

# Эффективность иммуномодулирующей терапии круглогодичного аллергического ринита, ассоциированного с грибами рода *Candida*, у детей

Т.Г.Маланичева<sup>✉</sup>, Н.В.Зиятдинова, Л.Ф.Ахмадиева

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет. 420012, Россия, Казань, ул.Бутлерова, д. 49

Цель исследования – изучить особенности мукозального иммунитета у детей с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР), ассоциированным с грибами рода *Candida*, для совершенствования методов терапии данной патологии. Изучение особенностей мукозального иммунитета у 30 детей в возрасте от 3 до 18 лет с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, выявило высокий уровень показателей атопического типа реагирования (эозинофилия назального секрета, повышение секреторного иммуноглобулина – sIg – E и интерлейкина-4) на фоне снижения показателей противоинфекционной защиты (уровни интерферона  $\gamma$  и sIgA, угнетение миграции нейтрофилов в полость носа и их функциональной активности). Включение в состав комплексной терапии КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, иммуномодулятора Полиоксидония, вводимого интраназально в возрастной дозировке, приводит к снижению активности аллергического воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа, что проявляется снижением уровня эозинофилов, sIgE и интерлейкина-4 в назальном секрете, а также повышению активности показателей противоинфекционной защиты в слизистой оболочке полости носа, что проявляется увеличением уровня интерферона  $\gamma$ , sIgA и активности функциональной активности нейтрофилов в назальном секрете.

**Ключевые слова:** дети, аллергические риниты, грибы *Candida*, Полиоксидоний.

<sup>✉</sup>tgmal@mail.ru

**Для цитирования:** Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Ахмадиева Л.Ф. Эффективность иммуномодулирующей терапии круглогодичного аллергического ринита, ассоциированного с грибами рода *Candida*, у детей. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 100–103.

## The effectiveness of therapies perennial allergic rhinitis associated with fungi of the genus of *Candida*, in children

T.G.Malanicheva<sup>✉</sup>, N.V.Ziatdinova, L.F.Akhmadieva

Kazan State Medical University. 420012, Russian Federation, Kazan', ul.Butlerova, d. 49

The purpose of research was to study the features of mucosal immunity in children with perennial allergic rhinitis (PAR) associated with fungi of *Candida* genus, for the improvement of the disease therapies. The study of mucosal immunity in 30 children aged from 3 to 18 years with PAR associated with fungi of the genus of *Candida*, revealed a high level of atopic type of response rates (eosinophilia, nasal secretion, increase secretory immunoglobulin - sIg - E and IL-4) due to lower anti-infective protection indicators (levels of interferon  $\gamma$  and sIgA, inhibition of neutrophil migration into nasal cavity and their functional activity). Inclusion complex therapy KAP associated with fungi of the genus *Candida*, immunomodulator polioxydonium administered intranasally in doses based on age, leads to reduced activity of allergic inflammation in the mucous membrane of the nasal cavity, which is manifested decrease in the level of eosinophils, sIgE and interleukin-4 in nasal secretions, as well as an increase in activity rates of anti-protection in the mucosa of the nasal cavity, which manifests an increase in the level of interferon  $\gamma$ , sIgA and activation of the functional activity of neutrophils in nasal secretions.

**Key words:** children, allergic rhinitis, fungi of *Candida*, polioxydonium.

<sup>✉</sup>tgmal@mail.ru

**For citation:** Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Akhmadieva L.F. The effectiveness of therapies perennial allergic rhinitis associated with fungi of the genus of *Candida*, in children. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 100–103.

Аллергический ринит (АР) является широко распространенным заболеванием и составляет по данным Минздрава России 60–70% в структуре аллергических заболеваний. Особенно велика распространенность АР в детской популяции, где она достигает 10–28,7%. В настоящее время АР характеризуется ранним началом, нередко непрерывно-рецидивирующим течением и резистентностью к противоаллергической терапии [1–4]. Установлено, что на течение АР оказывает влияние изменение состава микробиоценоза носовой полости. Данные микробиологического исследования полости носа при АР нередко выявляют грибковую колонизацию грибами рода *Candida* [5–7]. Аллергическое воспаление и колонизация грибковой микрофлоры при АР способствуют нарушению мукозального иммунитета. В настоящее время для оценки показателей назального секрета внедряются неинвазивные методы диагностики, такие как исследование цитоморфологических и воспалительных сдвигов на местном уровне [8–10]. Исследования, посвященные особенностям мукозального иммунитета при АР в условиях грибковой колонизации, немногочисленны.

