

УДК 612.017 : 612.28 - 008.14 - 053.2

Завьялов В.П., Шмалей С.В., Костенко О.Р., Редька І.В.

## ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ДІТЕЙ З СЕНСОНЕВРАЛЬНОЮ ПРИГЛУХУВАТІСТЮ

Херсонський державний університет, м. Херсон, Україна

*Ключові слова:* сенсоневральна приглухуватість, лімфоцити, імуноглобуліни, фагоцитарна активність.

Загальновідомо, що значну частину інформації з оточуючого середовища людина отримує через слуховий та зоровий аналізатор, а від рівня сенсорної аферентації залежить розвиток інтегративної діяльності головного мозку, формування мови та успішність соціалізації дитини. Згідно з статистичними даними близько 10 % населення земної кулі страждають незворотнім зниженням слухової функції переважно (79,9 %) сенсоневрального характеру [7, 13].

Набута сенсоневральна приглухуватість є складним поліетіологічним захворюванням, причини якого можна згрупувати в декілька груп, а саме: інфекційні захворювання, судинні розлади, сильні стресові ситуації, ототоксичний вплив хімічних речовин, в тому числі й лікарських засобів, травми. Отже, категорія осіб з сенсоневральною приглухуватістю є досить різномірною за структурою, що вимагає диференційованого підходу до лікування.

Останнім часом в наукових дослідженнях з'являється все більше даних про роль імунної системи в патогенезі багатьох захворювань [4, 6]. У зв'язку з цим актуальним за науковою та практичною значимістю є дослідження взаємозв'язку між станом імунної системи та наявністю сенсоневральною приглухуватістю.

Встановлено, що в епітеліальних клітинах внутрішнього вуха є паракринна система, яка відіграє велику роль в індукції імунної відповіді та підтриманні гомеостазу внутрішнього вуха.

Показано, що місцева імунна система внутрішнього вуха може бути первинним джерелом сенсibiliзації при розвитку імунопатологічного конфлікту [15, 17]. В нормі в організмі утворюються природні аутоантитіла, які взаємодіють з антигенами нервових клітин та забезпечують тривалу нейроімунну взаємодію [8]. Надлишок або нестача природних аутоантитіл призводить до розвитку патологічного процесу [9].

Дослідженнями І. Е. Гребенюк (2007) встановлено, що при сенсоневральній приглухуватості спостерігається достовірне зниження рівня аутоантитіл до фактору розвитку нервів на фоні

підвищення активності лейкоцитарної еластази та незмінного рівня її  $\alpha_1$ -протеїназного інгібітору [2]. Це може призводити до підвищення проникності гемато-енцефалічного та гемато-лабіринтового бар'єрів та безпосередньої цитотоксичної дії лейкоцитарної еластази на слухові рецептори та нервові волокна слухового нерву [19]. Доведено, що повільне прогресування сенсоневральної приглухуватості асоційоване з підвищенням продукції аутоантитіл до фактору росту нервів і активності лейкоцитарної еластази при одночасному обмеженні її протеолізу за рахунок  $\alpha_1$ -протеїназного інгібітору, тоді як швидке прогресування сенсоневральної приглухуватості – зі зниженням рівня аутоантитіл до фактору росту нервів при підвищенні активності лейкоцитарної еластази та виснаженні активності її  $\alpha_1$ -протеїназного інгібітору [2].

Встановлено, що у дітей з кохлеарним невритом спостерігається зменшення рівня Т-лімфоцитів і наявність клітинних та гуморальних імунних реакцій проти антиген нервової тканини, переважно проти загального білку мієліну, причому при стабільному перебігу захворювання переважають гуморальні реакції з утворенням аглютинуючих антитіл і реагентів, тоді як при прогресуючому перебігу захворювання виявляються цитофільні антитіла та специфічні сенсibiliзовані лімфоцити з підвищеною продукцією цитокінів або з деструктивним впливом на антигени загального білку мієліну. У той же час у дітей з кохлеарним невритом слабо виражені імунологічні реакції проти білкових антигенів сполучної тканини, а також нейроспецифічної енолази [12].

Встановлений зв'язок системи мононуклеарних фагоцитів з розвитком різних форм сенсоневральної приглухуватості [1]: у 90 % хворих з сенсоневральною приглухуватістю виявлені порушення функціональної активності макрофагів у печінці та селезінці.

