



УДК: 616. 21–053. 2–08–039. 73:576. 8. 088. 3

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОРОРГАНОВ У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ

И. А. Тихомирова, С. В. Рязанцев

ФГУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Росмедтехнологий
(Директор – Засл. врач РФ, проф. Ю. К Янов)

Хронические заболевания ЛОР-органов занимают значительное место в структуре патологии, как у взрослых, так и у детей. Большинство хронических ЛОР-заболеваний имеет, по всей видимости, мультифакториальную природу и закладывается в раннем детстве, проходя путь от отдельных симптомов до сложившейся нозологической единицы. Характерные для детского возраста заболевания, например аденоиды, при отсутствии своевременного лечения могут оставить след во взрослом возрасте в виде хронической патологии ушей, небных миндалин, придаточных пазух носа. Несмотря на огромный арсенал терапевтических методов и хирургических вмешательств, лечение хронических заболеваний ЛОР-органов не всегда оказывается эффективным. Существует определенная разница в подходах к лечению хронических ЛОР-заболеваний у взрослых и детей. Разработка мер ранней донозологической профилактики и дифференцированных индивидуальных схем лечения является перспективным направлением детской оториноларингологии.

Хронические заболевания лимфоэпителиальной глоточной системы

Известно, что процесс интенсивного развития лимфоэпителиальной глоточной системы (ЛЭГС) приходится на ранний детский возраст. Антигенное воздействие, как инфекционное, так и неинфекционное, в зоне верхних дыхательных путей, наряду с реализацией заложенной программы развития, приводит к формированию глоточной и небных миндалин в возрасте 1 года. По современным представлениям, глоточная и небные миндалины рассматриваются не как самостоятельная анатомическая единица, а как часть MALT (Mucosa-associated lymphoid tissue) системы или в более широком смысле, часть иммунной системы. Не случайно название одной из работ P. Brandtzaeg напоминает призыв: «Иммунология миндалин – каждому хирургу нужно знать» [20]. Особенно глубоко изучена морфофункциональная организация глоточной миндалины как части MALT системы и системы иммунитета [1].

Герминативные центры фолликулов глоточной и небных миндалин представляют В-зону, участвуют в обучении В-клонов лимфоцитов, вырабатывающих иммуноглобулины классов А и М. В экстрафолликулярных зонах сосредоточены Т-лимфоциты. Эпителиоциты и мигрирующие лимфоциты образуют так называемый лимфоэпителиальный симбиоз, обеспечивающий дозированный контакт с антигенами. MALT система и связанный с ней мукозальный иммунитет обладают определенной степенью автономности в пределах слизистых оболочек [2].

Физиологический пик развития лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца приходится на 3–5 лет, причем ее возрастная эволюция находится под генетическим контролем. Генетически детерминированная склонность к увеличению глоточной и небных миндалин описывалась в классической педиатрии как лимфатико-гипопластический диатез. Наряду с генетической программой на эволюцию ЛЭГС оказывают влияние фенотипические факторы: экология, образ жизни, неадекватное лечение. По нашему мнению, при формировании индивидуальной лечебной программы для ребенка с аденоидами, гиперплазией небных миндалин, хроническим тонзиллитом должен учитываться вклад тех или иных факторов, способствующих развитию заболевания.

Анализируя причины заболевания **глоточной миндалины и формирование аденоидов и хронического аденоидита**, различные авторы делают акцент на следующих факторах: воспалении, конституциональной предрасположенности, аллергии, социально-бытовых условиях, снижении функции симпатико-адреналовой системы, гастроэзофагеальном рефлюксе, персис-



тенции вирусов герпеса, хламидийной инфекция [19, 21, 18, 22]. Доказана роль аденовирусов и вируса Эпштейн-Барр в формировании гипертрофии аденоидов на фоне рецидивирующих воспалительных процессов в глоточной миндалине. Высока частота выделения гемофильной палочки у детей с увеличенной глоточной миндалиной, что некоторыми авторами расценивается как этиопатогенетический механизм формирования аденоидов [15].

