

С.С. Антонова¹, В.В. Ботвиньева², Л.С. Намазова²¹ Ярославская государственная медицинская академия² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Клинико-иммунологическое обоснование применения пробиотического препарата для профилактики обострений хронического аденоидита у детей

В СТАТЬЕ ПРИВЕДЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА БИФИФОРМ МАЛЫШ (ФЕРРОСАН, ДАНИЯ) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ. ПОЛУЧЕНО ДОСТОВЕРНОЕ УЛУЧШЕНИЕ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ, УМЕНЬШЕНИЕ АДЕНОИДНЫХ ВЕГЕТАЦИЙ. ПРИ ЭТОМ У ДЕТЕЙ НОРМАЛИЗОВАЛИСЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ: УРОВЕНЬ IgG, ОБЩИЙ IgE И ИНТЕРЛЕЙКИНА 4 (IL 4). БОЛЕЕ ЧЕМ В 90% СЛУЧАЕВ УДАЛОСЬ ИЗБЕЖАТЬ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОИДОВ, ЗАМЕНЕННОГО БЕЗБОЛЕЗНЕННЫМ, БЕЗОПАСНЫМ И ЭФФЕКТИВНЫМ, КОНСЕРВАТИВНЫМ МЕТОДОМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНТЕРЛЕЙКИНЫ, ИММУНОГЛОБУЛИН Е, ПРОКАЛЬЦИТОНИН (ПКТ), КОРТИЗОЛ, АДЕНОИДИТ.

88

Контактная информация:

Ботвиньева Виктория Владимировна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая лабораторией иммунологии
и молекулярной диагностики Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2,
тел. (495) 967-14-39
Статья поступила 18.08.2006 г.,
принята к печати 14.06.2007 г.

Заболевания ЛОР-органов по-прежнему остаются одной из основных проблем педиатрии и оториноларингологии. В первые годы жизни лидирующее положение среди заболеваний ЛОР-органов у детей занимают патологические изменения аденоидных вегетаций [1]. В 32% случаев аденоидные вегетации сопровождаются воспалительным процессом, то есть имеет место аденоидит (острый или хронический), что может быть причиной возникновения, рецидивирования и хронизации заболеваний верхних и нижних дыхательных путей [2].

Разнообразие нервных элементов лимфаденоидной ткани глоточного кольца говорит о многообразии рецепторной функции и нервно-рефлекторных связей с различными органами. При аденоидитах нарушается насыщение кровью тканей [3].

Известно, что длительно протекающие в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух воспалительные процессы приводят к угнетению местных защитных механизмов, в том числе в виде снижения уровней секреторного IgA [4]. В детском возрасте хронический аденоидит занимает первое место среди патологий верхнего отдела дыхательных путей, причем отмечается дальнейшая тенденция к росту заболеваемости. При длительном течении аденоидита и отсутствии лечения могут развиваться местные и общие осложнения.

Важность органосохраняющего лечения аденоидита определяется ролью и положением миндалин лимфоглоточного кольца в системе иммунологической защиты организма в качестве регионального центра мукозального иммунитета. И только при отсутствии эффекта от консервативной терапии, наличии осложнений по строгим показаниям проводят хирургическое лечение — аде-

S.S. Antonova¹, V.V. Botvinieva², L.S. Namazova²¹ Yaroslavl' State Medical Academy² Scientific Center of Children Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Clinical and immunological substantiation of the probiotic medicine application to prevent the exacerbations of the chronic adenoiditis among children

THE ARTICLE DEALS WITH THE EFFECTS OF THE PROBIOTIC MEDICINE AMONG THE PATIENTS, SUFFERING FROM CHRONIC ADENOIDITIS. THE RESEARCHERS HAVE RECEIVED SOME RELIABLE IMPROVEMENT OF THE NASAL BREATHING AND DECREASE OF THE ADENOID VEGETATIONS. MOREOVER, THE CHILDREN SHOWED NORMAL IMMUNOLOGICAL INDICES: IgG LEVEL, GENERAL IgE AND INTERLEUKIN 4 (IL 4). IN OVER 90% OF CASES, THE RESEARCHERS WERE ABLE TO AVOID ANY SURGICAL TREATMENT OF ADENOIDS, BY REPLACING IT WITH A PAINLESS, SAFE AND EFFICIENT, CONSERVATIVE METHOD.

