшение клинического состояния детей, уменьшение частоты рецидивов.

Известно, что папилломатоз гортани, который является доброкачественным последствием вирусного процесса, требует проведения иммунологических исследований, не только на клеточном, но и на молекулярном уровне [2,4,16]. Установлено, что у детей с папилломатозом гортани состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы характеризуется дисфункцией, обусловленной дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа, что позволяет говорить о наличии вторичного иммунодефицитного состояния. Как известно, иммунодефициты – это самостоятельные синдромы, характеризующиеся недостаточностью иммунитета [1,6], которые отличаются склонностью к ациклическому течению, рецидивам заболевания и возникновению онкологической патологии [10].

Самым первым и главным синдромом вторичного иммунодефицитного состояния является инфекционный, который представляет собой хроническую рецидивирующую инфекцию. Инфекционный синдром является ведущим среди всех существующих синдромов вторичного иммунодефицита. При лабораторном исследовании у лиц с инфекционным синдромом выявляются иммунологические изменения, в том числе дефекты клеточных и гуморальных факторов иммунитета [1,6,10,11].

Папилломатоз гортани относится к инфекционному синдрому вторичного иммунодефицитного состояния, для которого характерны все признаки иммунодефицита. Ранее нами был выявлен дисбаланс в системе иммунитета и дефицит в системе функционирования основных интерферонов иммунной системы [9,12]. Что касается лечения, то в целом оценка результатов лечения представляет значительные трудности, обусловленные, прежде всего, разнообразием клинического течения папилломатоза гортани у детей [13].

Известно, что в течении папилломатоза гортани у детей могут наблюдаться как спонтанные длительные ремиссии, так и бурный рост, который формирует часто рецидивирующие формы заболевания [1,2,5,7,14]. Что касается иммунного статуса, то у этих детей наблюдается выраженный дисбаланс в популяциях лимфоцитов иммунной системы и иммунодефицит в клеточном звене иммунитета [11,12,18].

Цель исследования. Изучение состояния иммунной системы детей с папилломатозом гортани в зависимости от клинического течения заболевания в динамике противовирусной терапии.

Сравнительный анализ иммунологических параметров проводился в динамике (до и после) стандартной терапии и после стандартной + иммуностропной терапии.

Материал и методы. Под наблюдением были 252 ребенка с папилломатозом гортани в возрасте от 3-х до 9 лет, которые находились на обследовании и лечении в хирургическом отделении

оториноларингологии Ташкентской медицинской академии. Для оценки эффективности проведенного лечения больные были разделены на группы. 1-я группа – дети с непрерывно-рецидивирующим течением папилломатоза гортани, которые свою очередь были разделены на две подгруппы: 1а подгруппа – стандартное лечение (хирургия) + препараты ИФН (реаферон) – один курс продолжительностью 28 дней; 1в подгруппа – хирургия + препараты ИФН (α -ИФН/инозин) – по схеме в течение одного года. 2-я группа – дети с часто рецидивирующим течением ПГ: 2а подгруппа – стандартное лечение (хирургия) + препараты ИФН (реаферон) – один курс в течение 28 дней; 2в подгруппа – хирургия + препараты ИФН (α -ИФН/инозин) – по схеме в течение 6 месяцев. 3-я группа – дети с редко рецидивирующим течением ПГ: 3а подгруппа – хирургия; 3в подгруппа – хирургия + ликолипид. Контрольную группу составили 29 практически здоровых детей сопоставимого возраста и пола.

