

В.В. Карпов, М.Г. Лукашевич, Л.А. Сафроненко, Е.Е. Маковкина, Т.Н. Суразакова

Ростовский государственный медицинский университет

Рецидивирующий стенозирующий ларинготрахеит у детей: клинико-иммунологические особенности, возможности терапии

ПРОБЛЕМА РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ СТЕНОЗИРУЮЩИМ ЛАРИНГОТРАХЕИТОМ (СЛТ) ОСТАЕТСЯ АКТУАЛЬНОЙ В СВЯЗИ С НЕОДНОРОДНОСТЬЮ ПАТОГЕНЕЗА ПОВТОРНЫХ ЭПИЗODOV КРУПА, ЕГО КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ЭФФЕКТА ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ И НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬЮ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ. В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА И КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СЛТ, ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТИ И ИММУННОГО ОТВЕТА У ЭТОГО КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ. ОТМЕЧЕНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ФУЗАФУНГИНА (БИОПАРОКС) В ЛЕЧЕНИИ ДАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. **КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ СТЕНОЗИРУЮЩИЙ ЛАРИНГОТРАХЕИТ, ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ, ИММУНИТЕТ, ФУЗАФУНГИН.

36

Контактная информация:

Лукашевич Марина Георгиевна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры детских болезней № 3
Ростовского государственного
медицинского университета
Адрес: 344022, Ростов-на-Дону,
Нахичеванский пер., д. 38,
тел. (863) 266-55-66
Статья поступила 05.06.2007 г.,
принята к печати 03.12.2007 г.

Болезни органов дыхания занимают одно из ведущих мест в патологии детского возраста, составляя примерно половину общей заболеваемости. Бронхолегочная патология, возникающая в раннем детском и дошкольном возрасте, нередко принимает рецидивирующее течение, существенно влияя на показатели здоровья и качество жизни детей. Повторяющийся стеноз гортани и обструктивный бронхит (ОБ) приковывают к себе внимание врачей вследствие неоднородности своего патогенеза, симптоматики, «ответа» на проводимую терапию и в конечном итоге — разных исходов заболевания.

В последние годы в отечественной литературе появилось много данных, позволяющих рассматривать повторные эпизоды стенозирующего ларинготрахеита (СЛТ), возникающие на фоне острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей, как проявление респираторного аллергоза в связи с гиперчувствительностью дыхательных путей к инфекционным и неинфекционным аллергенам [1]. В то же время практически нет данных, указывающих на наличие хронического воспаления дыхательных путей при рецидивирующем крупе (подобно таковому при бронхиальной астме) [2]. Повторный бронхит (в том числе ОБ) нередко является результатом частых ОРЗ у детей с нарушением или незрелостью механизмов адаптации и иммунитета. Это так называемые «поздно стартующие дети», для которых наряду с лимфоцитозом в крови выявляются признаки умеренной депрессии

V.V. Karpov, M.G. Lukashevich, L.A. Safronenko,
Ye.Ye. Makovkina, T.N. Surazakova

Rostov State Medical University

Recurrent stenosing laryngotracheitis among children: clinical and immunologic peculiarities, therapy opportunities

REHABILITATION OF THE CHILDREN WITH THE RECURRENT STENOSING LARYNGOTRACHEITIS (SLT) IS STILL AN URGENT ISSUE DUE TO THE PATHOGENESIS HETEROGENEITY OF THE RECURRENT CROUP CASES, ITS CLINICAL MANIFESTATIONS, EFFECTS OF THE APPLIED THERAPY AND UNCERTAINTY OF THE DISEASE OUTCOME. THE ARTICLE SHOWS THE PECULIARITIES OF THE ANAMNESIS AND CLINICAL SYMPTOMS OF THE RECURRENT SLT, VEGETATIVE REACTIVITY AND IMMUNE RESPONSE WITHIN THIS CATEGORY OF PATIENTS. THE AUTHORS STRESS THE EFFICIENCY OF THE LOCAL ANTIBACTERIAL MEDICATION — FUSAFUNGINE (BIOPAROX) IN TREATMENT OF THE GIVEN DISEASE.

KEY WORDS: CHILDREN, RECURRENT STENOSING LARYNGOTRACHEITIS, VEGETATIVE REACTIVITY, IMMUNITY, FUSAFUNGINE.

