

НОВИЙ ПІДХІД ДО ІМУНОКОРЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Овчаренко Л. С., Вертегел А. О., Андрієнко Т. Г., Медведєв В. П., Редько І. І., Жихарева Н. В., Самохін І. В., Шамрай І. В.

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Встановлено особливості клінічної характеристики і стану імунітету у дітей із хронічною інфекційною патологією верхніх відділів респіраторного тракту, які хворіють ГРЗ більше 4-х разів на рік. Доведено ефективність і перспективність застосування рослинного препарату «Імупрет» у програмі боротьби як з гострим так і з хронічним запаленням з метою санації, імюнокорекції і зменшення запалення.

Ключові слова: діти, імунітет, тонзиліт, лікування, профілактика.

Тривале або часте подразнення слизових оболонок дихальних шляхів патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами на фоні гострого або хронічного запального процесу у дітей сприяє напруженню і виснаженню якісних характеристик імунного захисту. Це призводить до формування патологічної адаптації на зовнішні подразники, а згодом, компенсаторного збільшення органів імунного нагляду (тимусу, лімфоглоткового кільця, тощо) у вигляді їх гіперплазії [1]. Такі комплексні порушення продовжують супроводжуватися частими гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ), що перебігають тривало, часом із ускладненнями у вигляді гострих риносинуситів, тонзилофарингітів, бронхітів і пневмонії. Подібний сценарій обтяження цієї патології нерідко виникає та реалізується на фоні хронічного запалення лімфоїдних утворень глоткового кільця, що раніше знаходило відображення у термінах «аденосинусобронхіт» та «аденосинусопневмонія».

Контингент дітей з патологією лімфоглоткового кільця часто, а іноді не завжди обґрунтовано, лікується антибіотиками, що призводить до розвитку дисбіотичних і імунних порушень, а це, у свою чергу, лише погіршує існуючу недостатність мукозального імунітету з формуванням хронічного тонзиліту, аденоїдиту, риносинуситу. Неефективність такого лікування підштовхує спеціалістів до пошуку найменш шкідливих методів санації та відновлення імунної системи респіраторного тракту. З оглядом на це, потрібна розробка нових консервативних методів лікування та профілактики тонзиллярної та респіраторної патології у дітей.

Хронічне запалення лімфоїдних утворень глотки у дітей є розповсюдженим захворюванням, що несприятливо впливає на зростаючий організм та часто сприяє розвитку різних ускладнень. Хронічним тонзилітом страждає більш 2–3% дітей раннього віку, 6–7% дошкільників і 8–9% школярів [2]. Це інфекційно-алергійне захворювання з місцевими проявами у вигляді стійкої запальної реакції піднебінних мигдалин, що морфологічно виражається альтерацією, екс-

удациєю і проліферацією [3]. Хронічний тонзиліт виділений в окрему рубрику у МКБ-10 – J35.0.

Формування хронічного запального вогнища в мигдалинах і розвиток тонзилогенних процесів в організмі відбувається в результаті тривалої взаємодії інфекційного агента і макроорганізму. У виникненні хронічного тонзиліту основну роль відіграють порушення реактивності організму, патогенність мікрофлори в лакунах мигдалин, бактеріальна сенсibiliзація і пов'язані з ними аутоімунні процеси. При цьому важлива роль належить стану загальної і місцевої реактивності макроорганізму. Велике значення має патогенна змішана мікрофлора лакун піднебінних мигдалин (до 30 сполучень різних форм мікроорганізмів) з переважною роллю ВГСА і золотистого стафілокока або їх асоціації, а також вірусів грипу, парагрипу, аденовірусів, ентеровірусів I, II і V серотипів. У дітей раннього віку суттєву роль в розвитку захворювань мають вірусні інфекції [2]. Віруси не стають безпосередньою причиною запальних змін у слизовій оболонці, але викликають порушення кровообігу, лімфообігу, створюють умови для розмноження бактерій і стають підґрунтям для рецидивуючого перебігу хронічної тонзиллярної патології.

