

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ РЕСПИБРОН И ПОЛИОКСИДОНИЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА И ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА У ДЕТЕЙ

Доц. Е. А. КУЛИКОВА, доц. Е. Г. КОЛИУШКО*,
канд. мед. наук. Д. Т. ДРЕВАЛЬ**, А. Н. САВВО*

*Харьковская медицинская академия последиplomного образования,
* Харьковская областная детская клиническая больница,
** Харьковский государственный медицинский университет*

Показано, что применение комбинированного метода лечения, включающего стандартную терапию и рекомендованное авторами применение иммуномодуляторов респиратора и полиоксидония, у детей с хроническим тонзиллитом и хроническим аденоидитом, имеющими бактериальную этиологию, приводит к значительному клиническому улучшению и бактериологической санации лимфоидной ткани носоглотки и служит профилактикой обострения этих заболеваний.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, хронический аденоидит, иммунологические показатели местного и общего иммунитета, иммуномодуляторы у детей.

Хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, такие как хронический тонзиллит (ХТ) и хронический аденоидит (ХА), выходят за пределы оториноларингологии. Это обусловлено широкой распространенностью данной патологии среди детей и подростков, где она составляет до 12–15% случаев ЛОР-заболеваемости. Почти каждый ребенок 2–3 раза в год (по данным ВОЗ, 6–8 раз в год) болеет острыми вирусными заболеваниями, сопровождающимися воспалительными изменениями в глоточных миндалинах [1–4]. Распространенность воспалительной патологии лимфоидного кольца, смещение начала хронизации процесса на ранний школьный возраст приводят к изменениям в общей и местной иммунологической реактивности, что способствует формированию хронических форм воспалительных процессов лимфоидного кольца. Это требует разработки новых эффективных средств лечения и профилактики обострений ХТ и ХА. Если базисная медикаментозная терапия ХТ и ХА регламентирована Протоколами предоставления медпомощи по специальности «Отоларингология» (приказ МЗ Украины от 24.03.2009 г. № 181), то вопрос профилактики рецидивов, особенно объем обследования иммунного статуса и назначения того или иного иммуномодулирующего средства врач должен определять индивидуально в каждом случае.

Для составления плана обследования и лечения ребенка, больного ХТ, необходимо диагностировать форму заболевания. В последние годы в Украине пользуются простой классификацией, которая выделяет компенсированную и декомпенсированную формы ХТ [5].

Компенсированной является та форма ХТ, которая не имеет осложнений (местных, к которым

относится паратонзиллярный абсцесс, или метатонзиллярных: ревматизм, полиартрит, гломерулонефрит и др.). Наличие осложнений является признаком декомпенсации. Все компенсированные формы лечат консервативно, декомпенсированные формы подлежат хирургическому лечению — тонзилэктомии — после подготовки ребенка антимикробными и иммуномодулирующими средствами.

Как известно, лимфаденоидная ткань носоглотки (аденоиды) и небные миндалины являются периферическими иммунными органами, кроме того, в последнее время большое внимание уделяется формированию в этих образованиях хронического персистирующего инфекционного воспаления. Поэтому роль определения возбудителей воспалительного процесса в небных и носоглоточной миндалинах, а также иммунное состояние данной области по-прежнему актуальны.

Целью исследования явилось обоснование применения иммуномодулирующих средств как местного, так и общего воздействия в профилактике рецидивов обострений хронических воспалений лимфоидного кольца (ХТ и ХА) у детей школьного возраста.

Под нашим наблюдением находилось 108 детей, часто болеющих ХТ и ХА (с обострением данных заболеваний 5–6 раз в год), в возрасте от 7 до 16 лет, находившихся на диспансерном учете по поводу данного заболевания в областном детском иммунологическом центре Харьковской области (на базе областной детской клинической больницы). Все дети были разделены на 3 группы:

1-я ($n = 34$ человека) — получавшие традиционное общее и местное лечение в соответствии с Протоколами предоставления медпомощи по

специальности «Отоларингология» (приказ МЗ Украины от 24.03.2009 г. № 181) без включения в комплекс лечения иммуномодуляторов;

2-я (*n* = 44 человека) — получавшие в комплексном лечении иммуномодулятор респиброн;

3-я (*n* = 30 человек) — получавшие в комплексном лечении иммуномодулятор полиоксидоний.

Всем обследуемым детям проведено микробиологическое обследование глотки (небные миндалины) и выделений из носа до лечения (на момент обращения или активного вызова ребенка, подлежащего диспансерному наблюдению и лечению по поводу ХТ или ХА), через 5 дн после окончания профилактического лечения и через полгода после последнего курса лечения.