Исходя из изложенного, цель исследования – изучить особенности мукозального иммунитета у детей с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР), ассоциированным с грибами рода *Candida*, для совершенствования методов терапии данной патологии.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 3 до 18 лет, имеющих непрерывно-рецидивирующее течение заболевания и резистентность к противоаллергической терапии. Из них основную группу составили 30 детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*. У всех детей в мазках-отпечатках со слизистой полости носа обнаружены грибы рода *Candida*. В группу сравнения вошли 30 детей с КАР без колонизации слизистой оболочки полости носа грибковой микрофлорой.

Изучение особенностей мукозального иммунитета проводили с помощью оценки цитологического профиля мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа. Также определяли показатели гуморального иммунитета (уровни секреторного иммуноглобулина – sIg – E и A) и цитокинового профиля (интерлейкин – ИЛ-4, интерферон – ИФН- $\gamma$ ).

Цитоморфологические показатели исследовали методом мазков-отпечатков со слизистой носа, их окрашиванием по Романовскому–Гимзе. В мазке определяли процентное соотношение клеточных элементов и показатели, характеризующие фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН)-1 (процент фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов) и ФАН-2 (процент деструктурированных нейтрофилов, в цитоплазме которых сохранялись целые микроорганизмы). Исследование sIgE в назальном секрете проводили иммуноферментным планшетным методом с помощью тест-систем

**Таблица 1. Цитологический профиль мазков-отпечатков слизистой оболочки полости носа у детей с КАР в сравниваемых группах**

Клетки	Группа сравнения	Основная группа
	M±m	M±m
Нейтрофилы	34,29±3,23* **	8,56±2,25* **
Эозинофилы	39,52±2,78* **	38,67±2,69* **
Лимфоциты	19,67±2,89	14,21±2,78
Эпителиальные клетки	6,54±0,78* **	38,79±3,18*
ФАН-1	2,52±0,01* **	0,63±0,01* **
ФАН-2	1,52±0,01* **	3,04±0,01* **

Здесь и далее в табл. 2–5: \*различия достоверны между основной группой и группой сравнения ( $p<0,05$ ); \*\*различия достоверны внутри сравниваемых групп ( $p<0,05$ ).

**Таблица 2. Показатели гуморального мукозального иммунитета у детей с КАР в сравниваемых группах**

Показатели гуморального иммунитета	Группа сравнения	Основная группа
	M±m	M±m
slgE, МЕ/мл	38,17±3,21* **	65,21±2,31* **
slgA, мкг/мл	157,67±21,11*	79,27±11,27* **

«Хема-Медика». Для определения концентрации slgA использовали наборы «Секреторный IgA-ИФА-БЕСТ», а ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  – «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных показал, что в основной группе детей в периоде обострения (табл. 1) отмечалась выраженная эозинофилия, однако достоверных различий по уровню эозинофилов между сравниваемыми группами не выявлено. Для детей, больных КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, характерны изменения других клеточных популяций, что проявилось более выраженным снижением содержания нейтрофилов и повышением содержания эпителиальных клеток, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ). В основной группе на фоне выраженной нейтропении в риноцитограмме имело место резкое угнетение функционального состояния нейтрофилов и снижение количества фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов (ФАН-1) в 4 раза и повышение процента деструктурированных нейтрофилов с сохраненными целыми микроорганизмами (ФАН-2) в 2 раза относительно группы сравнения.

Изучение показателей гуморального иммунитета в назальном секрете у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, в сравнении с детьми с КАР без грибковой колонизации выявило существенные различия уровней slgE и slgA (табл. 2). Так, у детей основной группы количество slgE в назальном секрете в 1,7 раза выше, а уровень slgA был в 2 раза ниже, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ). Известно, что slgA обладает способностью связывать токсины и вместе с

**Таблица 3. Показатели цитокинового профиля у детей с КАР в сравниваемых группах**

Цитокиновый профиль	Группа сравнения	Основная группа
	M±m	M±m
ИЛ-4, пг/мл	20,23±1,7* **	38,12±1,21* **
ИФН-γ, пг/мл	93,45±2,88* **	66,89±7,19* **
ИФН-γ/ИЛ-4	4,62±0,41* ***	1,75±1,01* **