Антигенная стимуляция глоточной миндалины начинается с рождения при заселении лактобацилл, анаэробных стрептококков, фузобактерий, альфа-гемолитического стрептококка, энтерококков, коринебактерий, нейссерий, коагулазо-негативных стафилококков. В процессе колонизации слизистая оболочка носоглотки ребенка заселяется полимикробными ассоциациями, включая как сапрофитную флору, так и потенциально патогенную. Такая флора как *Haemophilus influenzae*, бета-гемолитический *Streptococcus pyogenes* A, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, рассматривается как патогенная, но может присутствовать как у детей с заболеваниями ЛОР-органов, так и без признаков таковых [13, 14].

Повторные курсы антибактериальной терапии у детей с рецидивирующим воспалением аденоидов приводят к выработке устойчивых штаммов микроорганизмов [20]. Сравнительный анализ выделения резистентных штаммов патогенов из удаленных аденоидов детей, страдающих рецидивирующими отитами или синуситами (частое использование антибиотиков) (группа 1) и удаленных аденоидов у детей без заболеваний уха или пазух (лечение без антибиотиков) (группа 2), выявил в среднем 56 % устойчивых патогенов в первой группе и лишь 22 % – во второй. Устойчивыми оказались 65 % культур *Str. pneumoniae*, 37 % *H. Influenzae* и 100 % *M. Catarrhalis*.

Косвенный эффект влияния эрадикации патогенов на гипертрофию аденоидов доказан эффективностью применения амоксициллин-клавуланата по сравнению с плацебо 30 дневными курсами у детей, стоящих в листе ожидания на аденотомию [23]. Потребность в хирургии снизилась через 1 месяц на 37,5 % в группе детей, получавших антибактериальный курс. Однако, эти показатели изменялись через 3 и через 24 месяца, так как происходила повторная колонизация патогенами глотки [17].

Исторически популярным способом терапии аденоидов была гомеопатия. До настоящего времени на страницах специализированных журналов встречаются публикации о данном способе лечения. Анализ 326 статей с описанием только рандомизированных плацебо-контролируемых слепых исследований по данной теме, выполненный английскими коллегами, с использованием баз MEDLINE, Cochrane central, AMED и других дал неутешительный вывод: различий между гомеопатией и плацебо при терапии аденоидов не наблюдалось, данных для обоснованной рекомендации этого способа лечения не достаточно [10].

Обзор литературы последних лет демонстрирует развитие доктрины бережного отношения к глоточной миндалине как органу иммунитета, попытке выявления значимых причин гипертрофии и влияния на них на ранних стадиях.

Опираясь на литературные данные и на наш предшествующий опыт мы используем *дифференцированную схему лечения патологии глоточной миндалины с учетом ведущего патогенетического фактора*.

Наилучший клинический эффект применение бактериального лизата ИРС-19 имелся при его использовании в группе детей с хроническим аденоидитом, без генетической предрасположенности к гипертрофии глоточной миндалины и без аллергического ринита.

Умеренно-выраженный положительный эффект, заключающийся в снижении количества обострений, улучшении носового дыхания имелся при применении ИРС-10 в группе детей с респираторными проявлениями аллергии. Данная группа детей, для достижения максимального терапевтического эффекта, нуждалась в курсе десенсибилизирующего препарата и/или применении интраназального глюкокортикостероида (по показаниям).

В группе детей с наличием генетической предрасположенности к аденоидам наблюдалось, как правило, незначительное и временное клиническое улучшение при применении различных схем терапии с использованием иммуномодуляторов (в том числе бактериальных лизатов ИРС-19). Применение ИРС-19 в данной группе показано, но не влияет на степень обструкции носового дыхания, так как гипертрофия глоточной миндалины связана, прежде всего, с гене-



тически детерминированными пролиферативными механизмами. В данной группе целесообразно проводить комплексное лечение, сочетая поднаркозную аденотомию с использованием ИРС-19 как препарата, повышающего активность макрофагов, увеличивающего выработку лизоцима, число иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке, индуцирующего выработку специфического секреторного IgA и фиксацию его в виде защитной пленки на поверхности слизистой оболочки.