KEY WORDS: INTERLEUKINS, IGE, PROCALCITONIN (PCT), CORTISOL, ADENOIDITIS.

нотомию. У детей с отягощенным преморбидным фоном ОРИ без адекватного лечения часто принимают осложненное течение и способствуют развитию обострения хронического аденоидита [3]. Хронический аденоидит чаще всего обусловлен наличием микст-инфекции. Применение антибактериальной терапии в связи с ее иммуносупрессорным действием также может способствовать хронизации процесса и активации условно-патогенной флоры [1]. В связи с этим большое значение в тактике лечения в последние годы отводится иммунотерапии.

Носоглоточная миндалина играет важную роль в иммуногенезе и местной защите слизистых оболочек верхних дыхательных путей от инфекции, поэтому хирургический метод лечения хронического аденоидита нельзя считать целесообразным.

В настоящее время особое внимание уделяется использованию пробиотиков, так как они способствуют активации иммунных факторов. Как известно, иммунная система кишечника обеспечивает элиминацию или связывание антигена, что обусловлено местным синтезом иммуноглобулинов и других факторов защиты.

Целью данного исследования является изучение клинико-иммунологической эффективности применения современного пробиотического препарата Бифиформ Малыш (Ферросан, Дания) у детей с хроническим аденоидитом. Одна жевательная таблетка препарата содержит натуральные бактерии двух видов: *Bifidobacterium lactis* (BB-12) — 10^9 КОЕ и *Lactobacillus GG* (LGG) 10^9 КОЕ, витамины B_1 — 0,4 мг и B_6 — 0,5 мг.

Лактобациллы GG (LGG) поддерживают естественную защиту человека, стимулируют специфический и неспецифический иммунный ответ, поддерживают барьерную функцию кишечника, снижают риск проникновения антигенов во внутреннюю среду организма человека, стимулируют выработку секреторных и сывороточных IgA — антител [4]. Витамин B6 необходим для развития реакции антителообразования и фагоцитарной функции нейтрофилов [4].

Обследовано 70 (62,9%) детей в возрасте от 2-х до 6 лет с хроническим аденоидитом. 44 мальчика и 26 девочек. Распределение больных по возрасту и полу представлены на рис. 1, из которого видно, что преобладали дети 4–6 лет, и чаще хроническим аденоидитом болели мальчики.

Всем детям при проведении исследования (до начала 1-го профилактического курса и после 3-го профилактического курса) были использованы следующие иммунологические методы. Уровень кортизола сыворотки крови определяли с помощью автоматической иммунодиагностической

системы Vitros Eci на молекулярном уровне. Содержание иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии (РИД) с использованием соответствующих антисывороток и стандарта производства НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. Уровень общего IgE, фактора некроза опухоли α (TNF α) и интерлейкина (IL) 4 определяли методом ELISA с использованием реактивов «Диаплюс» и ICN на многоканальном спектрофотометре «Сапфир». SigA в секрете ротоглотки (слюна) определяли методом ИФА с использованием антисывороток производства Вектор — Бест (Россия).

Полученные результаты сопоставляли, кроме того, с нормативами, опубликованными ранее В.В. Ботвиньевой: использованы результаты исследования интерлейкинов в крови, SigA в слюне и иммуноглобулинов G, A, M в крови у здоровых детей (контрольная группа) [4].

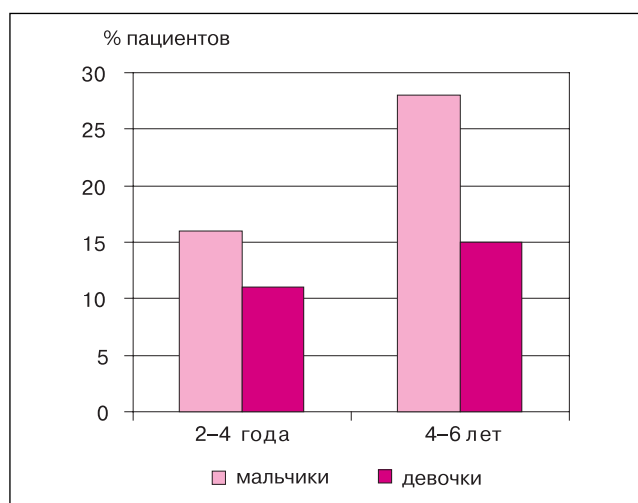
Контрольную группу составили 20 здоровых пациентов, проходивших диспансеризацию, у которых были исключены острые и хронические заболевания. Эти дети в течение последних 2-х мес не болели, не подвергались вакцинации, не получали пробиотики и витамины. Все группы детей были сопоставимы по возрасту, имели II-ю группу здоровья. Дети находились в одинаковых условиях, наблюдались в один и тот же период времени. Исследование проведено слепым методом в период с мая 2005 по май 2006 г.