**Таблица 4. Динамика показателей атопического типа реагирования мукозального иммунитета у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, в зависимости от вида терапии**

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эозинофилы, %	38,42±2,68* **	18,83±2,63	38,74±2,89* **	26,48±2,47
sIgE, МЕ/мл	65,69±2,42* **	41,84±0,92	65,12±2,35* **	47,52±1,13
ИЛ-4, пг/мл	37,92±1,31* **	9,21±1,12	38,24±1,21* **	15,32±1,32

**Таблица 5. Динамика показателей противoinфекционной защиты в носовом секрете у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, в зависимости от вида терапии**

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нейтрофилы, %	8,43±2,42**	26,32±4,48**	8,72±2,83**	23,38±4,92**
ФАН-1, %	0,63±0,01* **	1,24±0,01* **	0,63±0,01* **	0,19±0,01* **
ФАН-2, %	3,03±0,01* **	1,72±0,01* **	3,04±0,01* **	1,80±0,01* **
sIgA, мкг/мл	78,92±10,32* **	130,15±8,45* **	79,38±11,64* **	106,24±10,22* **
ИФН-γ, пг/мл	65,68±6,9* **	85,92±4,42* **	66,93±7,61* **	71,34±6,35* **

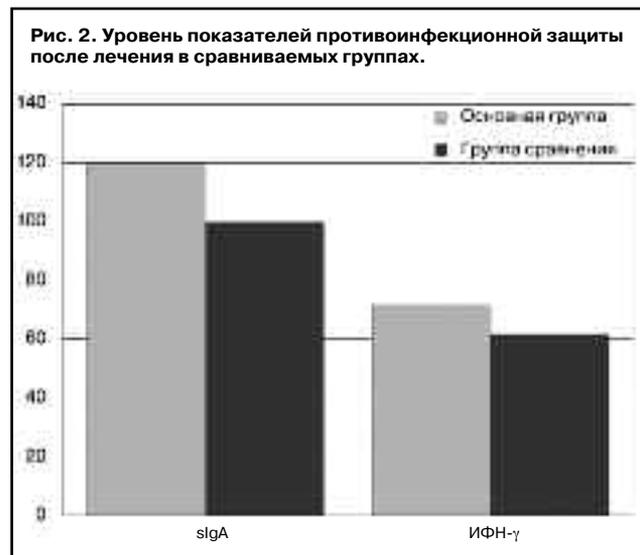
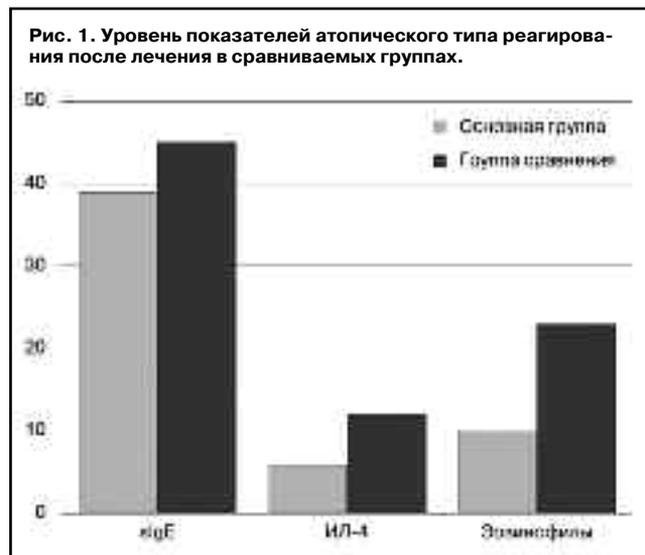
лизоцимом проявляет антимикробную активность. При снижении sIgA создаются условия для активации условно-патогенной флоры, в частности грибов рода *Candida*.

Уровень ИЛ-4, выявленный у детей с КАР основной группы (табл. 3), значительно превышал значения группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Уровень ИФН-γ у пациентов основной группы достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Регуляторный индекс ИФН-γ/ИЛ-4 у пациентов с КАР основной группы в 2,1 раза ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, изучение особенностей мукозального иммунитета при КАР, ассоциированном с грибами рода *Candida*, выявило высокий уровень показателей атопического типа реагирования (эозинофилия назального секрета, повышение sIgE и ИЛ-4) на фоне снижения показателей противoinфекционной защиты (уровни ИФН-γ и sIgA, угнетение миграции нейтрофилов в полость носа и их

функциональной активности). Выявленные изменения показателей мукозального иммунитета при КАР, ассоциированном с грибами рода *Candida*, у детей являются показанием для назначения иммунокорректирующей терапии в составе комплексного лечения.