ИРС-19 включает антигенные фракции 19 наиболее распространенных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей, в том числе *Streptococcus pneumoniae* типов I, II, III, V, VIII, XII, *S. pyogenes* серотипов A, C, G, а также ряда штаммов *S. faecalis*, *Micrococcus sp.*, *Gaffkya sp.*, *Neisseria sp.*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Попадая на слизистую оболочку, препарат стимулирует реакции местного иммунитета подобно тем, которые развиваются в ответ на интервенцию реального возбудителя. При этом ИРС-19 образует на поверхности слизистой оболочки тонкий равномерный слой, что создает оптимальные условия для всасывания антигенов, их захвата макрофагами и последующей презентации антигена.

Отличительной особенностью препарата является его лекарственная форма в виде спрея для интраназального введения. Сохраняя антигенные и иммуногенные свойства бактерий, ИРС 19 вызывает быструю мобилизацию местной иммунной защиты и запускает продукцию антител. Важной особенностью препарата является периодическое изменение его состава – адаптирование к изменяющемуся бактериальному пейзажу.

Усиление фагоцитоза начинается в течение 1 часа после введения ИРС 19; специфическое действие (антителообразование) начинается на 2–4 сутки; в результате достигается лечебный эффект и длительное профилактическое действие, которое сохраняется в течение 3–4 месяцев.

Таким образом, ИРС 19 позволяет восстановить нарушенный иммунитет при хронических инфекциях ВДП, предотвращая рецидивы и формирование хронического аденоидита. Препарат может применяться у детей (начиная с 3-месячного возраста).

В ранее проведенных исследованиях, препарат изучался прежде всего с точки зрения его местной иммунологической эффективности у детей с особым акцентом на проведение профилактических мероприятий. Результаты работы М. Р. Богомилского и соавторов показывают, что при курсовом лечении ИРС-19 у детей происходит нормализация концентраций sIgA, IgA и IgG в слюне, особенно это было заметно в отношении уровней sIgA [6]. Данные иммунологического обследования полностью подтверждались клинической динамикой.

Проблеме **хронического тонзиллита** посвящено значительное количество научных работ и рекомендаций профессиональных ассоциаций. Диагноз нередко остается «трудным» из-за размытости его критериев, наличия переходных форм от гипертрофии и гиперплазии небных миндалин к хроническому тонзиллиту у детей.

История заболевания уходит в глубь веков. В 50 г. н. э. Celsus в трактате De medicina описал капсулу небной миндалины, уплотнение и рубцевание ткани миндалины как следствие воспаления, технику тонзиллэктомии. Однако победоносное шествие операция начала в конце 19 – начале 20 века. К 1910 году Ballenger ссылается на свой опыт 9.000 тонзиллэктомий. По мере развития представлений о важной защитной роли миндалин, количество хирургических вмешательств уменьшается.

В России доминирует взвешенный подход к хирургическому лечению – по показаниям. Одновременно подчеркивая важность наличия строгих показаний, профессор Б. С. Преображенский указывал на то, что в их число не входит возраст ребенка. Им описан собственный клинический пример по удалению небных миндалин у ребенка 2 лет, страдающего ревматизмом и ангинами.

Согласно современным представлениям, хронический тонзиллит – общее инфекционно-аллергическое заболевание с местным проявлением в виде стойкой воспалительной реакции небных миндалин.

