



развития полного гриппоподобного синдрома, а также прочих осложнений в послеоперационном периоде, таких как дисфункция кишечника, артралгии, гипо- и гипертонизия, аритмия, тахикардия, кардиалгия, лейкопения и других, заставляющих прервать интерферонотерапию в случае длительного лечения. Данные результаты позволяют судить о безопасности эндоскопического интраоперационного введения реаферона при папилломатозе гортани.

Выводы:

1. Применение реаферона при первичном респираторном папилломатозе позволяет достичь устойчивой ремиссии у некоторых пациентов (в данном исследовании у 42,8%); применение реаферона при рецидивах заболевания позволяет увеличить длительность ремиссии до года и более у части пациентов (у 41,7% в данном исследовании).
2. Применение реаферона при первичном папилломатозе позволяет добиться уменьшения количества операций, необходимых пациенту.
3. Длительность межрецидивного периода при эндоскопическом введении реаферона при хирургическом удалении папиллом увеличивается на 36%.
4. Распространенность папилломатозного процесса уменьшается на 19%.
5. Ни в одном из случаев применения реаферона данным способом не было выявлено осложнений, связанных с интерферонотерапией и ухудшающих самочувствие ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башмакова М. А. Папилломавирусная инфекция / М. А. Башмакова, А. М. Савичева. – М.: Медицинская книга, 2002. – 21 с.
2. Вознесенская И. А. Папилломы гортани / И. А. Вознесенская. – М.: Медгиз, 1958. – 142 с.
3. Рекомбинантный интерферон альфа 2 – Реаферон – в лечении ювенильного папилломатоза (опыт клинического применения) / Т. И. Гарашенко, М. Р. Богомильский, В. И. Марченко и др. // Вестник оториноларингологии. – 1993. – № 1. – С. 20–23.
4. Ершов Ф. И. Интерферон и его индукторы / Ф. И. Ершов, А. С. Новохатский. – М.: Медицина, 1980. – 176 с.
5. Рафальский В. В. Клиническое применение препаратов интерферона / В. В. Рафальский. – Смоленск, 1997. – 233 с.
6. Цветков Э. А. Интерферонотерапия и иммунотерапия детей с респираторным папилломатозом / Э. А. Цветков, С. А. Сельков, Н. Н. Чмырева // Вестник оторинолар. – 2002. – № 2. – С. 34–36.
7. Опыт лечения детей с респираторным папилломатозом реафероном / Д. Г. Чирешкин, Е. К. Онуфриева, А. Д. Прицкер и др. // Там же – 1995. – № 5. – С. 24–27.
8. Derkay C. S. Recurrent Respiratory Papillomatosis / C. S. Derkay // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111, N1. – P. 57–69.
9. Use of Interferon – Alpha in Recurrent Respiratory Papillomatosis: 20–Year Follow–Up / V. Gerein, E. Rastorguev, J. Gerein et al. // Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. – 2005. – Vol. 114, N6. – P. 463–471.

УДК: 616. 26-008. 14-092

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ПАТОГЕНЕЗА СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ

И. Э. Гребенюк

Ростовский государственный медицинский университет

(Зав. каф. ЛОР болезней – Засл. врач РФ, проф. А. Г. Волков)

Сенсоневральная тугоухость (СНТ) – заболевание со сложным и неоднозначным этиопатогенезом [1, 2, 6, 8]. Несмотря на большое количество научных исследований в этом направлении, многие вопросы остаются не выясненными, что и определяет актуальность изучения особенностей развития и течения СНТ.

В настоящее время особое внимание уделяется исследованию фактора роста нервов (ФРН) при различных патологических состояниях нервной системы – одного из нейротрофических факторов [13, 14]. Так, изучена роль аутоантител (ААТ) к ФРН при нарушении развития нервной системы [4], шизофрении [5], болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе [3, 9], при этом



исследователи отмечали прямую зависимость между высоким уровнем аутоантител и выраженностью, остротой и неблагоприятным течением заболеваний.