Т-клеточного иммунитета, дисфункции фагоцитоза, дефицита секреторного иммуноглобулина (IgA), что в совокупности обуславливает транзиторную иммунную недостаточность [3]. Статистические данные также указывают на то, что около 1/3 случаев рецидивирующего СЛТ и около половины — рецидивирующего ОБ, в последующем трансформируются в бронхиальную астму.

Лечение СЛТ — непростая задача в связи с тяжелым, динамичным характером клинической картины, с одной стороны, и особенностями преморбидного фона (склонность к экссудативным реакциям, гиперреактивность дыхательных путей, пониженная иммунологическая резистентность) у данного контингента детей — с другой. Особенно ярко это проявляется при рецидивирующем СЛТ, когда дети болеют чаще 5–6 раз в год.

Опыт показывает, что желание педиатров избежать повторения СЛТ служит поводом для назначения большого количества препаратов, в том числе — системных антибиотиков. Последствия полипрагмазии нередко превышают ущерб, наносимый организму собственно вирусной инфекцией, и повышают риск развития побочных эффектов. В то же время нельзя не учитывать особенности течения ОРЗ у группы часто болеющих детей. Это — смешанный (вирусно-бактериальный) характер инфекции, наличие хронических заболеваний носоглотки, особенности вегетативной реактивности, а также мощное сенсибилизирующее действие повторных эпизодов ОРЗ на детский организм. Рациональной тактикой ведения таких больных является местная антибактериальная терапия, обеспечивающая непосредственное воздействие на инфекцию, оптимальную концентрацию препарата и отсутствие системных побочных эффектов [4]. К современным местным антибактериальным препаратам относится фузафунгин, обладающий также противовоспалительным эффектом. Возникающие на фоне ОРЗ сосудистые изменения (вазодилатация, увеличение проницаемости сосудов и экссудация) приводят к отеку тканей, высвобождению медиаторов воспаления и гиперсекреции слизи. Реакция воспаления слизистых оболочек сопровождается продукцией таких медиаторов, как кинины (брадикинин и простагландины), интерлейкины (ИЛ) 1 и 8, гистамин. Фузафунгин способен подавлять секрецию молекул межклеточной адгезии 1-го типа макрофагами слизистой оболочки. Как следствие, уменьшается продукция и высвобождение медиаторов воспаления, а также синтез свободных радикалов кислорода и выброс ранних ИЛ, инициирующих сосудистую фазу воспаления и связанные с ней отек и гиперсекрецию [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей иммунитета дошкольников с рецидивирующим стенозом гортани и эффективности применения в лечении данного заболевания местного антибактериального препарата фузафунгина.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 детей (основная группа) в возрасте от 2 до 7 лет (средний возраст $3,9 \pm 1,1$ года), у которых в анамнезе в течение года, всегда на фоне ОРВИ, отмечались более 4 эпизодов СЛТ (в среднем $7 \pm 3,2$). В исследование не включались дети с клинико-анамнестическими (наличие у ребенка atopического заболевания) и иммунологическими (повышенный уровень IgE) признаками atopии, а также с

подтвержденными врожденными (цитомегаловирусная, герпетическая, хламидийная) и/или персистирующими инфекциями. Группу сравнения составили 120 условно здоровых детей, посещающих детские дошкольные учреждения и отнесенных по результатам диспансеризации к 1 и 2А группам здоровья.

У всех детей изучали вегетативный статус методом интервалокардиографии. В основной группе дважды проводили комплексное иммунологическое обследование: на фоне острого эпизода СЛТ и через 1 мес после купирования клинических симптомов.

Фузафунгин (Биопарокс, Сервье, Франция) применяли у 32 детей (1-я группа) с рецидивирующим СЛТ в возрасте старше 2,5 лет в первые 2 дня от начала ОРВИ — по 4 ингаляции *per os* и в каждый носовой ход в день в течение 5–7 дней. Контрольную, 2-ю группу, составили 28 детей с рецидивирующим СЛТ, получавшие в первые дни заболевания симптоматическую терапию. У всех детей были такие симптомы ОРЗ, как ринит, фарингит, ларингит, у 42 (у 22 — в 1-й группе и у 20 — во 2-й) отмечались явления стеноза гортани I степени (детей с более выраженным стенозом гортани в исследование не включали). Ингаляционная терапия в группах проводилась с учетом стадии стеноза гортани. Больные не получали системные кортикостероиды и антигистаминные препараты.