Доведено, що у хворих з гострою сенсоневральною приглухуватістю спостерігається зниження фагоцитарної активності, рівня субпопуляцій лімфоцитів та цитокінів, гіперпродукція фактора некрозу пухлин та інтерлейкіну 1 [5].

Дослідженнями Д. Б. Єлоєвої (2010) показано, що гостра сенсоневральна приглухуватість, викликана детонаційною травмою, супроводжується появою вторинних імунодефіцитних станів за Т-клітинним типом: зниження кількості  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ -лімфоцитів на фоні різкого підвищення  $CD8^+$ -лімфоцитів, зниження фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів; підвищення рівня IgA на фоні зниження рівня IgM та IgG [3].

Отже, роль аутоімунних механізмів та загального стану імунної системи в патогенезі сенсоневральної приглухуватості є дискусійним питанням, хоча отримує все більше емпіричних підтверджень [1, 2, 5, 12, 14, 18]. Зазначимо, що більшість з цих досліджень присвячена дослідженню імунної системи осіб з раптовою та гострою сенсоневральною приглухуватістю, хоча поза увагою залишається хронічна сенсоневральна приглухуватість.

Враховуючи зазначене вище, *метою* нашого *дослідження* стало виявлення особливостей імунного статусу дітей молодшого шкільного віку з рано набутою сенсоневральною приглухуватістю.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До проведення імунологічних досліджень було залучено 60 практично здорових дітей 7–11 років та 30 дітей з сенсоневральною приглухуватістю, яка була набута в перші три роки життя дитини. Усі діти на момент дослідження були імунонекомпроментованими.

Проводилась ідентифікація різних популяцій і субпопуляцій імунокомпетентних клітин та їх функціональної активності методами флюоресцентної мікроскопії та імуногістохімії з використанням моноклональних антитіл до диференціувальних антигенів моноклональних клітин [11]: CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD25+, CD95+.

Оцінювалися фагоцитарна активність нейтрофілів методом фагоцитозу пекарських дріжджів [10] через 30 і 90 хв. від початку зіткнення нейтрофілів з чужорідними частками.

Визначалися концентрація сироваткових IgA, M, G методом радіальної імунодифузії в гелі [16]; кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦК) методом преципітації розчином поліетиленгліколю (ПЕГ) з концентрацією 3,5 % і 7, 0 %.

Математично-статистична обробка отриманих результатів передбачала визначення середньої арифметичної, стандартної похибки середньої арифметичної та встановлення відмінностей між групами за U-критерієм Манна–Уїтні. Достовірними вважалися відмінності між дітьми з різним рівнем рефракції на рівні  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження субпопуляцій циркулюючих в периферичній крові лімфоцитів дозволяє охарактеризувати вміст основних імунорегуляторних фракцій та оцінити функціональний стан імунної системи.

Результати досліджень (табл. 1) свідчать, що у дітей з сенсоневральною приглухуватістю в периферичній крові спостерігалось зниження відносного рівня CD3+-лімфоцитів (в середньому на 10,14 %,  $p \leq 0,01$ ) при одночасному зниженні рівня CD4+-лімфоцитів (в середньому на 11,86 %,  $p \leq 0,001$ ) та CD8+-лімфоцитів (в середньому на 4,83 %,  $p \leq 0,05$ ). Імунореуляторний індекс дітей з сенсоневральною приглухуватістю достовірно не відрізнявся від аналогічного у дітей контрольної групи, хоча спостерігалась тенденція до його підвищення в середньому на 0,65 у.о. ( $p = 0,20$ ). Зазначимо, що середньогрупові значення імунорегуляторного індексу в групі дітей з сенсоневральною приглухуватістю ( $2,23 \pm 0,55$ ) перевищували нормативні значення ( $1,5 - 2,0$  у.о.), що може бути обумовлено початковими стадіями розвитку алергічних або аутоімунних реакцій.