Рецепторный аппарат слуховой системы относится к забарьерным органам, в связи с чем возможность его повреждения усиливается при воздействии факторов, нарушающих проницаемость гематоэнцефалического и гематолабиринтного барьеров [12]. Одним из таких факторов может быть лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) – мощный протеолитический фермент [7, 10, 15].

ЛЭ локализуется в гранулах нейтрофилов и при их дегрануляции попадает во внешнюю среду. Основным естественным инактиватором её является альфа-1 протеиназный ингибитор (α -1ПИ). Биологический смысл α -1ПИ заключается в ограничении повреждающего действия ЛЭ и предполагает повышение его в крови при активизации эластазы, и, напротив, значительное снижение α -1ПИ в крови говорит об истощении компенсаторного механизма и неконтрольном протеолизе [10, 15].

Цель работы: изучение уровня аутоантител к ФРН и состояния неспецифической иммунной системы путем исследования активности ЛЭ и α -1ПИ в крови больных с СНТ.

Материал и методы исследования.

Нами проведено исследование уровня аутоантител к ФРН, активности ЛЭ и α -1ПИ в сыворотке крови больных с СНТ.

Обследовано 62 больных в возрасте от 18 до 54 лет с длительностью заболевания от 1 года до 25 лет.

Всем больным проводили комплексное аудиологическое обследование: акуметрию, тональную пороговую и надпороговую аудиометрию, по показаниям выполняли импедансометрию, изучали коротколатентные слуховые вызванные потенциалы (КСВП), проводили исследование задержанной вызванной отоакустической эмиссии.

Тяжесть процесса оценивали по международной классификации степеней тугоухости, где первая степень соответствовала потере слуха на речевых частотах на лучше слышащее ухо 26–40 дБ, вторая – 41–55 дБ, третья – 56–70 дБ, четвертая 71–90, глухота – более 91 дБ. Активность процесса определяли при сборе анамнеза, изучении амбулаторных карт больных. Заключение о стабильности тугоухости выносили при наличии не меняющихся более 5 лет показателей тональной пороговой аудиометрии. К медленно прогрессирующему типу тугоухости относили случаи с незначительным ухудшением процесса за последние 5 лет и нарастанием тугоухости не более чем на одну степень, к быстро прогрессирующему типу – ухудшение слуха более чем на одну степень за последние 5 лет.

По показаниям больным были проведены электрокардиография, флюорография органов грудной клетки, выполнены клинические и биохимические анализы крови, общий анализ мочи. Результаты свидетельствовали о том, что на момент исследования больные не имели признаков острых воспалительных и инфекционных заболеваний.

Контрольную группу составили доноры, по возрасту и полу сопоставимые с основной группой.

Биохимические исследования сыворотки крови больных, страдающих СНТ, проводили в лаборатории молекулярной биохимии научного центра психического здоровья РАМН. Активность лейкоцитарной эластазы определяли как показатель дегрануляционной активности нейтрофилов энзиматическим методом, с применением специфического субстрата XI-tert-BOC-Ala-ONp. Функциональную активность α -1ПИ в сыворотке крови оценивали по степени ингибирования трипсина исследуемой сывороткой. Для определения уровня аутоантител к ФРН в крови был использован твердофазный иммуноферментный анализ.

Полученные результаты обрабатывали с использованием статистической программы Statistica-6 с вычислением средних значений (М), ошибки среднего (м), коэффициента корреляции между исследуемыми показателями.

Результаты

По результатам проведенного аудиологического исследования первая степень тугоухости диагностирована у 29 больных, вторая – у 18, третья – у 8, четвертая – у 7 больных. При определении степени прогрессирования тугоухости больные распределялись следующим образом: 15 больных имели стабильное течение процесса, 26 – медленно прогрессирующее, 21 – быстро прогрессирующее.