Для обработки полученных данных использован пакет программ статистического анализа STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий количественных переменных, представленных в виде среднего значения и его стандартного отклонения, определяли с помощью t-теста Стьюдента для двух независимых выборок. Различия дискретных признаков, представленных в виде частоты события, оценивали с помощью критерия Пирсона χ^2 . Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных показал, что рецидивирующее течение СЛТ характеризовалось поздним развитием 1-го эпизода СЛТ (в возрасте $17,8 \pm 3,2$ мес), чаще регистрировалось у мальчиков (63,3%), дети часто проживали в экологически неблагоприятных районах города, часто имелось указание на семейную отягощенность по данному заболеванию (случаи СЛТ в детстве у родителей). Кроме того, дети с СЛТ рано переводились на искусственное вскармливание, у них часто отмечались признаки перинатального поражения ЦНС, рецидивирующий синусит (33%). Особенностью клинической картины при повторных эпизодах СЛТ являлись: умеренно выраженные катаральные явления, чаще на фоне нормальной или субфебрильной температуры, более легкие проявления стеноза гортани (обычно стадия компенсации, реже — субкомпенсации), частое их сочетание с явлениями ОБ.

Анализ исходного вегетативного тонуса показал преобладание симпатико- и гиперсимпатикотонии у здоровых детей в возрасте до 4,5 лет и эйтонии — у детей 5 лет и старше. В то же время у детей с рецидивирующим СЛТ выявлено достоверное преобладание симпатикотонии и гиперсимпатикотонии (63%). Для оценки уровня функциональных резервов организма использовалась запись интервалокардиографии с проведением клиноортостатической нагрузочной пробы. Последующий анализ выявил преобладание в контрольной группе адекватной

вегетативной реактивности: гиперсимпатикотонической (чаще отмечалась у детей 5–5,5 лет) и нормотонической (у детей в возрасте до 3 лет и старше 6 лет). В группе детей с рецидивирующим СЛТ преобладал асимпатикотонический вариант вегетативной реактивности. Эти показатели четко коррелировали ($r = 0,84$) с критериями адаптационной реакции по показателям лейкоцитарной формулы, предложенным Л.Х. Гаркави и соавт. [6], свидетельствуя о наличии у детей с рецидивирующим крупом хронического стресса. При исследовании клеточного звена иммунной системы обнаружены (рис. 1) снижение относительного и абсолютного числа зрелых CD3+ Т лимфоцитов, а также изменения в составе субпопуляций Т лимфоцитов (снижение уровня CD4+-лимфоцитов при отсутствии реакции со стороны CD8+ что привело к существенному понижению до 1,2 иммунорегуляторного индекса).

Отчетливые изменения выявлены также при исследовании функциональной активности иммунокомпетентных клеток: резкое снижение ($p < 0,005$) количества лимфоцитов, несущих маркеры ранней активации (CD25+) и значительное повышение ($p < 0,05$) уровня лимфоцитов, несущих антиген HLA-DR — маркер поздней активации. Кроме того, отмечалось существенное снижение содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD95+, что свидетельствовало о снижении готовности этих клеток к апоптозу. К моменту клинического выздоровления происходило заметное восстановление числа CD4+- и CD8+-лимфоцитов (рис. 2).

Анализ показателей В-клеточного звена иммунной системы выявил некоторое увеличение содержания CD20+-лимфоцитов, значительное снижение уровня

IgA, тенденцию к повышению уровня IgM на фоне допустимого содержания IgG, что свидетельствовало о нарушении механизма переключения синтеза антител и косвенно — о дисфункции популяций Т хелперов. Кроме того, выявлено достоверное повышение уровня ЦИК.