Отбор образцов для микробиологического исследования глотки и носа проводили, соблюдая следующие правила: отбор материала производится утром, до завтрака, методом взятия ватным тампоном выделений из слизистой поверхности небных миндалин и из носовых путей. Материал сразу же засеивали на кровяной агар с последующим выделением чистых культур микроорганизмов, которые идентифицировали по общепринятым методикам.

Как показали наши исследования, эти микроорганизмы колонизируют носоглотку детей даже в период, свободный от обострения (табл. 1).

Степень бактериального обсеменения устанавливалась общепринятыми методами и оценивалась

в степенях: от 1-й до 4-й (максимальной). У 60 % больных детей с ХТ и ХА установлена 4-я степень бактериального обсеменения, у 20 % — 3-я степень, у 15 % — 2-я степень и у 5 % — 1-я степень.

На протяжении последнего десятилетия получила признание концепция относительной автономности локального иммунитета слизистых оболочек [6], в связи с чем обоснована необходимость изучения не только показателей общего иммунитета, а в первую очередь показателей иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей.

Для гуморальной защиты слизистой оболочки глотки важны уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA), мономерная форма IgA, IgG и лактоферрина в слюне (ротоглоточный секрет — РС). Нами проведены исследования этих показателей у 44 детей, больных ХТ и ХА, и у 20 здоровых детей того же возраста (от 7 до 16 лет).

РС у детей с ХТ и ХА отбирают также утром натощак в стерильную пробирку. Надосадочная фракция была получена центрифугированием (120 g) и хранилась до постановки тестов при -20 °С в течение 20 дн. Вышеперечисленные растворимые иммунные факторы определялись иммуноферментным методом с использованием соответствующих тест-систем российских фирм «Протеиновый контур» и «Вектор-Бест». Определение делали на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100 (США). Результаты исследований обработаны с использованием непараметрического критерия U Вилкоксона — Манна — Уитни.

Таблица 1

Микробиологическая характеристика больных детей с хронической патологией лимфоглоточного кольца до и после лечения

Микроорганизмы	Количество штаммов до лечения (302 штамма у 108 больных)	Количество штаммов после лечения	
		традиционное (54 штамма у 34 больных)	с использованием иммуномодуляторов (87 штаммов у 74 больных)
<i>S. aureus</i>	39	8	2
<i>S. haemolyticus</i>	31	2	5
<i>S. epidermalis</i>	14	3	25
<i>Str. viridans</i>	44	6	12
<i>Str. pneumoniae</i>	26	2	17
<i>Str. pyogenes</i>	69	20	16
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	2	3
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10	1	1
<i>Campylobacter jejuni</i>	11	1	—
Грибы рода <i>Candida</i>	15	6	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	-	—
<i>Bordetella pertussis</i>	7	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	21	6	2
Рост на аэробных средах не получен	4	1	—
Ассоциации штаммов, % обследованных	39	20	15

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов и лактоферрина в РС у детей

Показатель	Больные ХТ и ХА, n = 44	Здоровые, n = 20
sIgA, мкг/мл	0,43* (0,3–0,8)	1,4 (1,2–1,9)
IgA, мкг/мл	0,48* (0,4–0,8)	0,1 (0,05–0,2)
IgG, мкг/мл	3,7* (1,5–4,8)	0,5 (0,4–0,7)
Лактоферрин, мкг/мл	1,96* (1–3,5)	0,9 (0–3)

* достоверно по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Детям, у которых обострения ХТ и ХА случались более 3–4 раз в год и сопровождались осложнениями (например, пневмонией), мы производили иммунограмму сыворотки крови 1-го уровня.

Нами установлено, что у 2/3 обследованных детей с ХТ и ХА, по сравнению с показателями здоровых детей, в РС уровень sIgA был снижен, содержание мономерной формы IgA, IgG и лактоферрина увеличено (табл. 2). Таким образом, у 2/3 детей с обострением ХТ и ХА выявлены значимые показатели местной воспалительной реакции слизистой оболочки верхних дыхательных путей на фоне недостаточности главного фактора иммунной защиты слизистой оболочки — sIgA. Это является прямым показанием к применению иммуномодуляторов, в частности местных вакцинирующих препаратов, эффективно стимулирующих мукозальный иммунитет.

Изучение иммунограмм крови 1-го уровня у 30 детей с обострением ХТ и ХА, имевших осложнения, выявило снижение CD3-лимфоцитов, CD4 (Т-лимфоциты-хелперы), NK-клеток и у 30% обследованных — селективный дефицит IgA сыворотки крови, что также требовало иммунокоррекции.