**Таблиця 1.** Стан лімфоцитарної ланки імунітету дітей з сенсоневральною приглухуватістю

Показники	Діти з сенсоневральною приглухуватістю	Контрольна група
CD8+-лімфоцити, %	$18,67 \pm 1,50^{■■}$	$23,50 \pm 1,15$
CD4+-лімфоцити, %	$22,81 \pm 2,47^{■■■}$	$34,67 \pm 0,81$
CD3+-лімфоцити, %	$47,22 \pm 3,96^{■■}$	$57,36 \pm 0,90$
CD22+-лімфоцити, %	$25,53 \pm 2,47$	$21,30 \pm 0,85$
CD25+-лімфоцити, %	$14,76 \pm 1,79^{■■}$	$20,30 \pm 1,40$
CD95+-лімфоцити, %	$25,31 \pm 2,30^{■■■}$	$13,10 \pm 0,75$
Імунореуляторний індекс	$2,29 \pm 0,55$	$1,58 \pm 0,06$

*Примітки:* достовірні відмінності з контрольною групою на рівні імовірності похибки

■ –  $p \leq 0,05$ , ■■ –  $p \leq 0,01$ , ■■■ –  $p \leq 0,001$ .

CD3+-лімфоцити відіграють важливу роль в ініціюванні функціональної активності Т-лімфоцитів, а виявлене зниження рівня CD3+-лімфоцитів в периферичній крові дітей з сенсоневральною приглухуватістю свідчить про зниження функціональної активності клітинної ланки імунної системи.

Серед інших субпопуляцій лімфоцитів у дітей з сенсоневральною приглухуватістю, порівняно з контрольною групою, виявлено достовірне зниження (в середньому на 5,54 %,  $p \leq 0,01$ ) відносного рівня Т-лімфоцитів з маркером активації CD25+

та підвищення майже у два рази ( $p \leq 0,001$ ) рівня CD95+-лімфоцитів, що експересують на своїй поверхні Fas-антиген.

Виявлений підвищений рівень CD95+-лімфоцитів у дітей з сенсоневральною приглухуватістю може свідчити про підвищену готовність лімфоцитів до апоптозу.

Рівень в периферичній крові дітей з сенсоневральною приглухуватістю В-лімфоцитів (CD22+) практично не відрізнявся від аналогічного в контрольній групі, хоча спостерігалася тенденція до незначного підвищення їх відносного рівня (в середньому на 4,23 %,  $p > 0,05$ ).

Зміни концентрації імуноглобулінів у периферичній крові дітей з сенсоневральною приглухуватістю порівняно з дітьми контрольної групи (табл. 2) мали односпрямований характер: концентрація IgA достовірно ( $p \leq 0,05$ ) знижувалася в середньому на 0,59 г/л, а концентрація IgM та IgG – в середньому на 0,33 г/л ( $p = 0,07$ ) та 1,13 г/л ( $p > 0,05$ ) відповідно. Зазначене може свідчити про наявність у дітей з сенсоневральною приглухуватістю дефіцитарності системи комплементу.

**Таблиця 2.** Стан гуморальної ланки імунітету дітей з сенсоневральною приглухуватістю

Показники	Діти з сенсоневральною приглухуватістю	Контрольна група
IgA, г/л	1,81±0,14 <sup>■</sup>	2,40±0,20
IgM, г/л	0,99±0,14	1,32±0,11
IgG, г/л	11,44±1,08	12,57±0,64
ЦІК с ПЕГ 3,5%, у.о.	33,71±3,35	27,43±2,16
ЦІК с ПЕГ 7,2, у.о.	206,31±12,93 <sup>■■</sup>	150,14±15,68

*Примітки:* достовірні відмінності з контрольною групою на рівні імовірності похибки

■ –  $p \leq 0,05$ , ■■ –  $p \leq 0,01$ .

Виявлено, що у дітей з сенсоневральною приглухуватістю, порівняно з дітьми контрольної групи, в периферичній крові спостерігається незначне підвищення вмісту крупномолекулярних (в середньому на 6,28 у.о.,  $p > 0,05$ ) та достовірне підвищення вмісту низькомолекулярних (в середньому на 56,17 у.о.  $p \leq 0,01$ ) циркулюючих імунних комплексів.

Утворення циркулюючих імунних комплексів відбувається при взаємодії антигену з антитілом, що сприяє агрегації зв'язаних з

антигеном імуноглобулінів, і, як наслідок, збільшує їх здатність до осадження. Підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів в периферичній крові дітей з сенсоневральною приглухуватістю може бути важливим патогенетичним фактором, оскільки їх осадження на стінках капілярів може призводити до ускладнення мікроциркуляції у внутрішньому вусі та формувати гіпоксичні стани рецепторних клітин, що сприятиме прогресуванню приглухуватості.