По данным биохимического исследования у больных с СНТ выявлено увеличение среднего значения активности ЛЭ: 235 ± 4 нмоль/мин. мл, (контрольная группа – 195 ± 30 ; $p < 0,005$). Функциональная активность аутоантител (ААТ) к ФРН в среднем была достоверно ниже, чем в контрольной группе и составила $0,69 \pm 0,03$ (контроль $0,76 \pm 0,08$; $p < 0,05$). Средние значения активности α -1ПИ у обследованных не отличались от контроля: $29,8 \pm 1,8$ IE/мин. мл (контроль $33,1 \pm 5,0$). Обращает на себя внимание большая дисперсия значений альфа-1 ПИ и уровня аутоантител к ФРН у больных с СНТ: у 15% обследованных этой группы значения альфа-1 ПИ были выше М контр. ($+2\sigma$), а у 38% – ниже М контр. (-2σ), для уровня аутоантител к ФРН соответствующие величины составили 15% и 44%. (Рис. 1,2).

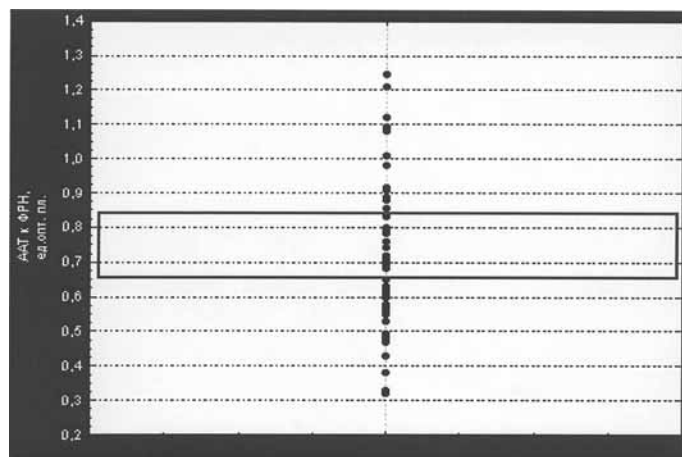


Рис. 1. Диаграмма рассеивания содержания аутоантител к фактору роста нерва в крови у больных СНТ. Прямоугольником обозначен диапазон нормы.

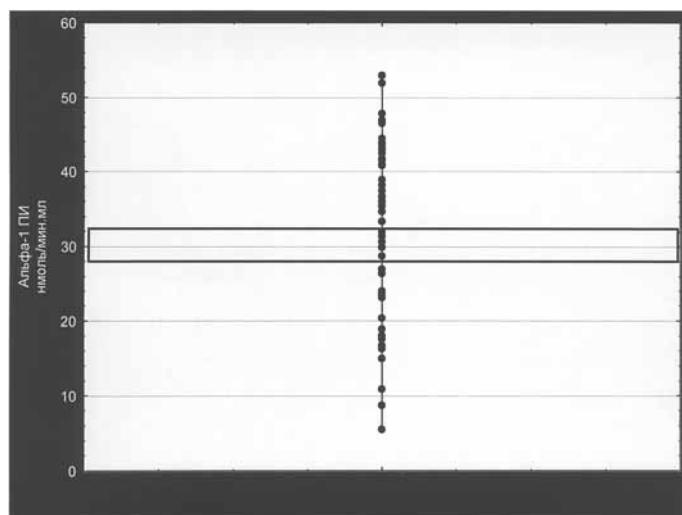


Рис. 2. Диаграмма рассеивания показателей активности альфа-1 протеиназного ингибитора (альфа-1 ПИ) у больных с СНТ. Прямоугольником обозначен диапазон нормы.

Для изучения клиничко-биологических параллелей было проведено сопоставление активности исследуемых показателей в подгруппах больных, определяемых по возрастному критерию, где не обнаружено особой взаимосвязи параметров. Также сопоставление проведено по клиническим признакам – степени тугоухости, продолжительности заболевания и активности (степени прогрессирования) процесса (Табл. 1, 2, 3).