Тривалий і тісний контакт патогенної флори в лакунах із тканинами мигдалин на тлі зниження загальної реактивності організму викликає реакції регіонарного імунітету, що здійснюються як специфічними (антитілоутворення), так і неспецифічними (епітеліальний бар'єр, фагоцитоз, ферменти й ін.) гуморальними і клітинними факторами. Імунні комплекси антиген-антитіло мають високу хемотаксичну активність і підвищують протеолітичну здатність ферментів макрофагів, що призводить до лізису тканини мигдалин, денатурації власних тканинних білків, що здобувають антигенний характер. Всмоктуючись у кров, вони викликають напрацювання аутоантитіл, що фіксуються на клітинах і ушкоджують їх [4]. Піднебінні мигдалини стають місцем перманентної сенсibiliзації.

Для запобігання розвитку патологічних процесів у респіраторному тракті перспективним

є використання препаратів комплексної дії, безпечних при тривалому застосуванні у дитячому віці. Таким вимогам відповідає рослинний препарат «Імупрет» (Bionorica, Німеччина), до складу якого входить корінь алтея, квітки ромашки, трава хвоща, листя горіха, трава деревію, кора дуба, трава кульбаби. Комплекс цих складових має протизапальну, імуномодулюючу, в'язучу, антибактеріальну, протівірусну дію. Характеристики препарату спонукали до вивчення його ефективності у дітей з гострою або хронічною патологією респіраторного тракту.

Матеріали і методи

Під наглядом знаходилося 180 дітей віком від 3 до 7 років. Сформовано 3 групи дітей по 60 у кожній: 1 – діти, що хворіють на ГРЗ більше 6 разів на рік з супутнім хронічним тонзилітом, які на момент дослідження не мали проявів гострої інфекційної патології РТ, що отримували «Імупрет»; 2 – діти хворі на ГРЗ із супутнім хронічним тонзилітом, що отримували «Імупрет»; 3 – діти з хронічним тонзилітом, які на момент дослідження хворіли на ГРЗ та отримували стандартну терапію без «Імупрета». Діти 1-ї групи отримували «Імупрет» з метою профілактики на протязі 4-х тижнів 3 рази на добу. Діти 2-ї групи отримували «Імупрет» з терапевтичною метою на протязі 2-х тижнів: на першому тижні 5–6 разів на добу, потім 3 рази на добу. Схема дозування: разова доза – 10–15 крапель препарату за 30 хвилин до або після прийому їжі.

Відбір контингенту дітей проводився рандомізовано, діти в групах спостереження були зіставлені по віку, полу, тривалості та тяжкості захворювань, супутній патології. Клінічний метод складався з оцінки анамнезу, клінічної картини захворювання, загальноклінічних методів обстеження, цитоморфологічного дослідження слизових оболонок піднебінних мигдалин та носу, мікробіологічного дослідження носороглотки.

У дітей 1-ї групи проводилося вивчення показників імунної системи з використанням методу прямого розеткоутворення з еритроцитами, вкритими моноклональними антитілами до CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 (ВМУ, м. Вітебськ, Беларусь); тестом спонтанного відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест), визначення рівня IgA, IgG, IgM у плазмі крові методом радіальної імунодифузії в агарі по Mancini G. et al. (1965). Отримані клініко-параклінічні показники оброблялися методом варіаційної статистики і критерієм знаків, точність якого перевірялася критеріями U Вілкоксона-Манна-Уїтні, критерієм Q Розенбаума. При обробці результатів використовувалася персональний комп'ютер із залученням пакету програм Microsoft Excel.

Обов'язково у кожному клінічному випадку оцінювалися безпечність та переносимість препарату: добра, задовільна, незадовільна. Проводилася реєстрація побічних негативних ефектів прийому препарату. Дослідження було проведено відповідно до етичних принципів Медичного дослідження, що проводиться на людях, які були прийняті Хельсінкською Декларацією, та Якісною Клінічною Практикою (GCP).