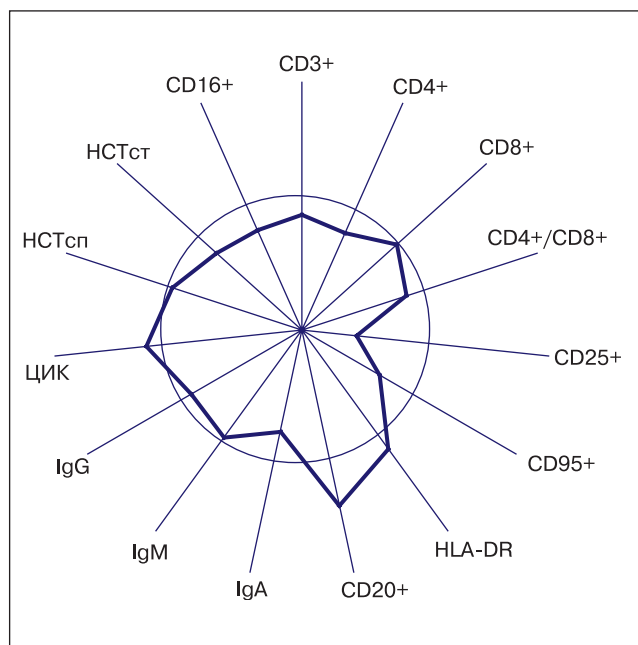
Анализ факторов естественной резистентности продемонстрировал значительное повышение популяции цитотоксических CD16+-лимфоцитов, играющих важную роль в формировании противовирусного иммунитета. Кроме того, отмечено, что спонтанная фагоцитарная активность нейтрофилов существенно не отличалась от таковой у здоровых детей (выявленная тенденция к повышению свидетельствует о раздражении клеток), в то время как показатели стимулированного НСТ-теста были достоверно ниже, что и проявилось инверсией коэффициента стимуляции.

Таким образом, анализ иммунного статуса больных с рецидивирующим СЛТ выявил неадекватный клеточный ответ при незначительном нарушении гуморального звена и быстром истощении адаптационных резервов нейтрофилов.

В этой ситуации в результате применения фузафунгина отмечалось отчетливое уменьшение степени выраженности катаральных явлений — на 2-й день лечения у 25 (78%) детей и их полное исчезновение к 4-му дню — у 30 (94%). В контрольной группе лишь у 2 (7%) детей отмечена положительная динамика катарального синдрома на 2-й день лечения.

Добавление к стандартной ингаляционной и симптоматической терапии фузафунгина отразилось и на симптомах СЛТ, обеспечив более быстрое устранение дисфонии (в среднем через 2,8 дня по сравнению с 3,5 днями в

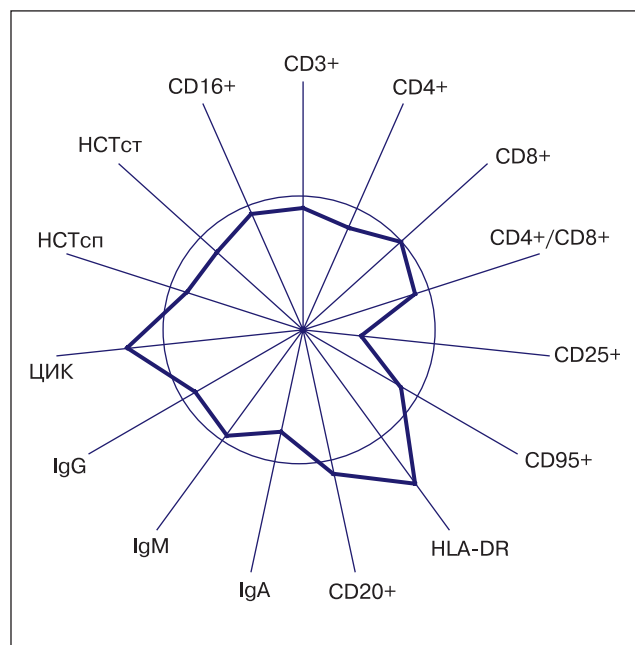
Рис. 1. Имунограмма детей в период острой фазы рецидивирующего СЛТ



Примечание:

ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы;
НСТсп и НСТст — значения спонтанного и стимулированного теста с восстановлением нитросинего тетразолия.
Показатели в пределах окружности — норма.