Иммунологические исследования проводились до назначения лечения и на фоне терапии после оперативного удаления на 6-м месяце терапии в НДЦ «Иммуноген-тест» при РНЦИ МЗ РУз в соответствии с научным договором. Показатели клеточного, гуморального звеньев иммунитета, а также активационные маркеры CD38+, CD95+ определялись с использованием МКАт в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными Институтом иммунологии РФ и Институтом иммунологии АН РУз [9]. Определяли количество лейкоцитов и лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов с определением CD4+-Т-хелперов, CD8+-Т-цитотоксических лимфоцитов, CD16+-естественных киллерных клеток (ЕКК), CD20+-В-лимфоцитов, CD38+-предшественников Т- и В-лимфоцитов, CD95+-лимфоцитов с рецептором к физиологическому апоптозу, а также уровень иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) различной величины ИФА-методом.

Результаты и обсуждение. Как было отмечено выше, папилломатоз гортани у детей считается иммунодефицитным состоянием, которое в литературе описывается как заболевание, по своему патогенезу относящееся к вторичным иммунодефицитам в связи с тем, что папилломатоз представляет собой хронический рецидивирующий вирусиндуцированный процесс [7,8]. Следовательно, изучение состояния иммунореактивности у детей с папилломатозом гортани необходимо для установления глубины и объема иммунодефицита, прогнозирования заболевания и, самое главное, выявления наиболее радикальных путей терапии, в том числе и иммунотропной. В связи с этим изучение количественных и функциональных факторов иммунной системы, т.е. клеточных и гуморальных параметров иммунитета в динамике терапии, представляет собой глобальную проблему медицины [7,10-12,17].

Нами проведена оценка клеточных и гуморальных факторов иммунной системы у детей с папилломатозом гортани в зависимости от формы течения заболевания в динамике противовирусной и иммунотропной терапии. В таблице 1 представлены результаты сравнительного анализа иммунного статуса детей с папилломатозом гортани в динамике лечения. Как видно из таблицы, в клеточном составе популяций и субпопуляций у детей 1а и 1в подгрупп наблюдаются определенные изменения. Так, у детей 1в подгруппы, которые в комплексе лечения получали инозин, экспрессия CD3+ на лимфоцитах была в 1,14 раза выше, чем у пациентов 1а подгруппы, CD4+ – в 1,15 раза, а CD8+ – снижалась в 1,14 раза. При этом иммунорегуляторный индекс (ИРИ) повышался в 1,3 раза, экспрессия CD16+ незначительно снижалась, но различия с 1а подгруппой были достоверными.

Изучение гуморальных факторов иммунитета показало, что уровень иммуноглобулина А в сыворотке периферической крови 1-й у больных 1-й группы снижался в 1,7 раза, ЦИК 3% – в 1,7 раза, ЦИК 4% – в 2,4 раза. Выявленные различия были достоверными. Очевидно, снижение общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) отмечалось в основном за счет подавления числа Т-лимфоцитов, которые экспрессируют CD4+. Наименьшее содержание Т-лимфоцитов зарегистрировано у детей с непрерывно рецидивирующим папилломатозом гортани до лечения. На этом фоне возрастал общий пул Т-лимфоцитов, что положительно влияло на состояние Т-клеточного иммунитета.

Далее изучено содержание основной регуляторной клетки иммунитета – Т-хелперов/индукторов. CD4+-Т-клеточный ответ на вирусные белки является важным механизмом защиты макроорганизма, поскольку CD4+-Т-хелперы стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами

и активируют CD8+Т-лимфоциты, специфичные для вирусинфицированных клеток [10]. На фоне терапии также наблюдается достоверное повышение по сравнению контролем и с данными до лечения экспрессии CD4+ на Т-лимфоцитах ($p < 0,05$). Так, известно, что цитотоксические CD8+Т-лимфоциты играют важную роль в патогенезе вирусных и пролиферативных заболеваний [9,10]. Анализ экспрессии CD8+ на Т-лимфоцитах показал, что на фоне лечения наблюдается снижение их экспрессии, что подтверждает улучшение показателей клеточного иммунитета и снижение супрессии на фоне иммуностимуляции. Следует отметить, что, по данным литературы, вирус способен персистировать даже при наличии CD8+Т-лимфоцитов, что становится основным механизмом прогрессирования заболевания [8,10].