Если формирование увеличенных в размерах небных миндалин связывают преимущественно с наследственной предрасположенностью, компенсаторной реакцией на рецидивирующие ОРЗ,



то в возникновении хронического тонзиллита ведущая роль принадлежит длительному воздействию инфекционной флоры, персистенции микроорганизмов, среди которых значительная роль принадлежит аденовирусам, вирусу Эпштейн-Барр, золотистому стафилококку, бета-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА), хламидиям, патогенным видам микоплазм [3]. Патофизиологические и иммунологические механизмы формирования заболевания у ребенка детально изложены в монографии профессора Э А Цветкова [7]. По современным представлениям, особенности течения хронического тонзиллита связаны не только с доминирующим патогеном, но и с индивидуальными особенностями реактивности макроорганизма, наличием иммунодефицитного состояния. Хронический тонзиллит может быть как следствием, так и причиной иммунодефицитного состояния, приводящего к гипертрофии фолликулов паренхимы с уменьшением просвета лакун и нарушением дренажной функции [8].

Диагностика заболевания строится не столько на анамнезе, сколько на выявлении объективных местных критериев, выявляемых при фарингоскопии, исследовании микробиологического профиля, соматического статуса.

По нашим данным, хронический тонзиллит у детей является мультифакториальным заболеванием по происхождению. Клинический анализ позволил нам также выделить различные группы детей для осуществления дифференцированного подхода при выборе лечебной тактики. Прежде всего, мы рекомендуем установить имеется ли персистенция таких патогенов как вирус Эпштейн-Барр и БГСА (бета гемолитический стрептококк), используя микробиологические и иммунологические методики. При выявлении БГСА терапия должна включать в себя антибактериальные препараты для эррадикации данного патогена.

Нами предложена комплексная схема консервативной терапии хронического тонзиллита. Она осуществляется при отсутствии показаний к оперативному лечению. Основной принцип – комплексный подход и цикличность. Курсы лечения хронического тонзиллита повторяются 2 раза в год, сопровождаются клинико-лабораторным обследованием пациента педиатром (ан. крови, ан. мочи, АСЛ-О, ЭКГ, УЗИ сердца).

Направления терапии могут быть сгруппированы:

1. Местное антисептическое лечение и дренирование лакун.
2. Физиолечение, климатотерапия.
3. Коррекция соматической патологии по назначению педиатра. При наличии показаний – носительство БГСА – бета-гемолитического стрептококка группы А – возможно проведение 10 дневного курса системной антибактериальной терапии.
4. Иммуномодуляторы (имудон).

Представляют интерес препараты, не требующие учета исходного иммунологического статуса пациента. К ним относятся бактериальные лизаты, обладающие антигенными свойствами. Имудон повышает уровень лизоцима, секреторных иммуноглобулинов А в слюне, способствует образованию специфических антител против возбудителей, играющих важную роль в этиопатогенезе хронического тонзиллита.

Имудон представляет собой поливалентный антигенный комплекс, состав которого соответствует возбудителям, наиболее часто вызывающим воспалительные процессы в полости рта и глотки.

Активный действующий компонент – смесь лизатов бактерий:

- *Streptococcus pyogenes* groupe A;
- *Enterococcus faecium*;
- *Enterococcus faecalis*;
- *Streptococcus sanguis*;
- *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*;
- *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*;
- *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*;
- *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum*;
- *Candida albicans*;
- *Lactobacillus acidophilus*;



- *Lactobacillus fermentum*;
- *Lactobacillus helveticus*;
- *Lactobacillus delbrueckii subsp. lactus*.

Показания к применению – в комплексной схеме лечения

- хронических тонзиллитов;
- предоперационная подготовка к тонзиллэктомии;
- послеоперационный период после тонзиллэктомии.

Противопоказания – препарат не предназначен для детей до 3-х лет.

Мы применяли ИМУДОН по следующей схеме: при комплексном лечении хронического тонзиллита – по 1 таблетке рассасывать 6 раз в день – курс 20 дней. Дети от 3 до 6 лет должны рассасывать таблетки в полости рта под наблюдением взрослых.