Результати та їх обговорення

Діагноз захворювання встановлювався на підставі скарг, сукупності даних анамнезу, об'єктивного дослідження, клінічного перебігу захворювання і лабораторних даних. Серед скарг хворих 2-ї та 3-ї груп або їх батьків мали місце: рецидивні підвищення температури тіла, періодичні болі при ковтанні, біль у області шийних лімфатичних вузлів, гнильний запах з рота, сухий нав'язливий кашель, неприємні відчуття в горлі, зниження апетиту, млявість. В анамнезі були вказівки на повторні ангіни з інтоксикацією, нерідко з подальшим тривалим субфебрилітетом.

При огляді ротоглотки звертало увагу: збільшені піднебінні мигдалини, лакуни розширені, мали патологічний вміст (рідкий гній і гнійні пробки), позитивні ознаки Зака – набряклість верхнього кута, утвореного передньою і задньою дужками, Преображенського – валикоподібне стовщення, крайова інфільтрація піднебінних дужок, Гізу – крайова гіперемія передніх дужок.

При цитоморфологічному дослідженні слизової оболонки піднебінних мигдалин у дітей 1-ї та 2-ї груп результати дослідження були майже однаковими, можливо за рахунок тривалого хронічного тонзиллярного запального процесу в обох групах. Спостерігались суттєві порушення цитоархітектоніки тонзил. Так, у 92 (77±8%) ($p < 0,01$) дітей реєструвалося пошкодження епітеліального покриву. При цьому у 60 (50±9%) із них були виявлені дистрофічно-дегенеративні зміни епітеліоцитів, а у 32 (27±8%) – велика кількість незміненого, але десквамованого плаского епітелію. Слід особливо відмітити, що за наявності у 60 (50±9%) дітей великої кількості коково-диплокової флори з міцелієм грибів, лише у 20 (17±7%) дітей на слизовій оболонці мигдалин мали місце лейкоцити лімфоїдного ряду й детрит. У 28 (23±8%) виявлено слиз з фібрином та еритроцитами.

При цитоморфологічному дослідженні слизової оболонки носу дегенерація епітелію була зареєстрована у 24 дітей (20±7%). У 72 (60±9%) встановлена наявність коково-диплокової мікрофлори разом із лейкоцитами гранулоцитарного ряду. У 68 (57±9%) дітей на слизовій носу виявлений фібрин. Це, разом з вище означеними змінами, свідчить про існування значних порушень мукозального бар'єру у носі.

У 28 (23±8%) дітей був виявлений *Streptococcus agalactiae*, у 36 обстежених (30±9%) встановлено наявність *Streptococcus pyogenes*, у 16 (13±6%) – *Enterococcus faecalis*, а ще 8 (7±5%) – *Streptococcus mitis*. У 4 дітей (3±3%) виявлено *Morganella morganii*. У 12 дітей встановлено наявність полімікробних асоціацій – *Streptococcus agalactiae* + *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* + *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus haemoliticus* + *Streptococcus agalactiae*. У 16 дітей (13±6%) росту мікрофлори не виявлено. На наш погляд, подібні відхилення не можна розцінювати лише як контамінацію глотки виявленими умовно-патогенними мікроорганізмами.

Дані про дослідження імунної системи у дітей 1-ї групи наведено у таблиці 1.

Встановлено достовірне підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів, що вказує на існування бактеріального антигенного подразнення. Це підтверджується й фактом зростання числа CD19+. Збільшення вмісту IgM демонструє деяку примітивність імунної відповіді з напрацюванням більш низькоспецифічних антитіл. Одночасне збільшення кількості CD25+ може бути проявом посилення проліферативних процесів у лімфоїдній тканині. Негативним бачиться значне зменшення кількості CD16+, тобто існування порушення пускового механізму захисного цитолітичного процесу.

