



УДК:616. 323—007. 61:615. 37

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ИМУДОН» ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛИМФОИДНОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА У ДЕТЕЙ**С. В. Рязанцев, М. В. Дроздова, А. В. Полевщиков****CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL DETERMINATION OF THE «IMUDON» EFFECTS IN CHILDREN WITH THE PATHOLOGY OF LYMPHOID PHARYNGEAL RING IN CHILDREN****S. V. Ryazantsev, M. V. Drozdova, A. V. Polevshchikov***НИИ уха, горла, носа и речи Росмедтехнологий**(Директор – проф. Ю. К. Янов),**НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург**(Директор – акад. РАМН Б. И. Ткаченко)*

Проведена оценка клинических результатов 10-дневного курса препарата «Имудон» у детей с хроническими заболеваниями лимфоидного глоточного кольца. Показано, что под действием Имудона резко сокращаются соки заболевания, особенно в случае его приёма в предоперационном периоде у детей.

Ключевые слова: *Имудон, предоперационные хронические заболевания лимфоидного глоточного кольца, дети.*

Библиография: *5 источников.*

Clinical trial of immunomodulator «Imudon» show the positive effect on pathology of lymphoid pharyngeal ring in children

Key words: *Imudon, pathology of lymphoid pharyngeal ring, children*

Bibliography: *5 sources.*

Хирургическое вмешательство сопряжено с комплексом факторов, воздействующих на организм ребенка. Оперативное вмешательство и операционная травма, анестезия обуславливают нарушение самых различных физиологических механизмов, в том числе местный иммунный ответ, связанный со слизистой оболочкой ротовой полости и структур лимфо-глоточного кольца у детей.

Ротовая полость представляет собой среду, чрезвычайно легко заселяемую разнообразной микрофлорой. В ней всегда имеется определенное равновесие между нормальной и условно-патогенной микрофлорой, ибо нормальная микрофлора за счет изменения кислотности среды и стимуляции механизмов неспецифической резистентности сдерживает развитие условно-патогенных микроорганизмов. При переохлаждении, изменении условий среды в ротовой полости под действием различных факторов, в том числе операционной травмы, при наличии очагов хронической инфекции, связанных с заболеваниями зубов и парадонта и небных миндалин состав микрофлоры ротовой полости изменяется, а эффективность защитных реакций резко снижается. При этом многие условно-патогенные микроорганизмы (прежде всего, *St. aureus*, *St. faecium*, *Str. pyogenes*, *Candida albicans* и не которые другие) из условно-патогенных становятся патогенными. К ним добавляются и строго патогенные микробы, которые, пользуясь ослаблением механизмов иммунной защиты, активно колонизируют эпителий ротовой полости, носоглотки и небные миндалины и вызывают развитие фарингитов, тонзиллитов, ларингитов и других заболеваний верхних дыхательных путей и носоглотки.

Эффективным средством лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки является ИМУДОН, производимый компанией SOLVAY PHARMA. Целесообразность и эффективность его применения при тонзиллитах и фарингитах, а также парадонтозе, поверхностном и глубоком пародонтите, эритрематозном язвенном



гингивите, различных стоматитах (в том числе и афтозных), глосситах, других заболеваниях была установлена в ходе многочисленных независимых слепых плацебо-контролируемых исследований отечественных и зарубежных специалистов. Механизм действия ИМУДОНа, выпускаемого в виде таблеток для рассасывания, совсем не сложен. Он содержит лиофилизированную смесь лизатов 14 условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, в том числе упомянутых выше. Попадающие на поверхность слизистой оболочки рта компоненты бактериальных клеточных стенок и рибосомальных фракций всасываются в нее и стимулируют лимфоциты и макрофаги, содержащиеся в подслизистой основе. Именно эти клетки ответственны за эффективность иммунных реакций, в том числе реакций иммунитета слизистых оболочек.