Для клинико-иммунологических наблюдений и исследований были сформированы 2 группы детей: I-я группа — 50 больных, которые получали Бифиформ Малыш в возрастных дозах: с 2-х до 3-х лет — по 1-й жевательной таблетке 2 раза в сут, дети старше 3-х лет — по 2 жевательные таблетки 2 раза в сут в течение 10 дней. Во II-й группе (плацебо) — 20 детей принимали аскорбиновую кислоту по 1 драже (0,05 г) 2 раза в сут в течение 10 дней. Профилактические курсы проводились 3 раза в течение года (сентябрь, январь, май) по 10 дней. Первый профилактический курс начинали после предварительно проведенного консервативного лечения хронического аденоидита. Начинали консервативное лечение с элиминационной терапии, которая способствует очищению полости носа и носоглотки от патологического содержимого. Для этого использовали солевые растворы, муколитические препараты (при густом и вязком секрете). После этого применяли местные антисептические средства.

Клиническое наблюдение включало изучение медицинской документации, ежедневный врачебный осмотр, измерение температуры тела, регистрировали все возникавшие клинические симптомы ОРИ. Проводилось катamnестическое обследование после окончания профилактического курса. Оценка профилактической эффективности и переносимости пробиотика по показателям заболеваемости детей в сравниваемых группах, а также по выраженности и продолжительности клинических проявлений ОРИ в случаях их развития. Заболеваемость ОРИ регистрировалась в медицинских документах до начала наблюдения и после проведения профилактических курсов в обеих группах. Эффективность препарата в группе, получавшей пробиотик, оценивалась как отличная, если на фоне приема не развилось ни одного случая ОРИ, хорошая — 1–2 случая ОРИ в легкой форме, удовлетворительная — 3–4 случая заболевания, неудовлетворительная — не наблюдалось никакого эффекта от введения препарата. Переносимость препарата считалась хорошей при отсутствии побочных реакций на введение препарата: ни у одного ребенка побочных реакций не обнаружено.

До начала исследования у детей обследуемой группы клинически аденоидит проявлялся насморками или заложенностью носа, кашлем, частыми простудными заболеваниями. При осмотре отмечалось затруднение носового

Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту и полу



дыхания, приоткрытый рот, гнусавый голос, храп. Окончательный диагноз ставился после проведения задней риноскопии, рентгенографии носоглотки в сагиттальной проекции. У всех детей определялось скопление патологического отделяемого в задних отделах полости носа и носоглотке. Отмечались выделения из полости носа, а чаще — стекание отделяемого по задней стенке глотки (с развитием вторичного фарингита), кашель по утрам или после дневного сна. Атопическим дерматитом страдали 42,9% пациентов, частые (до 10 раз в год) респираторные заболевания отмечались у 94% детей.

В начале исследования у 60% детей первой группы из носа в большом количестве высевался β -гемолитический стрептококк, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, что способствовало поддержанию воспалительного процесса в носоглотке. Исследование состава микрофлоры после проведения профилактического курса пробиотического препарата у детей с хронической носоглоточной патологией показало, что до 10% уменьшилась доля детей, выделявших *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, и, соответственно, увеличилась доля выделителей сапрофитной флоры, что подтверждало купирование воспалительного процесса в носоглоточной миндалине. Во II-й группе под влиянием лечения положительных сдвигов не выявлено.