Большое значение при вторичных инфекционных иммунодефицитных состояниях имеет ИРИ, представляющий собой отношение CD4+Т-хелперов/индукторов к CD8+Т-лимфоцитам. Очевидно, что подавление CD4+Т-хелперов/индукторов на фоне повышения числа CD8+Т-лимфоцитов приводит к снижению ИРИ. Наименьшее значение ИРИ отмечается у детей с непрерывно рецидивирующей формой папилломатоза гортани – $0,8 \pm 0,03$ (в контроле – $1,49 \pm 0,02$, $p < 0,05$). Очевидно, снижение ИРИ является важным критерием глубины Т-клеточного иммунодефицитного состояния при папилломатозе гортани у детей. На фоне лечения ИРИ значительно возрастает, достоверно отличаясь от предыдущих значений.

Далее мы определяли количество естественных киллерных клеток, являющихся третьей популяцией лимфоцитов, обеспечивающих поддержание генетического гомеостаза, которые фенотипически и функционально существенно отличаются от Т- и В-лимфоцитов [8,10]. Определяли ЕКК с фенотипами CD16+. При папилломатозе гортани имело место достоверное повышение относительного количества CD16+-ЕКК, причем наиболее высоким этот показатель был у пациентов с непрерывно рецидивирующей формой папилломатоза гортани ($p < 0,05$). Так, в группе детей с непрерывно рецидивирующей формой папилломатоза гортани относительное количество CD16+-ЕКК составило $28,4 \pm 1,3\%$, а в контрольной группе – $18,6 \pm 1,24\%$. Как видно из таблицы 1, на фоне стандартного лечения количество ЕКК снижалось, а при добавлении индуктора ИФН наблюдалось достоверное уменьшение этого показателя, который приближался к нормативным значениям.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани непрерывно рецидивирующей формы, $M \pm m$, %

Показатель	Норма, n=29	До лечения, n=34	Подгруппа 1а (станд.+ИФН препарат), n=28	Подгруппа 1в (станд.+ИФН+инозинпранобекс), n=26
Лейкоциты	6050±128,0	5910±114,5а	7200,5±165,8	8190,7±142,8
Лимфоциты	32,5±0,84	37,2±1,32а	41,5±0,92аб	42,8±1,12ав
CD3+	58,4±1,25	42,4±0,98а	47,9±1,52аб	54,6±1,42ав\$
CD4+	38,3±1,25	30,5±1,33а	32,48±0,83аб	37,5±1,34авг
CD8+	18,8±0,54	33,80±1,18а	28,4±1,26аб	24,80±0,88авг
ИРИ	1,65±0,05	0,72±0,02а	1,04±0,04аб	1,32±0,02авг
CD16+	18,2±1,03	28,4±0,14а	24,3±0,21а	22,02±0,42авг
CD20+	19,9±0,83	26,6±1,26а	23,5±1,22аб	21,4±1,31ав
CD38+	22,4±0,86	27,8±1,24а	25,2±1,11а	22,8±1,30ав
CD95+	23,5±1,26	32,9±1,45а	27,3±1,42а	23,2±1,25ав
IgG	1260,0±	1390,4±26,2а	1325,2±30,2а	1295,0±20,4ав
IgA	122,0±3,21	160,8±4,68а	152,4±2,85б	130,4±1,94вг
IgM	112±2,1	138,4±1,61а	127,5±1,70б	119,2±1,46в
ЦИК3%	8,58±1,34	198,2±3,72	145,4±2,28б	85,60±3,65вг
ЦИК4%	14,22±1,51	158,5±2,45аб	109,4±2,55аб	45,80±3,15авг

Примечание. а – достоверно по сравнению с контролем, б показатели больных 1а группы по сравнению с данными до лечения; в – показатели больных 1б группы по сравнению с данными до лечения; г – различия между данными пациентов 1а и 1в групп.