За последние десятилетия изменился подход к диагностике и лечению хронического тонзиллита у детей. Клиническая картина становится более стертой и неспецифичной. Тактика становится более консервативной, с применением хирургии по строгим показаниям. Нерациональная антибактериальная терапия, аллергизация детской популяции, вторичный иммунодефицит – тенденции настоящего. Исходя из вышперечисленного, в комплексную схему консервативной терапии хронического тонзиллита следует включать иммуномодуляторы.

Хронический риносинусит

Хронический синусит не является ведущим по частоте хроническим заболеванием в детском возрасте, однако, возможно, что истинная статистика просто не доступна из-за маскировки данного диагноза другими.

Диагностическими критериями хронического синусита у детей являются: персистенция клинических симптомов более 12 недель на фоне проводимой адекватной терапии, сохранение изменений слизистой оболочки по данным компьютерной томографии (КТ) или перенесение 6 эпизодов острого синусита в год, верифицированное изменениями на КТ.

По современным представлениям, хронический риносинусит может быть как инфекционной, так и не инфекционной природы [11].

Среди патогенов, играющих ключевую роль в формировании хронического синусита, называют как аэробные бактериальные возбудители, так и полимикробные ассоциации, анаэробы и грибы [5].

К факторам риска, а возможно иногда и к косвенным этиологическим факторам, развития ХС можно отнести аллергию, анатомические изменения латеральной стенки полости носа и носовой перегородки, приводящие к сужению остиомеатального комплекса и гиповентиляции пазух носа, аденоиды.

Использование бактериального лизата ИРС-19 оправдано у всех детей с хроническим синуситом, вне зависимости от ведущего этиологического фактора возникновения, поскольку обострения хронического синусита провоцируются чаще всего неспецифическими факторами – охлаждение, ОРЗ. Действие препарата связывают с активацией синтеза секреторного IgA, лизоцима и миелопероксидазы, стимуляцией фагоцитоза. Эффективность ИРС 19 в предотвращении рецидивов хронического риносинусита у взрослых была продемонстрирована в работе М. Н. Тетёркина и А. С. Лопатина [6]. Проведенное исследование показало, что профилактические курсы лечения препаратом ИРС 19 способствуют предупреждению рецидивов риносинусита, уменьшению выраженности его симптомов и снижают контаминацию слизистой оболочки носа патогенными микроорганизмами. Курсовое назначение препарата больным хроническим и рецидивирующим риносинуситом целесообразно для профилактики его обострений перед периодами осенних и весенних вспышек ОРВИ.

Выводы:

Наш опыт применения ИРС-19 в комплексной схеме лечения хронического синусита у детей позволяет применять его в период ремиссии для профилактики обострений у всех детей, вне зависимости от ведущего этиопатогенетического фактора.