У 20% детей I-й группы выявлен дефицит содержания slgA в слюне — основного фактора местного иммунитета (во входных воротах инфекции), обеспечивающего местный иммунитет слизистых, препятствующего процессам адгезии и адсорбции возбудителей (бактерий и вирусов) на чувствительных клетках и свидетельствующем о значительном снижении защитной функции слизистой носоглотки. У 67% содержание slgA было снижено по сравнению с нормой.

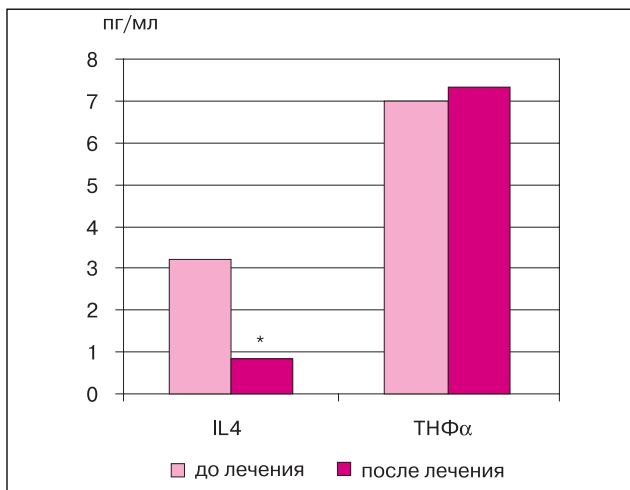
У 6 (8,6%) детей slgA значительно был выше нормальных значений, по-видимому, это обусловлено частой антигенной нагрузкой.

У детей группы плацебо после проведения курса аскорбиновой кислоты уровень slgA оставался по-прежнему на низком уровне, в то время как у детей I-й группы он достоверно увеличился и соответствовал норме ($p < 0,001$). Это позволяет сделать выводы, что при приеме пробиотика Бифиформ Малыш активность образования slgA эпителиальными клетками в секретах ротоглотки возрастает, так как система образования slgA , согласно данным литературы, является автономной и не зависит от регулирующих механизмов общего и гуморального иммунитета [3, 4].

У 8 из 50 обследованных детей I-й группы выявлен парциальный (до 0,3 г/л) селективный дефицит IgA в крови, у 84% IgA был ниже нормы (табл.). Уровень IgG у детей обеих групп было значительно выше нормы ($p < 0,001$), по-видимому, за счет частых антигенных воздействий.

При повторном исследовании на фоне применения пробиотического препарата наблюдалось достоверное снижение средних геометрических уровней IgE ($p < 0,001$), а у

Рис. 2. Содержание интерлейкина 4 (IL 4) и фактора некроза опухоли (TNF α) у детей с хроническим аденоидитом до и после лечения



Примечание:

* — $p < 0,05$, по сравнению с показателем до лечения.

пациентов, получавших аскорбиновую кислоту, содержание IgE оставалось на прежнем уровне (табл.). Как видно из рис. 2, на фоне приема пробиотика отмечалось достоверное снижение IL 4 ($p < 0,05$).

При индивидуальном анализе показателей оказалось, что у 21 из 70 больных (30%) отмечались высокие уровни IL 4 и IgE ($p < 0,001$) (маркеры активации Th₂ клеток), что свидетельствует об атопической конституции.

Уровень TNF α в сыворотке крови лишь у 2-х детей был достоверно выше нормы ($p < 0,01$), у них в анамнезе отмечались частые бактериальные инфекции в виде стрептодермии, гнойных отитов, ОРВИ. У остальных детей уровень TNF α был в пределах возрастной нормы до и после лечения (рис. 2).

Содержание кортизола в сыворотке крови у детей с хроническим аденоидитом не превышало нормальные величины в обеих группах, а также не менялось в течение года и при разных методах лечения.

Проспективное наблюдение в течение 12 мес показало уменьшение числа обострений хронического аденоидита и случаев ОРВИ у наблюдаемых детей. До начала нашего наблюдения заболеваемость в сравниваемых группах была аналогичной и составляла $10,2 \pm 0,36$ в год.

У детей после проведенного профилактического лечения пробиотическим препаратом наблюдалось улучшение носового дыхания, уменьшение воспалительного процесса (исчезла гиперемия слизистых зева и носа). В течение года улучшался цвет лица, носовой тип дыхания пришел на смену ротовому, исчез гнусавый голос и храп во сне. На контрольных рентгенограммах отчетливо видно уменьшение аденоидных вегетаций на одну степень.