Причинами підвищеного вмісту циркулюючих імунних комплексів у дітей з сенсоневральною приглухуватістю можуть бути зниження активності системи комплементу або недостатність фагоцитуючої системи.

У дітей з сенсоневральною приглухуватістю підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів може бути асоційоване з перебігом місцевого аутоімунного процесу, що узгоджується з дещо підвищеними значеннями імунорегуляторного індексу.

Оскільки елімінація циркулюючих імунних комплексів забезпечується діяльністю макрофагів, то наступним етапом нашого дослідження стало з'ясування фагоцитарної активності нейтрофілів.

**Таблиця 3.** Фагоцитарна активність нейтрофілів у дітей з сенсоневральною приглухуватістю

Показники	Діти з сенсоневральною приглухуватістю	Контрольна група
Фагоцитарне число через 30 хв.	3,19±0,14 <sup>■■■</sup>	4,80±0,25
Фагоцитарне число через 90 хв.	3,61±0,15 <sup>■■■</sup>	2,72±0,11
Фагоцитарний індекс через 30 хв.	13,95±1,00 <sup>■■■</sup>	75,03±1,58
Фагоцитарний індекс через 90 хв.	26,42±1,11 <sup>■■■</sup>	87,17±1,26
Індекс завершеності фагоцитозу, у.о.	0,96±0,04 <sup>■■■</sup>	1,76±0,08

*Примітка.* ■■■ – достовірні відмінності з контрольною групою на рівні імовірності похибки  $p \leq 0,001$ .

З'ясовано, що у дітей з сенсоневральною приглухуватістю порівняно з контрольною групою відбувається достовірне зниження (в середньому в 5,39 разів,  $p \leq 0,001$ ) числа активно фагоцитуючих гранулоцитів на фоні пригнічення (в середньому в 1,5 рази,  $p \leq 0,001$ ) поглинальної здатності нейтрофілів. Дослідження динаміки поглинальної здатності нейтрофілів периферичної крові дітей з

сенсоневральною приглухуватістю свідчить про її уповільнення: значно знижене ( $p \leq 0,001$ ) фагоцитарне число на 30 хв. взаємодії з чужеродним об'єктом достовірно ( $p \leq 0,001$ ) перевищує рівень контрольної групи на 90 хв. Аналіз індексу завершеності фагоцитозу також свідчить про знижену перетравлюючу здатність нейтрофілів периферичної крові дітей з сенсоневральною приглухуватістю, оскільки його значення було нижчим порівняно з аналогічним в контрольній групі в середньому в 1,8 рази ( $p \leq 0,001$ ).

### ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження дозволяють констатувати, що у дітей молодшого шкільного віку з сенсоневральною приглухуватістю:

- найбільших змін зазнає клітинна ланка імунної відповіді, про що свідчать виявлені ознаки імунодефіцитності за Т-клітинним типом – зниження рівня Т-хелперів, Т-супресорів та Т-цитотоксичних клітин, зменшення числа активованих Т-лімфоцитів;
- наявні ознаки дефіцитності системи комплементу: зниження концентрації IgA та підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів;
- пригнічена функціональна активність поліморфноядерної фагоцитуючої системи з домінуванням незвершеного типу фагоцитозу.

Можливо припустити, що важливу роль в патогенезі сенсоневральної приглухуватості відіграє зниження фагоцитарної активності, яке призводить до порушення елімінації циркулюючих імунних комплексів, що в свою чергу через порушення мікроциркуляції та оксигенації слухових рецепторів, викликає їх пошкодження.

Отримані дані вказують на необхідність включення в систему лікувально-оздоровчих заходів при сенсоневральній приглухуватості в молодшому шкільному віці імуномодулюючих та імунокорегуючих технологій.

### ЛІТЕРАТУРА:

1. Гофман В.Р., Артющкин А.В., Крюков В.Е. Иммунологические аспекты нейросенсорной тугоухости. – СПб.: Оргтехиздат, 1995. – 281 с.
2. Гребенюк И.Э. Этиопатогенетические аспекты сенсоневральной тугоухости : Автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.04 «Болезни уха, горла, носа». – М., 2007. – 18 с.