ИМУДОН – иммунологический препарат производства компании Solvay Pharma, поступивший на рынок в 1974 г. Исходно препарат был зарегистрирован во Франции, а его распространение в России началось совсем недавно. ИМУДОН представляет собой лиофилизированный лизат целого ряда микроорганизмов, которые чаще всего ответственны за целый ряд поражений ротовой полости. В его состав входят лизаты бактерий *Lactobacillus acidophilus*, *L. helveticus*, *L. lactis*, *L. fermentatum*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (2 серотипов), *S. faecalis*, *S. faecium*, *S. sanguinis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, а также грибов *Fusiformis fusiformis* и *Candida albicans*. Ранее в исследованиях отечественных и зарубежных авторов была доказана высокая иммунологическая активность ИМУДОНа при лечении заболеваний слизистой оболочки рта [1], в лечении парадонтозов [3], гингивитов [4], афтозных стоматитов, глосситов [5], а также при хроническом тонзиллите [2]. Результаты проведенных исследований показали, что под действием ИМУДОНа наблюдается резкое усиление фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, связанное как с увеличением числа фагоцитирующих клеток, так и степени завершенности фагоцитоза, прирост числа антителопродукторов в слизистой оболочке ротовой полости, повышение концентрации IgA в слюне, а также нормализация кислородного метаболизма нейтрофилов, чрезмерное повышение которого при пародонтопатиях становится одним из патогенетических факторов, ведущим к повреждению тканей.

Одним из показаний к применению ИМУДОНа является профилактика и лечение инфекций до и после хирургического вмешательства в ротоглотке, что особенно важно в детской оториноларингологической клинике.

Поэтому **целью данного исследования** была оценка клинических результатов 10-дневного курса препарата «ИМУДОН» у детей с хроническими заболеваниями лимфоидного глоточного кольца, проходивших лечение как по поводу обострения хронического тонзиллита (ХТ), так и проходивших предоперационную подготовку.

Пациенты и методы. В ходе работы 62 детей 5–10 лет, проходивших стационарное лечение на детском отделении СПб НИИ ЛОР, были разделены на 4 группы. Группу 1 составили 16 детей с выраженным лимфопролиферативным процессом со стороны небных и глоточных миндалин, которым по показаниям была назначена тонзиллэктомия. В ходе предоперационной подготовки в течение 10 дней больные получали ИМУДОН по 6–8 табл. /день. Группу 2 составили 18 детей той же формой заболевания, которые в ходе предоперационной подготовки не получали препарата ИМУДОН. Группу 3 составили 16 детей с хроническим гипертрофическим тонзиллитом, у которых после перенесенной острой респираторной инфекции проявились признаки обострения в виде боли и неприятных ощущений в горле, першения, субфебрильной температуры. В среднем дети обследовались амбулаторно на 2–3-й день после исчезновения острых катаральных явлений. Больные получали ИМУДОН по 6 табл. /день на протяжении 10 дней. Остальные 12 детей того же возраста, проходивших амбулаторное обследование по поводу обострения ХТ, составили группу 4, которые при обострении не получали лечения или профилактики ИМУДОНОМ.

Больные всех групп проходили обследование трижды: до начала иммунотерапии, через 5 и 10 дней, при этом в группах 1 и 2 последнее обследование проводилось перед тонзиллэктомией. В ходе обследования проводили анализ фарингоскопической картины, сбор анамнеза, а также получали образцы слюны, которые замораживали и хранили до исследования при -20°C.



По завершении исследования в слюне методом твердофазного иммуноферментного анализа оценивали концентрации sIgA и C3 компонента комплемента по протоколу, рекомендованному изготовителями (ООО «Полигност» и ООО «Цитокин» соответственно). Концентрации sIgA и C3 компонента выражали в мкг/мл.

Результаты и обсуждение. В таблице 1 приведены наиболее существенные жалобы и симптомы пациентов до начала лечения. Из представленных данных видно, что выделенные группы (1 и 2, 3 и 4) оказались весьма сходными по жалобам и симптоматике. У пациентов групп 1 и 2, готовившихся к тонзиллэктомии, наиболее частой жалобой было першение в горле, объективно наблюдали увеличение регионарных лимфатических узлов, а при фарингоскопии – наличие содержимого в лакунах. У детей групп 3 и 4, наблюдавшихся по поводу обострения ХТ, наиболее общими жалобами были болезненность при глотании, першение в горле, слабость и вялость, а также наличие гиперемии небных дужек и наличие содержимого в лакунах по данным фарингоскопии. Всем обследованным детям групп 3 и 4 проведено консервативное лечение по схеме: промывание лакун небных миндалин и санация носоглотки методом «перемещения» активированным настоем чистотела с последующей обработкой небных миндалин 2–3% раствором нитрата серебра. Промывание лакун производили традиционным методом ежедневно в течение 7–10 дней. В качестве препарата целенаправленного действия использовали рокситромицин. Курс лечения составил 5–10 дней.