Что касается В-лимфоцитов, основных регуляторных клеток иммунной системы, имеющих важное значение в развитии гуморального иммунитета, то количество В-лимфоцитов по экспрессии CD20⁺-рецепторов, участвующих в активации В-лимфоцитов, в группе детей с непрерывно рецидивирующей формой папилломатоза гортани достоверно превышало контрольные значения ($p < 0,05$). Более того, у больных этой группы содержание В-лимфоцитов было наиболее высоким и составило $26,6 \pm 1,2\%$ (в контрольной группе – $19,4 \pm 0,72\%$), причем самое низкое значение В-лимфоцитов наблюдалось у детей с редко рецидивирующей формой папилломатоза гортани. Очевидно, что повышенная экспрессия CD20⁺ на В-лимфоцитах при папилломатозе гортани свидетельствует об активном участии В-лимфоцитов в противовирусном иммунном ответе, но следует отметить, что их протективная эффективность в условиях персистенции вируса ограничена [3,6,10]. Несмотря на это, содержание В-лимфоцитов является важным критерием, позволяющим оценить глубину иммунодефицита и определить последующие действия в плане диагностики и лечения папилломатоза гортани у детей.

На фоне терапии наблюдается постепенное уменьшение количества В-лимфоцитов, особенно у детей, получавших индуктор ИФН. Известно, что иммуноглобулины, играющие важную функцию посредников в каскадном развитии иммунного ответа, частично могут обуславливать эффективность конечных эффекторных реакций клеточного иммунитета по инактивации и элиминации вирусных антигенов [1,10]. Также известно, что циркулирующие антитела являются одним из эффекторных факторов иммунитета, обеспечивающих антигенспецифическую защиту [4,10,12].

При определении сывороточных концентраций основных иммуноглобулинов G, A и M в зависимости от клинического течения заболевания и в динамике терапии при непрерывно рецидивирующей форме папилломатоза гортани выявлено истощение IgG, содержание IgM при этом было достоверно снижено по сравнению с контролем и данными других групп. Достоверное увеличение уровня IgA в сыворотке крови наблюдалось у больных всех групп, но наиболее выраженным оно было у детей с часто рецидивирующей формой папилломатоза гортани.

Следовательно, гуморальное звено иммунитета у детей с папилломатозом гортани характеризовалось повышением сывороточных концентраций IgG и IgA. Причем в динамике лечения наблюдается улучшение показателей иммуноглобулинов, что еще раз подтверждает формирование адекватного гуморального иммунного ответа на фоне применения индукторов ИФН.

Как видно из данных литературы, важное научное и практическое значение имеет изучение активационных маркеров лимфоцитов, особенно при инфекционных заболеваниях, которое позволяет лучше понять процессы активации, пролиферации, дифференцировки и апоптоза иммунокомпетентных клеток и характеризует связанные с этими процессами клеточные циклы [6,9,10].

Так, нами были изучены маркеры лимфоцитов, такие как CD38⁺ и CD95⁺. Известно, что CD38⁺ – активационный маркер, представленный трансмембранным гликопротеином, который рассматривается как мультифункциональный белок [10]. CD38⁺ является предшественником плазматических клеток. Он экспрессирован на незрелых Т- и В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитах, плазмочитах [6,10,12]. При изучении экспрессии CD38⁺ на лимфоцитах было выявлено достоверное повышение данного маркера у детей с папилломатозом гортани ($p < 0,05$). Причем разница в экспрессии данного маркера была достоверной во всех группах. Так, экспрессия CD38⁺ при непрерывно рецидивирующей форме папилломатоза составила $27,8 \pm 1,14\%$, при часто рецидивирующей форме – $29,2 \pm 1,40\%$, при редко рецидивирующей форме – $31,4 \pm 1,20\%$, тогда как в норме этот показатель равен $23,4 \pm 0,58\%$. Очевидно, что экспрессия CD38⁺ на лимфоцитах в группах детей различалась ($p < 0,05$).