Таблица. Уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей, включенных в исследование ($M \pm m$)

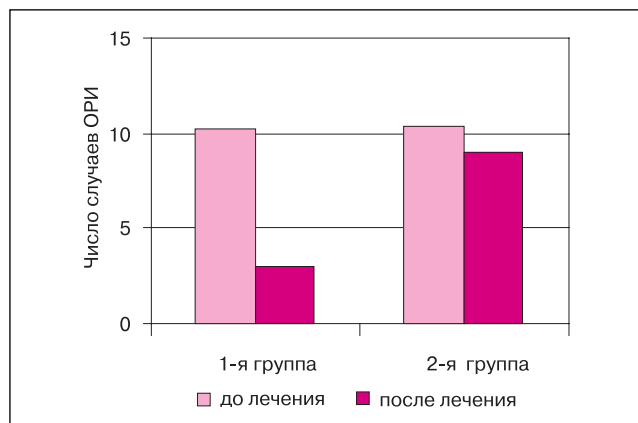
Иммуноглобулины	I-я группа		II-я группа		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
IgG, г/л	11,58 $\pm$ 0,12*	8,45 $\pm$ 0,06	12,11 $\pm$ 0,15	10,2 $\pm$ 0,1	8,49 $\pm$ 0,12
IgA, г/л	0,92 $\pm$ 0,08	0,76 $\pm$ 0,1	0,87 $\pm$ 0,06	0,84 $\pm$ 0,04	0,79 $\pm$ 0,02
IgM, г/л	1,14 $\pm$ 0,12	0,94 $\pm$ 0,12	1,17 $\pm$ 0,15	1,01 $\pm$ 0,14	0,96 $\pm$ 0,03
IgE ср. geometr. и доверит. интервал, МЕ/мл	188 $\div$ 216	86 $\div$ 174	176 $\div$ 212	120 $\div$ 195	до 60

Примечание:

* $p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой;

* $p < 0,05$, по сравнению с результатом до лечения.

Рис. 3. Частота острых респираторных инфекций в группах детей, получавших пробиотический препарат (I-я группа) и аскорбиновую кислоту (плацебо)



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радциг Е.Ю. Новые возможности местной терапии аденоидитов у детей // Лечащий врач. — 2006. — № 6. — С. 81–82.
2. Pelto L. et al. Probiotic bacteria down — regulate the milk — induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects // Clin. Exp. Allergy. — 1998. — № 28. — Р. 1474–1479.
3. Лещенко В.И. Консервативное лечение гипертрофии глоточной миндалины // Биологическая медицина. — 2006. — Т. 12, № 2. — С. 50–51.

После проведения профилактического курса в I-й группе детей заболеваемость ОРИ снизилась до $3,0 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Во II-й группе количество обострений и случаев ОРИ изменилось незначительно и составляло $9,2 \pm 0,5$ (рис. 3).

Следует отметить, что за весь период наблюдения среди детей, получавших пробиотический препарат, не заболело ни разу 38 из 50 (76%) человек, а среди получавших аскорбиновую кислоту — только 5 из 20 (25%) детей.

Таким образом, клинически профилактический эффект пробиотического препарата Бифиформ Малыш проявляется в снижении частоты обострений хронической носоглоточной патологии и уменьшении случаев ОРИ, так как оказывает благоприятное влияние на лимфоэпителиальное кольцо. Следовательно, Бифиформ Малыш может быть использован для профилактики обострений хронической патологии носоглотки у детей, начиная с 2-летнего возраста сезонными курсами 2–3 раза в год.



для здорового пищеварения



Перед употреблением ознакомьтесь с инструкцией по применению

Бифиформ®

- Бифиформ единственный комбинированный пробиотик с кишечнорастворимой капсулой.
- Бифиформ не имеет противопоказаний и побочных эффектов.
- Курсовая стоимость приема Бифиформ ниже, чем у других пробиотиков.

Ferrösan

Производитель: "Ферросан А/С", Дания



www.biform.ru

Регистрационный номер: Р № 013677/01 – 2002