Рис. 2. Имунограмма детей с рецидивирующим СЛТ в период реконвалесценции



Примечание:

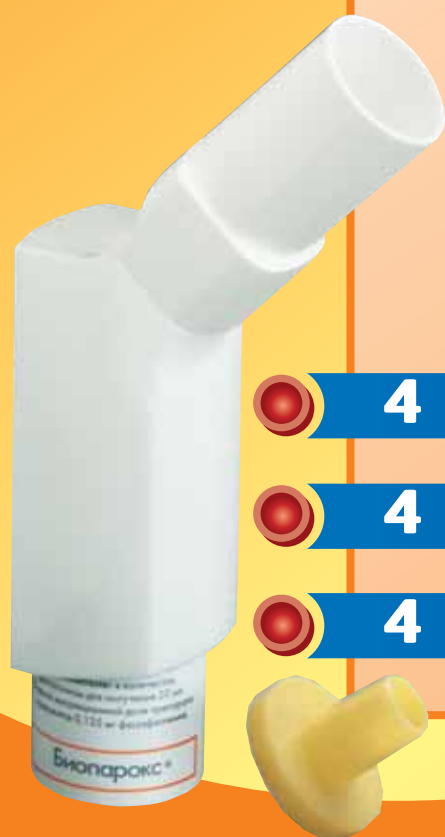
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы;
НСТсп и НСТст — значения спонтанного и стимулированного теста с восстановлением нитросинего тетразолия.
Показатели в пределах окружности — норма.

Биопарокс®

Фузафунгин

УНИКАЛЬНЫЙ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ
С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
СВОЙСТВАМИ

- ринит
- синусит
- тонзиллит
- фарингит
- ларингит
- трахеит
- бронхит

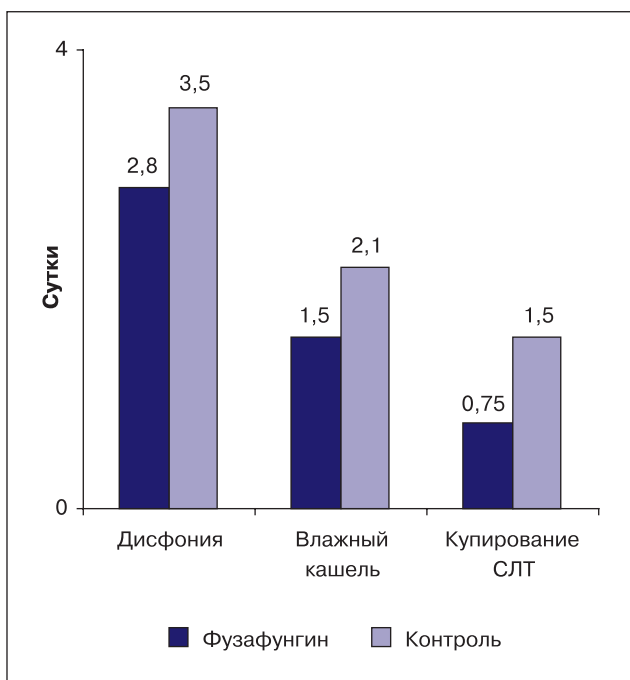


- 4 ингаляции через рот и/или
- 4 ингаляции в каждый носовой ход
- 4 раза в день

Состав: Препарат выпускается в виде дозированного аэрозоля по 20 мл (400 доз). Одна доза содержит 0,125 мг фузафунгина. **Показания:** Антибактериальный препарат местного действия с противовоспалительными свойствами для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких, как синуситы, риниты, ринофарингиты, фарингиты, тонзиллиты, ларингиты, трахеиты, бронхиты, состояния после удаления миндалин. **Дозировка и способ применения:** У взрослых препарат применяется по 4 ингаляции через рот и/или в обе ноздри каждые 4 часа. У детей препарат применяется по 4 ингаляции через рот и/или в обе ноздри каждые 6 часов. Длительность курса лечения 8-10 дней. **Противопоказания:** Применение Биопарокса противопоказано при повышенной чувствительности к компонентам препарата, а также у детей в возрасте до 30 месяцев. **Нежелательные эффекты:** Возможно развитие местных быстро проходящих реакций типа ощущения сухости в носу или горле, а также возникновения приступов чиханья, что не требует прекращения лечения.