Следовательно, рост экспрессии CD38⁺ маркеров активации при папилломатозе гортани у детей свидетельствует о наличии активации как клеточных, так и гуморальных факторов воспаления. Более того, данный фактор указывает на истощение клеточного звена иммунитета при непрерывно рецидивирующей форме папилломатоза гортани и, напротив, о наличии воспалительного потенциала лимфоцитов при часто и редко рецидивирующих формах заболевания.

На фоне лечения наблюдается снижение экспрессии CD38⁺, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте терапии, особенно при добавлении в схему лечения индуктора

ИФН. В литературе есть сведения о роли АРО-1/Fas (CD95+) рецепторов в процессе апоптоза, а его степень отражает уровня апоптоза лимфоцитов. Установлено, что рост экспрессии CD95+-рецепторов на лимфоцитах указывает на избыточный и неэффективный процесс стимуляции лимфоцитов крови, что свидетельствует об апоптотическом пути гибели лимфоцитов [11]. Так, у детей с папилломатозом гортани выявлена незначительно повышенная экспрессия CD95+ на лимфоцитах периферической крови. Наиболее высокая экспрессия CD95+ была характерна для детей с непрерывно рецидивирующей формой заболевания – $32,9 \pm 1,3\%$ (в контроле – $22,4 \pm 0,5\%$).

Экспрессия CD95+ при других формах папилломатоза гортани была промежуточной и достоверно не отличалась от контрольных значений ($p > 0,05$). Очевидно, избыточный апоптоз в сочетании с активацией гуморального звена иммунитета и глубокого Т-клеточного иммунодефицита способствует прогрессированию заболевания. На фоне лечения наблюдается снижение экспрессии CD95+. Следовательно, анализ активационных маркеров лимфоцитов подтверждает важную роль активационных маркеров лимфоцитов в иммунном ответе при длительно текущих вирусных процессах.

Таким образом, у детей с папилломатозом гортани в динамике наблюдения регистрируются выраженные изменения как в клеточном звене иммунитета, которые проявляются подавлением CD3+Т-лимфоцитов, CD4+Т-хелперов, ИРИ, повышением числа CD8+Т-лимфоцитов, CD16+клеток, так и в гуморальном звене, о чем свидетельствует повышение сывороточных концентраций IgG и IgA, повышенная экспрессия CD38+ и CD95+. На фоне стандартной терапии с применением ИФН, особенно при применении индукторов ИФН, наблюдается улучшение иммунологических показателей, в результате чего уменьшается количество рецидивов заболевания.

Установлено, что одной из важнейших биологических функций иммуноглобулинов является связывание антигена и образование циркулирующих иммунных комплексов [10]. Важная характеристика ЦИК – их величина. При папилломатозе гортани количество циркулирующих иммунных комплексов, в том числе ЦИК 3% (крупных величин) и 4% (мелких величин), увеличивается. Нами установлено, что самое высокое среднее значение мелких и крупных ЦИК было характерно для пациентов с непрерывно рецидивирующей формой папилломатоза гортани.

При других видах папилломатоза гортани также наблюдается достоверное увеличение количества мелких и крупных ЦИК. Известно, что ЦИК 3%, образованные при избытке антител, хотя способны связывать комплемент, но имеют большие размеры, нерастворимы, быстро фагоцитируются и обладают низкой патогенностью [10]. Наибольшим патологическим потенциалом обладают растворимые иммунные комплексы мелких размеров, которые сформировались при избытке антигена [10]. Высокий уровень ЦИК при папилломатозе гортани может быть обусловлен не только активацией иммунного ответа на вирусные антигены, но и подавлением механизмов их элиминации. Последнее, видимо, связано с ослаблением функции клеток моноцитарно-макрофагальной системы, поглощающих и дезинтегрирующих иммунные комплексы [10,12]. Следовательно, наряду с выраженной депрессией клеточного звена иммунитета, наблюдается активация гуморального звена иммунитета.