Данные литературы и наш опыт свидетельствуют об эффективности применения бактериальных лизатов имудон и ИРС-19 в комплексных схемах терапии и пред- и постоперационном лечении пациентов с хроническими заболеваниями ЛОР-органов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова В. П. Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек / В. П. Быкова // *Арх. патологии.* – 1995. – № 1. – С. 11–16.
2. Быкова В. П. Миндалины лимфаденоидного глоточного кольца в системе мукозального иммунитета верхних дыхательных путей. В. П. Быкова / *Проблема реабилитации в оториноларингологии: Тр. Всерос. конф., посвящённой 80-летию И. Б. Солдатова.* Самарск. гос. мед. унив., 2003. – С. 344–345.
3. Гудима И. А. Вирусно-бактериально-грибковые ассоциации при хроническом тонзиллите у детей / И. А. Гудима, Л. И. Васильева, Л. Е. Брагина // *Журн. микробиол. эпид. и иммунол.* – 2001. – N5. – С. 16–19
4. Рязанцев С. В. Новый иммуномодулятор ИРС-19 в лечении заболеваний ЛОР-органов // *Новости оторинолар. и логопатол.* – 1999. – № 2 (18). – С. 107–108.
5. Страчунский Л. С. Антибактериальная терапия синусита у детей / Л. С. Страчунский, М. Р. Богомилский // *Детский доктор* – 2000. – N. 1 – С. 32–33.
6. Тетёркина М. Н. Клиническая оценка эффективности препарата ИРС-19 в профилактике обострений хронического/рецидивирующего риносинусита. / М. Н. Тетёркина, А. С. Лопатин // *Рос. ринология.* – 2008, № 1. – С. 12–14.
7. Цветков Э. А. Адено tonsиллиты и их осложнения у детей. Лимфоэпителиальное глоточное кольцо в норме и патологии / Э. А. Цветков. – СПб, ЭЛБИ, 2003. – 124 с.
8. Черныш А. В. Современные представления о патогенезе хронического тонзиллита / А. В. Черныш, В. Р. Гофман, Э. Р. Мелконян / *Проблема реабилитации в оториноларингологии: Тр. Всерос. конф., посвящённой 80-летию И. Б. Солдатова.* Самарск. гос. мед. унив., 2003. – С. 394–395
9. Allergic fungal sinusitis in children / J. M. Campbell, M. Graham, H. C. Gray et al. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – Vol. 96 (2) – P. 286–290.
10. Altun U. Homeopathy for childhood and adolescence ailments: systematic review of randomized clinical trials / U. Altun, M. H. Pittler, E. Ernst // *Mayo Clin Proc.* – 2007. – Vol. 82 (1). – P. 69–75.
11. Blaiss MS. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. / M. S. Blaiss // *Allergy Asthma Proc.* – 2008. – Vol. 29 (1). – P. 1–6.
12. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know / P. Brandtzaeg // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2003. – Vol. 68 (3). Suppl. 1 – P. 387.
13. Brodsky L. Bacteriology and immunology of normal and diseased adenoids in children. / L. Brodsky, R. J. Koch // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* – 1993. – Vol. 119 (8). – P. 821–829.
14. Brook I: The clinical microbiology of Waldeyer's ring. / I. Brook // *Otolaryngol Clin North Am* – 1987. – Vol. 20 (2). – P. 259–272.
15. Brook I. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis. / I. Brook, K. Shah // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2001. – Vol. 110. – P. 844–888.
16. Brook I: Effects of antimicrobial therapy on the microbial flora of the adenoids / I. Brook // *J. Antimicrobial Chemotherapy.* – 2003. – Vol. 51 (6). – P. 1331–1337.
17. Brook I. Effect of amoxicillin or clindamycin on the adenoids bacterial flora. / I. Brook, K. Shah // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2003. – Vol. 129 (1) – P. 5–10.
18. Chlamydia pneumoniae occurrence in children with adenoid vegetations / M. Zalesska-Krecicka, I. Choroszy-Krol, A. Skrzypek et al. // *Otolaryngol. Pol.* – 2006. – Vol. 60 (6) – P. 859–864.
19. Frequency of pharyngeal reflux in children with adenoid hyperplasia / B. Keles, K. Ozturk, H. Arbag et al. // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* – 2005. – Vol. 69 (8) – P. 1103–1107.
20. McClay J. E. Resistant bacteria in the adenoids: a preliminary report. / J. E. McClay // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surgery.* – 2000. – Vol. 126. – P. 625–629.
21. Modrzynski M. Allergic tonsillitis: myth or reality / M. Modrzynski, H. Mazurek, E. Zawisza // *Postepy Hig med Dosw (online)* – 2005. – Vol. 59 – P. 450–460.
22. Modrzynski M. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children / M. Modrzynski, E. Zawisza // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2007. – Vol. 71 (5) – P. 713–719.
23. Treatment of symptomatic chronic adenotonsillar hypertrophy with amoxicillin/clavulanate potassium: short- and long-term results. / A. P. Sclafani, J. Ginsburg, M. K. Shah et al. // *Pediatrics.* – 1998 – Vol. 101. – P. 675–681.