При решении вопроса о назначении иммуномодулятора мы ориентировались на значимую роль микробного фактора в патогенезе ХТ и ХА. В последнее время врачи достаточно широко используют иммуномодуляторы микробного происхождения. Среди препаратов, которые способны стимулировать иммунный ответ слизистых оболочек верхних дыхательных путей, хорошо зарекомендовали себя бактериальные лизаты. В Украине эта группа препаратов представлена бронхомуналом, рибомунилом и респиброном. Мы выбрали для проведения местной иммуностимуляции слизистых оболочек и лимфоидной ткани глотки и носоглотки препарат респиброн (BRUSCHETTINIS, Италия). Он прошел государственную регистрацию в Украине и применяется с 2008 г.

Препарат изготавливается на основе бактериальных лизатов 13 штаммов микроорганизмов. В состав респиброна входят лизаты таких бактерий (по 6×10^9 единиц каждой): *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus pyogenes*; *Streptococcus*

viridans; *Klebsiella pneumoniae*; *Klebsiella ozaenae*; *Haemophilus influenzae B*; *Neisseria catarrhalis*; *Diphlococcus pneumoniae*, т. е. он содержит 6 наиболее распространенных типов по 1×10^9 единиц: TY 1/EQ 11; TY 2/EQ 22; TY 3/EQ 14; TY 5/EQ 15; TY; 8/EQ23; TY47/EQ 24.

Респиброн применяется в виде сублингвального рассасывания. Дети принимали 1 таблетку 1 раз в сут ежедневно в течение 10 дн (до исчезновения симптомов заболевания). Затем после перерыва в 20 дн проводят еще один 10-дневный курс респиброна (также рассасывают во рту) и после 20-дневного перерыва — 3-й 10-дневный курс. Препарат показал хорошую переносимость и высокий уровень безопасности.

По данным литературы экспериментально доказана активация респиброном как неспецифической иммунореактивности (повышение функционального действия макрофагов и нейтрофилов), так и специфической путем повышения уровня продукции sIgA, IgA, IgG [7, 8]. Наибольшее влияние использование респиброна оказывает на сниженный уровень sIgA в РС. Однако концентрация sIgA в РС повышена лишь на протяжении 3–4 мес, затем снижается, почему и требует повторных курсов использования респиброна [4].

У детей с установленными отклонениями общего иммунитета (исследование иммунограмм 1-го уровня) мы использовали новый высокоэффективный препарат — полиоксидоний (Россия).

Химический состав этого средства — N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с молекулярной массой 100 кД. По своей химической структуре полиоксидоний приближается к веществам природного происхождения, которые являются основой препарата. Они широко встречаются в организме человека, так как через образование NO-оксидов проходит метаболизм азота. По данным Р. М. Хайтова, Б. В. Пинегина [9] и О. Ф. Мельникова [10], полиоксидоний оказывает иммуномодулирующее, детоксицирующее и мембранозащитное действие. Кроме того, он усиливает реакции клеточного и гуморального иммунитета. Поэтому авторы признают его препаратом выбора в лечении разного рода вторичных иммунодефицитов, а также в комплексной терапии и профилактике хронических воспалительных заболеваний, в том числе лимфаденоидной ткани глотки [11].

Мы применяли полиоксидоний внутримышечно по 6 мг, растворенных в воде, на одну инъекцию, 5 инъекций через день, а затем 2 раза в нед. Курс лечения — 10 инъекций. У детей с массой тела меньше 40 кг доза составляет 0,1–0,15 мг/кг.

После проведенного лечения ХТ и ХА с применением иммуномодуляторов степень бактериального обсеменения значительно уменьшалась, а в трети случаев патогенная микрофлора в материале, взятом с поверхности небных миндалин и выделений из носа, вообще не высевалась. Эта тенденция была менее выражена у детей, получивших курс консервативного лечения ХТ и ХА

Таблица 3

**Длительность обострений ХТ и ХА у детей,
находившихся под наблюдением**

Способ лечения	Количество пролеченных детей	Длительность обострений (в днях)		Снижение количества обострений в год
		до лечения	после лечения	
С использованием респиброна	44	12	5	в 2 раза
С использованием полиоксидония	30	12	7	в 2 раза
Стандартное лечение	34	12	9	на 30%

по традиционным методикам без включения иммуномодуляторов.

Наши клинические наблюдения в течение 2 лет показали снижение количества обострений хронического процесса до 1–2 раз в год и продолжительности обострения на 5–6 дн у детей 2-й и 3-й клинических групп, получавших в комплексе противорецидивного лечения иммуномодуляторы (табл. 3).