контрольной группе), трансформацию кашля во влажный (1,5 и 2,1 дня соответственно) и, как результат, более быстрое купирование стенотического синдрома (в среднем в течение 18 ч в основной группе и 36 ч — в контрольной) (рис. 3). Важным было и то, что у 10 детей 1-й группы симптомы респираторной инфекции не привели к ожидаемому развитию клинической симптоматики СЛТ. Переносимость препарата была хорошей у преобладающего большинства пациентов. Более того, старшие дети субъективно отмечали улучшение самочувствия и уменьшение выраженности неприятных ощущений. Таким образом, фузафунгин (Биопарокс) оказался высокоэффективным средством при лечении симптомов ОРЗ у детей с рецидивирующим СЛТ. Назначение фузафунгина в первые дни ОРЗ способствовало быстрой инволюции катаральных явлений на слизистой оболочке ротоглотки, уменьшало необходимость использования большого числа лекарственных препаратов и снижало вероятность возникновения эпизода СЛТ. Проведенные клиничко-иммунологические сопоставления подтверждают также важное значение вегетативной нервной системы в становлении иммунного ответа и неспецифических адаптационных реакций. Это открывает новые возможности как терапии острых эпизодов, так и сопоставления комплексной дифференцированной программы реабилитации детей с рецидивирующим СЛТ.

Рис. 3. Продолжительность клинических симптомов СЛТ на фоне терапии фузафунгином



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савенкова М.С., Учайкин В.Ф., Карасева Е.И. и др. Рецидивирующий круп (клиника, патогенез, перспективы лечения) // Российский педиатрический журнал. — 1998. — № 5. — С. 14–19.
2. Щербакова А.А. и др. Клиничко-патогенетическое значение системы мононуклеарных фагоцитов при рецидивирующем крупе у детей // Детские инфекции. — 2002. — № 1. — С. 17–20.
3. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит» у детей? // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Выпуск 3. — М., 2003. — С. 61–64.
4. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Утюшева М.Г. Применение Биопарокса для лечения острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2007. — Т. 86, № 1. — С. 88–93.
5. Самсыгина Г.А. Биопарокс в лечении острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2007. — Т. 86, № 2. — С. 72–76.
6. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации — М.: ИМЕДИС, 1998. — С. 656.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

5 июня — 150 лет со дня рождения Владимира Валериановича Подвысоцкого (1857–1913)

Владимир Валерианович Подвысоцкий родился в 1857 г. в семье известного русского фармаколога, Валериана Осиповича Подвысоцкого. Окончил в 1882 г. Киевский университет, а позже 13 лет заведовал в этом вузе кафедрой патологии. В 1884 г. выдержал экзамен на доктора медицины в Санкт-петербургской военно-медицинской академии. В.В. Подвысоцкий был и патологом, и эндокринологом, и микробиологом, и иммунологом, и бактериологом. Он одним из первых в мировой медицине взялся за исследование поджелудочной железы, надпочечников и яичников, изучал возможности тканей организма к восстановлению. Еще будучи студентом, он обнародовал на русском и немецком языках статью «О тончайшем строении поджелудочной железы». В 1886 г. В.В. Подвысоцкий защитил в Киеве дис-

сертацию «Возрождение печеночной ткани».

Имя киевского ученого было известно и в Европе — он стал членом-корреспондентом Анатомического общества в Париже и лишь через полтора десятка лет удостоен аналогичного звания в Императорской военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге. Подвысоцкого интересовала работа защитных механизмов организма, влияние на него возбудителей различных болезней, в частности, холерных палочек. Когда в Киеве в 1891 году бушевала холера, Подвысоцкий возглавлял общество Красного Креста и заведовал одним из холерных барачков. В том же 1891 г. увидел свет его фундаментальный труд «Основы общей патологии, руководство к изучению физиологии больного человека» в 2 томах. Основные научные работы посвящены изучению процессов регенерации железистой ткани, проблеме возникновения и развития опухолей (в частности, роли паразитов и механического раздражения в

происхождении опухолей), исследованиям в области микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней.

В начале XX века В.В. Подвысоцкого пригласили работать в российскую столицу, где ученый занялся исследованием злокачественных опухолей и возможностями их химиотерапии. Именно Подвысоцкий вместе с Мечниковым первыми пришли к мнению о вирусной природе раковых болезней. В 1905–1911 гг. он был директором и заведующим отделом общей патологии Института экспериментальной медицины в Петербурге. В.В. Подвысоцкий рекомендовал и поддержал от имени российской медицинской науки кандидатуру физиолога Ивана Павлова для присуждения ему Нобелевской премии в 1904 г. Он создал крупную научную школу общих патологов и патофизиологов. Среди его учеников — академики Богомолец, Заболотный. В.В. Подвысоцкий также был основателем и редактором журнала «Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии» (1896–1902).