Таблица 1

Средние значения иммуно-биохимических показателей у больных с сенсоневральной тугоухостью различной степени и у практически здоровых людей контрольной группы ($M \pm t$)

Группы	n	ААТ к ФРН, ед.опт.пл.	ЛЭ, нмоль/мин.мл	а-1ПИ, IE/мин.мл
Контрольная группа, n=25	25	0,76±0,08	195±30	33±5
Группа больных с СНТ 1 степени	29	0,69±0,05	229±9	29±2
Группа больных с СНТ 2 степени	18	0,70±0,05	231±10^	29±4
Группа больных с СНТ 3 степени	8	0,60±0,04	259±29	31±5
Группа больных с СНТ 4 степени	7	0,73±0,13	244±47	32±5
Общая группа больных с СНТ	62	0,69±0,03	235±7	30±2
Рк-1.2.4.6. 1-2,3.4. 2-4.3-4		P>0,05	P>0,05	P>0,05
Р к-3		P<0,05	P>0,05	P>0,05
Р2-3		P<0,05	P>0,05	P>0,05

Таблица 2

Средние значения иммуно-биохимических показателей у больных с сенсоневральной тугоухостью различной длительности, а также у практически здоровых людей контрольной группы ($M \pm m$)

Группы	n	ААТ к ФРН, ед.опт.пл.	лэ, нмоль/мин.мл	а-1ПИ, IE/мин.мл
Контрольная группа, n=25	25	0,76±0,08	195±30	33±5
Группа больных с СНТ длительностью 0-5 лет	22	0,65±0,05	237±10	28±3
Группа больных с СНТ длительностью 6-10 лет	19	0,61 ±0,02	239±8	21±6
Группа больных с СНТ длительностью более 10 лет	21	0,77±0,05	233±14	34±2
Общем группа больных с СНТ	62	0,69±0,03	235±7	30±2
Р к-до 5 лет		P>0,05	P>0,05	P>0,05
Рк-6-10лет		P<0,05	P>0,05	P>0,05
Рк-более 10 лет		P>0,05	P>0,05	P>0,05
Р до 5 лет-6-10 лет		P>0,05	P>0,05	P>0,05
Р до 5 лет - более 10 лет		P<0,05	P>0,05	P<0,05
Р 6-10 лет-более 10 лет		P<0,05	P>0,05	P<0,05

Таблица 3

Средние значения иммуно-биохимических показателей у больных с сенсоневральной тугоухостью с различной формой прогрессирования и у практически здоровых людей контрольной группы ($M \pm m$)

Группы	n	ААТ к ФРН, ед.опт.пл.	ЛЭ, нмоль/мин.мл	а-1ПИ, IE/мин.мл
Контрольная группа, n=25	25	0,76±0,08	195±30	33±5
Группа больных со стабильной формой тугоухости	15	0,64±0,04	221±16	33±3
Группа больных с медленно прогрессирующей формой тугоухости	26	0,72±0,03	228±8	29±2
Группа больных с быстро прогрессирующей формой тугоухости	21	0,53±0,09	238±18	22±4
В общем по группе больных с СНТ	62	0,69±0,03	235±7	30±2
Р к-с, к-м		P>0,05	P>0,05	P>0,05
Р к-б		P<0,05	P>0,05	P<0,05
Рс-м		P<0,05	P>0,05	P>0,05
Рс-б		P>0,05	P>0,05	P<0,05
Р м-б		P<0,05	P>0,05	P>0,05

Наиболее существенные различия получены между подгруппами, разделенными по активности процесса (прогрессирование тугоухости).



Результаты факторного анализа позволили утверждать, что перестройка взаимосвязи иммуно-биохимических показателей способствовала формированию типа течения СНТ. Итак, результативным признаком был тип течения процесса в баллах (1 балл – стабильная форма, 2- медленно прогрессирующая форма, 3 балла – быстро прогрессирующая форма), и три фактора, влияющих на него – ААТ к ФРН, ЛЭ и альфа-1 ПИ. Было получено следующее уравнение множественной регрессии, связывающее эти величины:

$$\text{ТечПр} = 2,5806 \cdot x - 2,7973 \cdot y + 34,776 \cdot z,$$

где X - ЛЭ в нмоль/мин. мл, Y - Альфа-1 ПИ в IE/мин. мл, Z- ААТ к ФРН в ед. опт. пл.

Показатели стандартизированного коэффициента регрессии или β -коэффициента, определяющего меру влияния вариабельности фактора на течение СНТ при условии, что все другие показатели не изменяются, были следующими:

β -коэффициент ЛЭ – -0,19

β -коэффициент ААТ к ФРН – 0,46

β -коэффициент альфа-1 ПИ – -0,33

Итак, на течение СНТ самое сильное влияние из перечисленных показателей оказывало изменение ААТ к ФРН.