В качестве иммуномодулятора нами назначался препарат Полиоксидоний – раствор для местного применения (капли в нос). Для получения капель в нос готовится раствор из лиофилизата. Для этого в лиофилизат 3 мг вносят 1 мл (20 капель) дистиллированной воды, а в 6 мг – 2 мл (40 капель) растворителя и тщательно перемешивают. Готовый раствор хранится в холодильнике и может использоваться в течение суток. В 1 капле готового раствора содержится 150 мкг Полиоксидония, что используется для расчета дозировки, исходя из массы тела ребенка. Суточную дозу капель в нос рассчитывают по массе ребенка – 150 мкг (1 капля) на 1 кг веса. Для облегчения расчетов можно вос-



пользоваться следующими данными: масса 10 кг – 10 капель в сутки; 15 кг – 15 капель в сутки; 20 кг – 20 капель в сутки. В нос капли вводили в течение 7 дней, по 1–3 капли в каждую ноздрю, с интервалом 2–4 ч.

Для изучения эффективности иммуномодулирующей терапии под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 3 до 18 лет. Основную группу составили 30 детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, в возрасте от 3 до 18 лет. У всех детей в мазках-отпечатках со слизистой полости носа обнаружены грибы рода *Candida*. В данной группе пациенты в составе комплексной терапии КАР получали Полиоксидоний – капли в нос по указанной схеме. В группу сравнения вошли 30 детей с КАР без колонизации слизистой оболочки полости носа грибковой микрофлорой, которые получали только комплексную терапию КАР без назначения Полиоксидония. Комплексная терапия в сравниваемых группах не различалась и включала в себя: антимикотическую терапию (фузафунгин, по показаниям – системные антимикотики), антигистаминные препараты II поколения, ингаляционные кортикостероиды, элиминационную терапию (изотонические солевые растворы).

На фоне проводимого лечения с включением в состав терапии иммунокорректора Полиоксидония, вводимого интраназально, выявлена положительная динамика со стороны показателей мукозального иммунитета.

Анализ показателей атопического типа реагирования в назальном секрете продемонстрировал (табл. 4), что у детей основной группы отмечалось снижение уровня эозинофилов в 2 раза, в а группе сравнения – в 1,4 раза. Уровень эозинофилов в основной группе после лечения был достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Количество sIgE у детей с КАР, получающих комплексную терапию с включением в состав иммунокорректирующей терапии, после лечения было достоверно ниже, чем у детей с КАР, ее не получающих, и составило соответственно 41,8 и 47,52 МЕ/мл ( $p < 0,05$ ).

Содержание ключевого цитокина, ответственного за реализацию атопического воспаления, ИЛ-4, в основной группе детей после проведенной терапии также было достоверно ниже, чем в группе сравнения, и составило соответственно 9,21 и 15,32 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, на фоне проводимого лечения отмечается снижение активности аллергического воспаления в слизистой оболочке полости носа у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida* (рис. 1), что проявляется снижением уровня эозинофилов, sIgE и ИЛ-4 в назальном секрете.

Изучение динамики показателей противомикробной защиты у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, выявило, что у детей основной группы после проводимого лечения (табл. 5) в назальном секрете отмечается достоверное повышение процента фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов – ФАН-1 ( $p < 0,05$ ) и снижение процента деструктурированных нейтрофилов с непереваженными микроорганизмами – ФАН-2 ( $p < 0,05$ ). Также в основной группе детей после лечения содержание sIgA и ИФН- $\gamma$  было достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные показывают, что в основной группе детей отмечается повышение активности показателей противомикробной защиты в слизистой оболочке полости носа у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, что проявляется увеличением уровня ИФН- $\gamma$ ,

sIgA (рис. 2) и активацией функциональной активности нейтрофилов в назальном секрете.

Таким образом, включение в состав комплексной терапии КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, иммуномодулятора Полиоксидония, вводимого интраназально в возрастной дозировке, приводит:

- к снижению активности аллергического воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа, что проявляется снижением уровня эозинофилов, sIgE и ИЛ-4 в назальном секрете;
- повышению активности показателей противомикробной защиты в слизистой оболочке полости носа, что проявляется увеличением уровня ИФН- $\gamma$ , sIgA и активацией функциональной активности нейтрофилов в назальном секрете.