Таким образом, применение комбинированного метода лечения, который включает стандартную терапию + иммуномодулятор (респиброн или полиоксидоний) при хронических воспалительных заболеваниях лимфаденоидного кольца (ХТ и ХА), имеющих бактериальную этиологию,

приводит к значительному клиническому улучшению и бактериологической санации лимфоидной ткани носоглотки. Клинические наблюдения, проведенные в течение 2 лет, показали, что этот метод лечения демонстрирует очевидные преимущества перед традиционным и имеет право на включение в протокол лечения. Хорошая переносимость иммуномодуляторов респиброна и полиоксидония, используемых совместно со стандартной терапией, высокий комплаенс лечения позволяют рекомендовать этот метод для широкого применения в амбулаторных и стационарных условиях в лечении и профилактике обострений хронических заболеваний лимфоглотоочного кольца у детей школьного возраста.

Литература

1. *Быкова В. П.* Отчет о работе Международного симпозиума по проблеме «Миндалины и аденоиды» // Вестн. оториноларингологии.— 2000.— № 1.— С. 62–63.
2. *Гаращенко Т. И.* Тонзиллярная проблема в педиатрии // Матер. X съезда оториноларингологов Украины, Судак (17–19 мая 2005 г.).— К.: Товариство «Вістка», 2005.— С. 59–61.
3. *Кіщук В. В.* Клініко-імунологічні підходи до оцінки функціонального стану піднебінних мигдаликів для діагностики і лікування хворих на хронічний тонзиліт: автореф. дис. ... док. мед. наук.— К., 2001.— 35 с.
4. Гіпертрофія лімфаденоїдної тканини глотки / Д. І. Заболотний, А. А. Лайко, О. Ф. Мельников та ін.— К.: Логос, 2009.— 176 с.
5. *Тимен Г. Э., Заболотный Д. И.* Клиническая классификация хронического тонзиллита // Мат. X съезда отоларингологов Украины. Судак, 17–19 мая 2005 г.— К.: Товариство «Вістка», 2005.— С. 245–248.
6. *Заболотный Д. И., Мельников О. Ф.* Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах.— К.: Институт отоларингологии АМН Украины, 2003.— 30 с.
7. *Aksic O. T., Cattaneo L., Rosaschino F.* Оценка клинической эффективности нового поливалентного бактериального лизата у школьников с рецидивирующей респираторной инфекцией // Новости медицины и фармации.— 2010.— № 15.— С. 12–13.
8. *Жакова В. Н.* Современные аспекты профилактики заболеваний органов лимфоглотоочного кольца // Новости медицины и фармации.— 2011.— № 1.— С. 9–10.
9. *Хайтов Р. М., Пинегин Б. В.* Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология.— 2003.— Т. 24, № 4.— С. 196–203.
10. Соотношение в показателях местного иммунитета при воспалительных процессах в верхних дыхательных путях / О. Ф. Мельников, С. В. Тимченко, Д. Д. Заболотная и соавт. // Ринология.— 2002.— № 4.— С. 11–15.
11. *Мельников О. Ф.* Современные подходы к проведению иммунотерапии у больных с инфекционно-воспалительной патологией верхних дыхательных путей // Матер. конференции, посвященной основанию Полтавской стоматологической академии.— Полтава, 2009.— С. 9–17.

**ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ РЕСПІБРОН І ПОЛІОКСИДОНІЙ
У ПРОФІЛАКТИЦІ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ТОНЗИЛІТУ
ТА ХРОНІЧНОГО АДЕНОЇДИТУ У ДІТЕЙ**

О. О. КУЛІКОВА, К. Г. КОЛІУШКО, Д. Т. ДРЕВАЛЬ, О. М. САВВО

Показано, що використання комбінованого методу лікування, який включає стандартну терапію і рекомендоване авторами застосування імуномодуляторів респібірону і поліоксидонію, у дітей із хронічним тонзилітом та хронічним аденоїдитом, які мають бактеріальну етіологію, призводить до значного клінічного покращання і бактеріологічної санації лімфоїдної тканини носоглотки і є профілактикою загострення цих захворювань.

Ключові слова: хронічний тонзиліт, хронічний аденоїдит, імунологічні показники місцевого і загального імунітету, імуномодулятори у дітей.

**APPLICATION OF IMMUNOMODUATORS RESPIBRON AND POLYOXIDONIUM
IN THE PRACTICE OF COMPLICATIONS OF CHRONIC TONSILLITIS
AND CHRONIC ADENOIDITIS IN CHILDREN**

E. A. KULIKOVA, E. G. KOLIUSHKO, D. T. DREVAL, A. N. SAVVO

It is shown that application of combined method of treatment including standard therapy and recommended by the authors application of immunomodulators Respibron and Polyoxidonium in children with chronic tonsillitis and chronic adenoiditis of bacterial origin resulted in significant clinical improvement and bacteriological treatment of the lymphoid tissue of the nasopharynx and can prevent exacerbation of these diseases.

Key words: chronic tonsillitis, chronic adenoiditis, immunological parameters of local and general immunity, immunomodulators in children.

Поступила 23.05.2011