Множественный коэффициент корреляции между формой течения процесса и показателями ААТ к ФРН, ЛЭ и альфа-1 ПИ составил 0,36, что указывало на умеренную взаимосвязь между признаками. Множественный коэффициент детерминации R^2 рассматриваемой совокупности признаков составил 0,31. Следовательно, три показателя, включенные в уравнение регрессии, на 31% объясняли изменение течения СНТ. Критерий Фишера F для рассматриваемой зависимости течения СНТ от показателей ААТ к ФРН, ЛЭ и альфа-1 ПИ составил 4,21 ($p < 0,01$) и значительно превышал критическую величину, что указывало на надежность связи между величинами в системе. Коэффициенты отдельной детерминации отражали влияние на результирующий признак каждого фактора и составили:

r^2 ЛЭ – 0,027 или 2,7%

r^2 ААТ к ФРН – 0,083 или 8,3%

r^2 альфа-1 ПИ – 0,072 или 7,2%

Суммарное влияние факторов составило 18,2%. Системный эффект был 12,8% ($31\% - 18,2\% = 12,8\%$). То есть роль системного эффекта связей или влияния совместного изменения иммуно-биохимических показателей превышала по влиянию на формирование течения СНТ все составляющие факторы по отдельности (Рис. 3)

$$\text{ДАТ к ФРН} = 0,2552 - 0,0003 \cdot \text{ЛЭ} + 0,0272 \cdot \text{ПИ} + 2,0889 \cdot 10^{-7} \cdot \text{ЛЭ} \cdot \text{ЛЭ} + 2,1621 \cdot 10^{-5} \cdot \text{ЛЭ} \cdot \text{ПИ} - 0,0004 \cdot \text{ПИ} \cdot \text{ПИ}$$

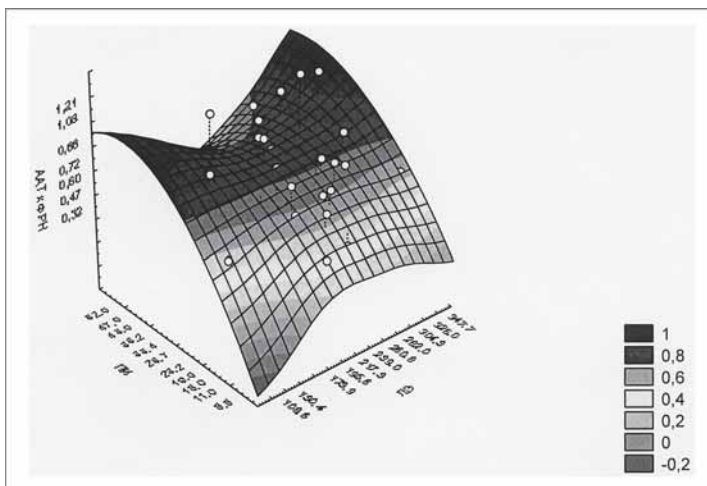


Рис. 3. Графическое выражение зависимости иммуно-биохимических показателей у больных с СНТ



Таким образом, в настоящем исследовании выявлено возрастание активности ЛЭ (увеличение дегрануляционной активности нейтрофилов), а также вариабельности α -1 ПИ у больных с сенсоневральной тугоухостью, свидетельствующее об активации неспецифического иммунитета и наличии воспалительного компонента при этом патологическом состоянии. В ряде случаев наблюдается также активизация специфического звена иммунитета в виде повышенного синтеза аутоантител к нейроантигенам (ФРН), что говорит об аутоиммунном процессе к нервной ткани. Все больные с выявленным аутоиммунным процессом имели медленно прогрессирующее течение тугоухости.

Низкие значения аутоантител к ФРН, наблюдаемые в половине случаев, требуют дальнейшего изучения. Можно лишь предположить, что это является следствием деструктивного процесса в нервной ткани и постоянным потреблением аутоантител. В пользу этого предположения говорит сочетание низких значений аутоантител с высокой активностью ЛЭ при сниженном значении α -1ПИ (неконтролируемый протеолиз), наблюдаемое у больных с быстро прогрессирующей тугоухостью.