3. Елоева Д.Б. Применение иммунокоррекции в лечении сенсоневрального компонента смешанной тугоухости при минно-взрывной травме : Автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.03 «Болезни уха, горла, носа». – М., 2010. – 20 с.
4. Иммунобиохимические механизмы сочетанной патологии / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.И. Золоедов [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 36–49.
5. Лазарева Л.А. Клинико-иммунологические аспекты острой нейросенсорной тугоухости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2000. – 20с.
6. Лапунова Л.Л. Иммунологические изменения при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Медицинские новости. – 1996. – № 11. – С. 3–8.
7. Методики эпидемиологического исследования нарушений слуха: Метод. рекомендации / Г.А. Таварткиладзе, М.Е. Загорянская, М.Г. Румянцева [и др.]. – М.: Медицина, 2006. – 21 с.
8. Одинак М.М., Цыган Н.В. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе. – СПб: Наука, 2005. – 157 с.
9. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). – М.: Медицина, 2002. – 278 с.
10. Фримель Г. Иммунологические методы. – М.: Медицина, 1987. – 476 с.
11. Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
12. Чащева О.Г. Клініко-імунологічні аспекти в діагностиці та лікуванні дітей з сенсоневральною приглухуватістю : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.19 «Оториноларингологія». – К., 2006. – 18 с.
13. Шидловська Т.В., Шидловська Т.А., Заболотний Д.І. Сенсоневральна приглухуватість. – К.: Логос, 2006. – 779 с.
14. Elies W. Immunologische Befunde del Kochleivcstidularen Storungen // Allergologie. – 1983. – V. 6, № 9. – P. 357–361.
15. Harris J.P., Woolf N.K., Ryan A.F., Butler D.M., Richman D.D. Immunologic and electrophysiological response to cytomegaloviral inner ear infection in the guinea pig // J. Infect Dis. – 1984. – V. 150 (4). – P. 523–530.
16. Mancini G., Carbowara A.O., Hereman J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. – 1965. – V. 2. – P. 235–236.
17. Miyao M., Firestein G.S., Keithley E.M. Acoustic trauma augments the cochlear immune response to antigen // Laryngoscope. – 2008. – V. 118(10). – P. 1801–1808.
18. Wallhagen M.I., Peitengill E., Whiteside M. Sensory impairment in older adults: Part I: Hearing loss // Am. J. Nure. – 2006. – V. 106, № 10. – P. 40–48.
19. Werneek A.L., Gurgel L.C., Mello L.M., Albuquerque G.Q. Sudden sensorineural hearing loss: a case report supporting the immunologic theory // It Arq. Neuropsiquiatr. – 2003. – V. 61, № 4. – P. 1018–1022.



**Завьялов В.П., Шмалей С.В., Костенко О.Р., Редька И.В.  
ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ  
С СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ**

*Ключевые слова:* сенсоневральная тугоухость, лимфоциты, иммуноглобулины, фагоцитарная активность.

Установлено, что иммунный статус детей с сенсоневральной тугоухостью характеризуется снижением уровня лимфоцитов с маркерами CD3+, CD4+, CD8+ и CD25+, повышением уровня CD95+-лимфоцитов; признаками дефицитарности системы комплимента и угнетением функциональной активности полиморфноядерной фагоцитирующей системы с доминированием незавершенного типа фагоцитоза. Возможно, что важную роль в патогенезе сенсоневральной тугоухости играет снижение фагоцитарной активности.

**Zav'yalov V.P., Schmal'yey S.V., Kostenko O.R., Redka I.V.  
THE PECULIARITIES IMMUNOLOGICAL STATUS OF  
CHILDREN WITH SENSORINEURAL RELATIVE DEAFNESS**

*Key words:* sensorineural relative deafness, lymphocytes, immunoglobulin's, phagocytes activity.

Immunological parameters at 30 children with sensorineural relative deafness and 60 healthy children of 7–11 years are investigated

It is established, that the immune status of children with sensorineural relative deafness is characterized by decrease in a level lymphocytes with markers CD3+, CD4+, CD8+ and CD25+, increase of level CD95+-lymphocytes; attributes of compliment systems deficit and oppression of functional activity polymorphonuclear phagocytes systems with domination of the uncompleted type phagocytes. It is possible, that the decrease phagocytes activity has important role in pathogenesis of sensorineural relative deafness.