В таблице 2 приведена динамика анамнестических данных через 5 и 10 дней иммунотерапии с использованием ИМУДОНА. Видно, что применение ИМУДОНА не сопровождалось изменением характеристик миндалин, связанных с длительным характером патологического процесса (спаенность миндалин с небными дужками) и следствием хронической интоксикации (слабость, вялость). Однако уже через 5 дней лечения отмечено достоверное снижение (по критерию θ^2) числа жалоб в группах 1 и 3, получавших ИМУДОН, что особенно коснулось таких показателей, как наличие субфебрильной температуры, болезненности при глотании и першения в горле. Эти положительные сдвиги были гораздо более выражены и достоверны (согласно критерию θ^2 , $p < 0,01$) по сравнению с распространенностью жалоб и симптомов в группах 2 и 4 на 10-й день терапии.

Следует отметить, что положительная динамика была наиболее выражена в группе 3 детей с обострением хронического тонзиллита, показатели которой достоверно различались на сроке 10 дней как от исходной точки (табл. 1), так и от группы сравнения 4, не получавшей ИМУДОНА в ходе терапии. В группе 3 через 10 терапии не только полностью исчезали жалобы на боль или першение в горле, головную боль, субфебрилитет, но и отмечалось нормализация размеров регионарных лимфатических узлов, исчезновение гиперемии и отека небных дужек, а в одном случае – даже содержимого лакун небных миндалин. Следует отметить, что в наш опыт еще раз доказывает полную совместимость местной иммунотерапии ИМУДОНОМ с антибиотикотерапией, в данном случае с использованием Рокситромицина.

Детям групп 1 и 2 в разные сроки после проведения иммунотерапии с использованием ИМУДОНА была проведена тонзиллэктомия. При этом можно отметить, что у детей группы 1, получавших препарат, операция была проведена раньше, а сроки пребывания в стационаре после операции были меньше по сравнению с детьми группы 2, однако эта тенденция, равно как и динамика послеоперационной симптоматики, не носили достоверного характера.

Динамика концентраций sIgA в слюне обследованных детей приведена на рисунке 1. Данные по концентрациям слюны в группах 1–2 и 3–4 до начала терапии были попарно объединены. Из приведенных результатов видно, что в группе 1 уже после 5 дней терапии ИМУДОНОМ уровень sIgA в слюне незначительно возрастает на 2% ($p > 0,05$), а через 10 дней – достоверно возрастает на 19,3% ($p < 0,05$). В группе 2, не получавшей ИМУДОНА в ходе предоперационной подготовки в течение всего срока наблюдения уровень sIgA оставался примерно равным исходному уровню. Наиболее заметный прирост концентрации sIgA отмечен в группе 3, он составил 7,1% на сроке 5 дней и 30,7% на сроке 10 дней ($p < 0,01$), т. е. динамика концентрации sIgA подтверждала данные клинического наблюдения. В группе 4 к 10-м суткам также отмечен недостоверный прирост уровня sIgA в слюне на 5,1. Таким образом, в обеих группах



наблюдения (1 и 3) иммунотерапия ИМУДОНОМ привела к достоверному повышению концентрации sIgA в слюне через 10 дней применения препарата.

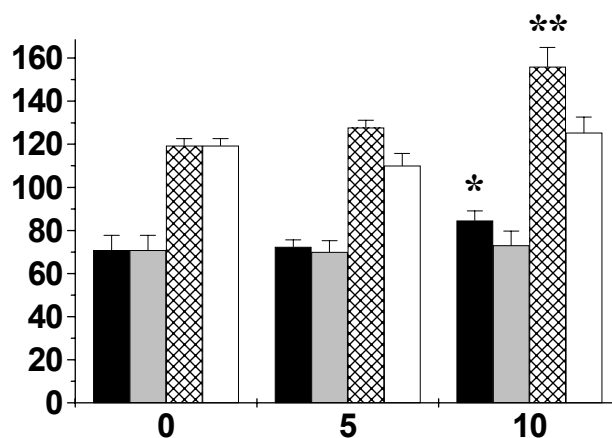


Рис.1. Изменение концентрации sIgA в слюне у детей на фоне терапии препаратом «ИМУДОН». По оси абсцисс: время наблюдения, сутки; по оси ординат - концентрация sIgA, мкг/мл. Черные столбики - группа 1, серые столбики - группа 2, штрихованные столбики - группа 3, белые столбики - группа 4. * - различия с исходным уровнем до начала иммунотерапии достоверны по *t* критерию Стьюдента при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,01$.