Таким образом, при длительном хроническом течении папилломатоза гортани с рецидивами наблюдается выраженный дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Причем дисбаланс в клеточном звене иммунитета выразился в подавлении ИРИ за счет снижения количества Т-хелперов/индукторов и повышения уровня Т-цитотоксических лимфоцитов. Содержание циркулирующих иммунных комплексов крупных и мелких величин возрастает, однако самый высокий показатель ЦИК регистрируется при непрерывно рецидивирующей форме папилломатоза гортани. Очевидно, при данной патологии Т-клеточный иммунный ответ существенно ослаблен и направлен против меньшего количества эпитопов, что позволяет предполагать клональное истощение Т-лимфоцитов. В свою очередь, пониженная иммунореактивность Т-клеточного звена при папилломатозе гортани может рассматриваться как результат нарушения представления антигена клеткам иммунной системы, а также нарушение функции самих Т-клеток □9□.

В динамике лечения наблюдается улучшение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Особенно выраженные изменения регистрируются у детей, принимающих в комплексе противовирусной терапии индукторы ИФН, которые способствуют раскрытию собственного потенциала или резерва ИФН- α , - β и - γ , играя важную роль в организации адекватного противовирусного и противоопухолевого иммунного ответа.

Далее нами проанализированы данные детей с часто рецидивирующей формой папилломатоза гортани. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели иммунного статуса детей с папилломатозом гортани часто рецидивирующей формы, $M \pm m$, %

Показатель	Норма, n=29	До лечения, n=32	Подгруппа 2а (станд.+ИФН), n=25	Подгруппа 2в (станд.+ИФН+инозин пранобекс), n=28
Лейкоциты	6050 \pm 128,0	6100 \pm 112,7а	7350,5 \pm 145,5	7500,0 \pm 125,2
Лимфоциты	32,5 \pm 0,84	42,5 \pm 1,52а	40,2 \pm 0,94аб	42,4 \pm 1,15а
CD3+	58,4 \pm 1,25	45,7 \pm 0,82а	51,8 \pm 1,50а	52,2 \pm 0,9ав
CD4+	38,3 \pm 1,25	32,6 \pm 1,41а	39,40 \pm 0,94аб	44,1 \pm 1,23авг
CD8+	18,8 \pm 0,54	32,9 \pm 1,15а	29,42 \pm 1,42аб	23,40 \pm 1,21авг
ИРИ	1,65 \pm 0,05	0,92 \pm 0,04а	1,14 \pm 0,03а	1,38 \pm 0,01авг
CD16+	18,2 \pm 1,03	21,9 \pm 0,24а	20,3 \pm 0,60аб	19,30 \pm 0,84ав
CD20+	19,9 \pm 0,83	24,6 \pm 1,16а	23,3 \pm 1,13аб	22,1 \pm 1,16а
CD38+	22,4 \pm 0,86	24,4 \pm 1,22а	22,10 \pm 1,41а	20,2 \pm 0,96аг
CD95+	23,5 \pm 1,26	28,8 \pm 1,21а	26,3 \pm 0,72а	23,6 \pm 0,95авг
IgG	1260,0 \pm 21,60	1341,2 \pm 26,2а	1300,4 \pm 25,4аб	1272,0 \pm 19,6в
IgA	122,0 \pm 3,21	161,4 \pm 2,6а	138,0 \pm 2,20б	129,4 \pm 1,32вг
IgM	112 \pm 2,1	140,4 \pm 1,32а	128,6 \pm 1,35б	115,4 \pm 0,84вг
ЦИК 3%	8,58 \pm 1,34	116,2 \pm 2,80	82,6 \pm 1,44а	36,5 \pm 0,86вг
ЦИК 4%	14,22 \pm 1,51	85,65 \pm 2,44а	48,64 \pm 0,68аб	20,54 \pm 0,60авг

Примечание. а – достоверно по сравнению с контролем, б – показатели больных 2а группы по сравнению с данными до лечения; в – показатели больных 2б группы по сравнению с данными до лечения; г – различия между данными пациентов 2а и 2в групп.