Выводы:

Наиболее неблагоприятное течение тугоухости можно прогнозировать у больных, имеющих низкие значения аутоантител к ФРН и α -1ПИ в сочетании с высокой активностью ЛЭ в крови.

Выявленные нарушения указывают на участие ЛЭ, α -1ПИ и аутоантител к ФРН в развитии патологического процесса и предполагают новые подходы к профилактике и лечению сенсоневрального повреждения органа слуха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гофман В. Р. Этиопатогенетическая модель диагностики и лечения больных с патологией слуховой системы / В. Р. Гофман, М. И. Говорун // Рос. оторинолар. – 2003. – № 2 (5). – С. 80–84.
2. Золотова Т. В. Дифференцированный подход к лечению сенсоневральной тугоухости: Автореф. дис.... докт. мед. наук / Т. В. Золотова. – М., 2004. – 41с.
3. Исанбаев Ч. И. Физиология фактора роста нервов и его роль при некоторых состояниях организма / Ч. И. Исанбаев. – Ташкент, 1993. – 350 с.
4. Ключник Т. П. Аутоантитела к фактору роста нервов при нервно-психических заболеваниях и нарушениях развития нервной системы: Автореф. дис.... докт. мед. наук / Т. П. Ключник. – М., 1997. – -43 с.
5. Корреляция между уровнем аутоантител к фактору роста нервов и клиническими особенностями шизофрении у детей / Т. П. Ключник, И. Л. Туркова, Е. В. Даниловская и др. // Журн. неврологии и психиатрии. – 1999. – № 1. – С. 49–51.
6. Лазарева Л. А. Клинико-иммунологические аспекты острой нейросенсорной тугоухости: Автореф. дис.... канд. мед. наук / Л. А. Лазарева. – Краснодар, 2000. – 23 с.
7. Лейкоцитарная эластаза и антитела к фактору роста нервов при ишемическом инсульте / И. В. Щербакова, Т. П. Ключник, Н. М. Ермакова и др. X конференция «Нейроиммунология»: Сб. трудов. – М., 2003. – С. 56–57.
8. Онанова М. А. Морфологические аспекты медленно прогрессирующей нейросенсорной тугоухости / М. А. Онанова // Матер. Первого Всесоюз. симпозиума аудиологов с международным участием «Современные проблемы аудиологии»: Тез. докл. – М., 1990. – С. 99–100.
9. Переседова А. В. Свободнорадикальные реакции и аутоантитела к фактору роста нервов при рассеянном склерозе: Автореф. дис.... канд. мед. наук / А. В. Переседова. – М., 1999. – 26 с.
10. Доценко В. Л. Перспективы определения гранулоцитарной эластазы как высокоинформативного диагностического и прогностического показателя при неотложных состояниях и заболеваниях воспалительного характера / В. Л. Доценко, Е. А. Немкова, Т. Б. Блохина и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 11. – С. 32.
11. Сагалович Б. М. Болезнь Меньера / Б. М. Сагалович, В. Т. Пальчун. – М., 1999. – 523 с.
12. Трофимова И. Е. Морфофункциональные механизмы повреждения гематолабиринтного барьера и коркового отдела слухового анализатора при родовой травме у новорожденных: Автореф. дис.... канд. мед. наук / И. Е. Трофимова. – Томск, 1998. – 26 с.
13. Фактор роста нервов. Нейротрофины. Структура и функции / М. В. Мяких, В. Ю. Катуков, Г. А. Посыпанова и др. // Нейрохимия. – 1998. – Т. 15, вып. 2. – С. 99–115.
14. Чекалина Н. Д. Нейротрофические факторы и рецепторы к ним / Н. Д. Чекалина // Нейрохимия. – 1997. – Т. 14, вып. 1. – С. 30–38.
15. Baugh R. I. Human leukocyte granulocyte elastase: rapid isolation and characterization/ R. I. Baugh, I. Travis // Biochem. – 1976. – № 15. – P. 836–841.