В связи с изложенным данный метод лечения может широко применяться в терапии КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, у детей.

#### Литература/References

1. Зайцева О.В. Аллергический ринит: диагностика и лечение. Лечащий врач. 2010; 5: 28–31. / Zaitseva O.V. Allergicheskii rinit: diagnostika i lechenie. Lechashchii vrach. 2010; 5: 28–31. [in Russian]
2. Ревякина В.А., Студенкова Н.В., Моносова О.Ю. Состояние верхних и нижних дыхательных путей у детей с аллергическим ринитом. Пути повышения эффективности терапии аллергического ринита у детей. Рос. аллергол. журн. 2011; 1: 71–6. / Reviakina V.A., Studenkova N.V., Monosova O.Yu. Sostoianie verkhnikh i nizhnikh dykhatel'nykh putei u detei s allergicheskim rinitom. Puti povysheniya effektivnosti terapii allergicheskogo rinita u detei. Ros. allergol. zhurn. 2011; 1: 71–6 [in Russian]
3. Greiner AN, Meltzer EO. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. Proc Am Thorac Soc 2011; 8: 121–31.
4. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2013; 68: 1102–16.
5. Абрамян, Дж.Г., Нанаголян С.Г. Диагностика микозов у больных с поражением ЛОР-органов. Успехи медицинской микологии. Материалы первого всероссийского конгресса по медицинской микологии. Т. 1. М., 2003; с. 62–3. / Abramian Dzh.G., Nanagiulian S.G. Diagnostika mikozev u bol'nykh s porazheniem LOR-orga- nov. Uspekhi meditsinskoi mikologii. Materialy pervogo vs Rossiiskogo kongressa po meditsinskoi mikologii. T. 1. M., 2003; s. 62–3. [in Russian]
6. Гаппоева Э.Т., Болиева Л.З., Лолаева В.М. Микробный биоценоз у больных аллергическим ринитом. Рос. ринология. 2005; 2: 45. / Gappoeva E.T., Bolieva L.Z., Lolaeva V.M. Mikrobnyi biotsenoz u bol'nykh allergicheskim rinitom. Ros. rinologiya. 2005; 2: 45. [in Russian]
7. Маланичева Т.Г., Глушко Н.И. Эффективность Биопарокса при круглогодичном аллергическом рините с колонизацией слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida* и *Staphylococcus aureus* у детей. Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского. 2008; 87 (2): 94–7. / Malanicheva T.G., Glushko N.I. Effektivnost' Bioparoksa pri kruglogodichnom allergicheskome rinite s kolonizatsiei slizistoi obo- lochki polosti nosa gribami roda *Candida* i *Staphylococcus aureus* u detei. Pediatriia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo. 2008; 87 (2): 94–7. [in Russian]
8. Астафурова О.В., Климов В.В., Староха А.В. и др. Особенности профиля цитокинов назального секрета у пациентов с аллергическим ринитом. Аллергология. 2005; 3: 14–8. / Astafurova O.V., Klimov V.V., Starokha A.V. i dr. Osobennosti profilia tsitokinov nazal'nogo sekreta u patsientov s allergicheskim rinitom. Allergologiya. 2005; 3: 14–8. [in Russian]
9. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф. Иммуные реакции слизистой оболочки носа: цитологическая диагностика, методы лечения. Consilium Medicum. 2009; 11: 30–3. / Arefeva N.A., Aznabaeva L.F. Immunnye reaktsii slizistoi obo- lochki nosa: tsitologicheskaya kaia diagnostika, metody lecheniia. Consilium Medicum. 2009; 11: 30–3. [in Russian]
10. Chowdary S, Prasanna L, Rani S et al. Role of Fungi (molds) in allergic airway disease –An Analysis in a South Indian Otolaryngology center. Indian J Allergy Asthma Immunol 2011; 25 (2): 67–78.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Маланичева Татьяна Геннадьевна** – проф., д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак. ГБОУ ВПО КГМУ. E-mail: tgmal@mail.ru  
**Зиятдинова Нэлли Валентиновна** – доц., канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак. ГБОУ ВПО КГМУ. E-mail: ziatdin@mail.ru  
**Ахмадиева Лилия Фаилевна** – ассистент каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак. ГБОУ ВПО КГМУ. E-mail: lilek5rt@mail.ru