Нами проанализированы данные детей с редко рецидивирующей формой папилломатоза гортани. Полученные данные представлены в таблице 3. Значения клеточных факторов адаптивного иммунного ответа до лечения приближались к значениям нормы. Однако на комплексного лечения у пациентов 3в подгруппы наблюдается повышение CD3+ в 1,14 раза, повышение CD4+ в 1,14 раза, снижение CD8+ в 1,4 раза, повышение ИРИ – в 1,4 раза, снижение CD38+ и CD95+ – в 1,3 и 1,4 раза, уменьшение уровня иммуноглобулина А в 1,2 раза, снижение ЦИК 3% в 2,6 раза, ЦИК 4% в 2,2 раза. Выявленные различия были достоверны по сравнению с данными до лечения.

Таблица 3

Иммунный статус детей с папилломатозом гортани редко рецидивирующей формы, $M \pm m$, %

Показатель	Норма, n=29	До лечения, n=30	Подгруппа 3а (станд.+ИФН), n=24	Подгруппа 3в (станд.+ИФН+инозин пранобекс), n=25
Лейкоциты	6050 \pm 128,0	8200,6 \pm 92,5 ^а	7120,5 \pm 135,8	6500,3 \pm 158,2
Лимфоциты	32,5 \pm 0,84	34,2 \pm 0,68	33,5 \pm 0,84	32,6 \pm 1,15
CD3+	58,4 \pm 1,25	46,40 \pm 0,82 ^а	48,5 \pm 1,24а	52,82 \pm 1,29 ^{авг}
CD4+	38,3 \pm 1,25	34,30 \pm 0,68 ^а	36,9 \pm 0,84б	39,2 \pm 0,55 ^{вг}
CD8+	18,8 \pm 0,54	29,40 \pm 0,65 ^а	24,5 \pm 0,75аб	20,5 \pm 1,2 ^{вг}
ИРИ	1,65 \pm 0,05	0,98 \pm 0,03 ^а	1,22 \pm 0,04аб	1,35 \pm 0,03 ^{авг}
CD16+	18,2 \pm	24,2 \pm 0,32 ^а	21,20 \pm 0,52аб	20,4 \pm 0,25 ^а
CD20+	19,9 \pm	23,2 \pm	21,4 \pm	20,8 \pm
CD38+	22,4 \pm 0,86	26,2 \pm 1,24 ^а	24,3 \pm 0,52а	22,9 \pm 0,62 ^б
CD95+	23,5 \pm 1,26	28,40 \pm	24,40 \pm	22,8 \pm
IgG	1260,0 \pm	1355,4 \pm 23,7	1280,5 \pm 1,86 ^а	1265,5 \pm 1,99
IgA	122,0 \pm	146,0 \pm	134,2 \pm	126,9 \pm
IgM	112 \pm	139,2 \pm	124,3 \pm	119,5 \pm
ЦИК 3%	8,58 \pm 1,34	52,20 \pm	31,60 \pm	19,80 \pm
ЦИК 4%	14,22 \pm 1,51	29,50 \pm	19,55 \pm	13,24 \pm

Примечание. а – достоверно по сравнению с контролем, б – показатели больных 3а группы по сравнению с данными до лечения; в – показатели больных 3б группы по сравнению с данными до лечения; г – различия между данными пациентов 3а и 3в групп.

Таким образом, в состоянии иммунного ответа при папилломатозе гортани имеются односторонние изменения, наиболее выраженные у детей с непрерывно рецидивирующей формой.