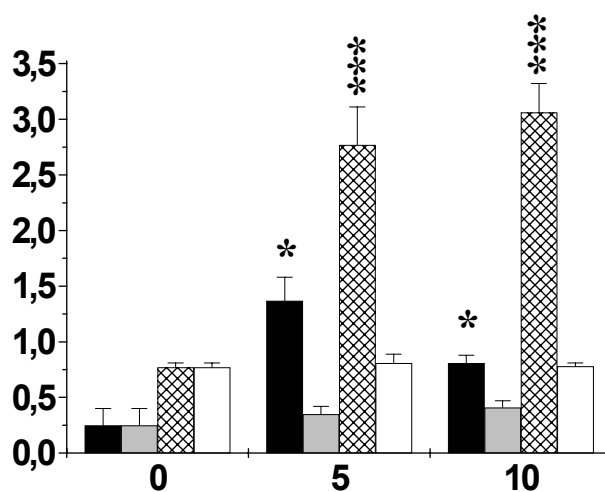


Рис.2. Изменение концентрации C3 компонента комплемента в слюне у детей на фоне терапии препаратом «ИМУДОН». По оси абсцисс: время наблюдения, сутки; по оси ординат - концентрация C3, мкг/мл. Черные столбики - группа 1, серые столбики - группа 2, штрихованные столбики - группа 3, белые столбики - группа 4. * - различия с исходным уровнем до начала иммунотерапии достоверны по *t* критерию Стьюдента при $p < 0,05$; *** - при $p < 0,001$.



Таблица 1

Наиболее распространенные симптомы и жалобы у пациентов до начала лечения, абс.число

Жалобы и симптомы	Группы и (число больных)			
	1, (16)	2, (18)	3, (16)	4, (12)
Першение в горле	12	12	8	7
Болезненность при глотании	6	8	16	11
Слабость, вялость	6	6	10	6
Головная боль	4	4	6	3
Субфебрилитет	6	6	6	4
Увеличение регионарных лимфоузлов	10	12	4	4
Данные фарингоскопии:				
Гиперемия и отечность небных дужек	2	4	12	10
Наличие содержимого в лакунах	16	18	14	10
Спаенность миндалин с небными дужками	10	8	6	2

Таблица 2

Симптомы и жалобы у пациентов через 5 и 10 дней применения ИМУДОНА, абс. число

Жалобы и симптомы	Группы и число больных							
	Группа 1 n = 16		Группа 2 n = 18		Группа 3 n = 16		Группа 4 n = 12	
Срок наблюдения, дни	5	10	5	10	5	10	5	10
Першение в горле	8	2	8	4	4	0	5	2
Болезненность при глотании	4	2	8	4	10	0	7	2
Слабость, вялость	6	4	6	6	4	2	5	3
Головная боль	4	2	4	4	6	0	3	1
Субфебрилитет	2	0	4	4	0	0	2	1
Увеличение регионарных лимфоузлов	10	8	12	12	2	0	3	1
Данные фарингоскопии:								
Гиперемия и отечность небных дужек	0	0	4	2	6	0	6	4
Наличие содержимого в лакунах	16	16	18	18	12	10	9	7
Спаенность миндалин с небными дужками	10	10	8	8	6	6	2	2