К терапии папилломатоза гортани у детей нами был использован этиопатогенетический подход, который заключался во включении в комплексное лечение индуктора интерферона и ликопида. На этом фоне, кроме улучшения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, в динамике наблюдалось улучшение клинического состояния детей, уменьшение частоты рецидивов. Со стороны иммунологических показателей отмечалась активация клеточных параметров иммунитета, снижение уровня активационных маркеров лимфоцитов и активации гуморальных факторов иммунитета, что свидетельствовало о противовоспалительном эффекте терапии.

References

1. Garashchenko T.I. Issledovanie immunologicheskix pokazateley u detey s papillomatozom gortani i vozmojnye puti immunokorreksii // Vestn. otorinolaringol. - 1996 - №4. - S. 15-18.
2. Dmitriev G.A. Papillomavirusnaya infection. - M.: Med., 2006. - 76 p.
3. Zaytsev B.C. Clinical and morphological characteristic papillomatosis gortani // Arx. pat - 2005. - T. 67, №2. - S. 27-29.
4. Zenger V.G. Современное состояние проблемы лечения detey s respiratornym papillomatozom // Vestn. otorinolaringol. - 2000. - №4. - S. 17-21.
5. Ivanova M.A. Zabolevaemost infections, peredavaemymi polovym putem, v Rossiyskoy Federatsii: 2002-2004 gg. // Klin. dermatol i venerol. -2005. - # 4. - S. 9-12.
6. Ivanchenko G.F. Obstetrics, pathogenesis, clinic, diagnostic and lechenii papillomatos gortani // Vestn. otorinolaringol. - 2000. - №1. - S. 44-48.
7. Karimova F.S. Lechenie papillomatosis gortani induktorami interferon // Material for effective efficacy primenia cycloferona and clinical LOR-bolezney. - SPb: Tactics Studio, 2006. - S. 49-52.
8. Mezentseva M.V. Zakonomernosti funktsionirovaniya i napravlennaya korrektsiya tsitokinovoy regulyatnyy set: Avtoref. dis ... d-ra biol. nauk - M., 2006. - 32 h.
- Novikov DK, Vyxristenko L.R. i dr. Immunology and Allergology for JIOP-vrachey. - M.: Med. inform. agency, 2006. - 512 p.
10. Plujnikov MS, Katinas E.B., Ryabova M.A. Clinical-immunological diagnostic resuscitatoriushego respiratornogo papillomatos // Ros. otorinolaringol. - 2006. - T. 22, №3. -S. 22-26.
11. Plujnikov M.S. Immunotropic therapy and LOR-Practitioner: Spravochnik po immunoterapii dlya prakt. vracha - SPb, 2002. - S. 392-401.
12. Sidorenko S.I. Preparative interferon i ego induktory v complexion terapii yuenilnogo respiratornogo papillomatoza: Avtoref. dis ... kand. med. nauk - M., 2001. - 21h.
13. Soldatskiy Yu.L. Adjuvantnaya therapy retsidiviruyushchego respiratornogo papillomatoza v detskom vozraste // Pediatrician. pharmacol. - 2006. - №2. - S. 26-30.
14. Soldatskiy Yu.L. Zabolevania gortani // Pediatrician. pharmacol. - 2008. - T. 5, №3. - S. 28-31.
15. Tapilskaya N.N. Primenenie viferona v III trimestre beremennosti dlya profilaktiki infitsirovaniya novorojdennyx virusom papillomy cheloveka // Terra Medica. - 2006. - №4. - S. 15-17.
16. Craig C., Derkay Craig S. Recurrent respiratory papillomatosis // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111. – P. 57-69.
17. Goon P., Sonnex C., Jani P. et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking l and treatment // Europ. Arch. Otorhinolaryngol. – 2008. – Vol. 265, №2. – P. 147-151.
18. McKenna M., Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma, in children / / Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2005. – Vol. 69. – P. 597-605.