На рисунке 2 приведены результаты оценки концентрации СЗ компонента комплемента в слюне. Как известно, уровень СЗ в слюне гораздо ниже, чем в сыворотке крови, однако технология твердофазного иммуноферментного анализа позволила оценить изменения концентрации. Установлено, что концентрация СЗ является ничуть не менее информативным, чувствительным и ценным показателем, чем концентрация sIgA. Оценка уровня СЗ представляется тем более значимой, что sIgA не обладает способностью активировать литический каскад комплемента по классическому пути и лишь в слабой степени активирует альтернативный путь комплемента. При этом СЗ, входящий как в классический, так и в альтернативный пути, является важнейшим фактором бактерицидности в секретах, обеспечивая бактериолизис, в то время как функция sIgA состоит главным образом в блокаде адгезии патогенов к поверхности эпителиального пласта. Данные рисунка 2 убедительно свидетельствуют о том, что в слюне детей групп 1 и 3, получавших ИМУДОН, уже через 5 дней применения препарата уровень СЗ достоверно повышается. Эта тенденция нарастает к 10-му дню, когда в слюне детей группы 1 прирост концентрации СЗ происходит в 3,24 раза, а в группе 3 – в 3,97 раза. В слюне детей групп 2 и 4, не получавших ИМУДОНа, концентрация комплемента остается на уровне, предшествовавшем лечению.

**Выводы:**

Под действием ИМУДОНА в подслизистой основе слизистой оболочки запускается мощный иммунный ответ, направленный против бактериальных компонентов, входящих в состав препарата. Однако в случае параллельного развития ответа против бактерий, вызвавших развитие фарингита или тонзиллита, происходит кумулятивное усиление продукции цитокинов, обеспечивающих любой гуморальный иммунный ответ. В результате усиливается продукция sIgA, распознающего антигены как компонентов ИМУДОНА, так и другого патогена (или патогенов), вызвавших развитие заболевания.

Сроки заболевания в случае применения ИМУДОНА резко сокращаются, особенно в случае его приема в предоперационном периоде у детей. Это связано с гораздо большей скоростью прироста концентрации цитокинов (главным из которых является интерлейкин-4) и ее амплитудой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рабинович И. М., Рабинович О. Ф. Опыт клинического применения препарата «Имудон» при лечении заболеваний слизистой оболочки рта // Клин. стоматология. – 2000. – № 2. – С. 64–65.
2. Эффект местной иммунокоррекции препаратом ИМУДОН в клинике хронического тонзиллита у детей / Дроздова М. В. [и др.] // Новости оторинолар. и логопатол. – 2000. – №4 (24). – С. 100–102.
3. Chambaz H. Etude clinique d'une immunotherapie polyvalente dans le traitement des parodontopathies // Chir. Dent. France. – 1974. – Vol. 44, № 209. – P. 41–44.
4. Louise F. Action d'une therapeutique immunologique sur le developpement d'une gingivite experimentale chez L'homme // Chir. Dent. France. – 1981. – Vol. 51, № 100. – P. 79–85.
5. Mazeau G., Yavordios D. Immunotherapie et aphtose. A propos des 52 observations // Gaz. Med. France. – 1975. – Vol. 82, № 22. – P. 2758–2764.

УДК: 616. 216. 1–002: 612. 017+576. 8

**ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ГНОЙНЫХ РИНОСИНУСИТОВ
И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ ЛЕЧЕНИЮ****Л. Э. Тимчук, С. В. Рязанцев****IMMUNOPATHOGENETIC SPECIALITIES OF PURULENT RHINOSINUSITIS
AND MODERN APPROACHES TO IT TREATMENT****L. E. Timchuk, S. V. Ryazantsev**

ФГУ Санкт-Петербургский НИИ ЛОР Росмедтехнологий

(Директор – засл. врач РФ, проф. Ю. К. Янов)

На тяжесть течения острого риносинусита оказывают влияние ряд факторов: возбудитель, преморбидный фон (в частности, имеющийся у больного аллергический ринит), иммунологические показатели. Пациенты, имеющие высокий уровень провоспалительных цитокинов имеют более яркую клиническую картину.

Проблема эффективной патогенетической терапии риносинуситов до настоящего времени остаётся до конца не решённой. Разнообразие схем терапии свидетельствует об отсутствии единого мнения об эффективности препаратов, применяемых для лечения воспалительных заболеваний околоносовых пазух.

Обязательным компонентом терапии является антибактериальная терапия. При этом, учитывая особенности иммунопатогенеза заболевания назальных синусов, у большинства пациентов в схемы терапии рекомендуется включать антигистаминные препараты и иммуномодулирующие средства.