В результаті лікування у дітей 2-ї групи вже на 3–4 добу знизилась частота кашлю, нормалізувалася температура тіла, зникли патологічні виділення з носової порожнини, а у випадках їх збереження, мали значно менший обсяг і вже не були

гнійними. Мигдалини набули рожевого кольору, зменшилась кількість казеозно-гнійних пробок у них, ціанотичних ділянок слизової ротоглотки. У порівнянні із дітьми 3-ї групи зникнення симптомів інтоксикації відбулося на 3–4 дні раніше, ніж у дітей, що одержували стандартну терапію. Млявість зникла на другу добу, зниження апетиту та головний біль на третю добу лікування (рис. 1). Відповідно мало місце скорочення термінів перебування в стаціонарі і тимчасовій непрацездатності батьків по догляду за хворою дитиною. Дітей II групи виписували на шосту добу, дітей III групи на 11–12 добу (рис. 2) Спостерігалось значуще зменшення виразності проявів ларингіту, трахеїту в перші 4 дні терапії, а подальшому – зниження частоти формування бронхіту: в II-й групі перебіг ГРЗ ускладнився бронхітом у 4-х дітей, а в 3-й – у 18-ти (рис. 3). Симптоми загострення хронічного тонзиліту (біль у горлі, непродуктивний кашель або «покашлювання») зникли на 10–12 днів раніше, ніж в групі дітей, що не одержували «Імупрет». Відбувся скоріший регрес супутніх ГРЗ синдромів: абдомінального, астеничного, дизуричного, вазоспастичного.

У дітей 1-ї групи спостерігалось деяке зменшення розмірів мигдалин. Було встановлено значне зниження частоти зустрічальності мікробів та повна відсутність міцелію і спор грибів на мигдалинах. Зменшився відсоток дистрофічно-дегенеративних змін епітеліального шару тонзил. Зросла кількість сапрофітної флори, а патогенна мікрофлора (*S.aureus*) висівалася лише у 4 (3,5%) хворих.

У дітей 2-ї групи зросла кількість клітин лімфоїдного ряду на фоні зменшення наявності мікроорганізмів (коків, диплококів, бацил),

Таблиця 1

Деякі показники імунної системи у дітей 1-ї групи

Показник	Вміст			
	Група спостереження, n=30		Контрольна група, n=30	
	%	абс.	%	абс.
CD3+	54±5,39	1,88±0,70	53±3,86	1,42±0,34
CD25+	(36±5,1)**	(1,20±0,5)**	30±2,14	0,81±0,23
CD4+	37±3,22	1,27±0,51	35±3,09	0,93±0,19
CD8+	17±3,50	0,56±0,19	18±0,90	0,55±0,16
CD4/CD8	2,2±0,5		1,95±0,12	
CD19+	(34±3,8)**	(1,17±0,6)**	30±1,55	0,81±0,18
CD16+	(12±6,63)*	(0,42±0,32)*	17±4,98	0,5±0,20
НСТ-тест (спонтанний)	(26±7,90)**		19±3,58	
Фагоцитарне число	4±0,99		3±1,05	
Титр природних антитіл	(1:2 – 1:8)**		1:8 – 1:32	
IgG (г/л)	(8,96±3,64)*		9,3±0,61	
IgA (г/л)	(1,09±1,04)*		1,40±0,24	
IgM (г/л)	(2,25±1,23)**		1,05±0,15	

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01

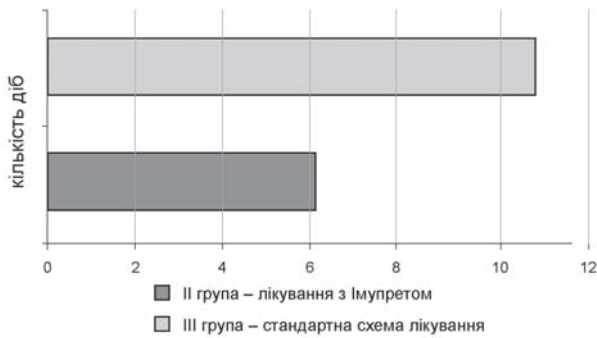


Рис. 1. Кількість випадків ГРВІ ускладнених бронхітом

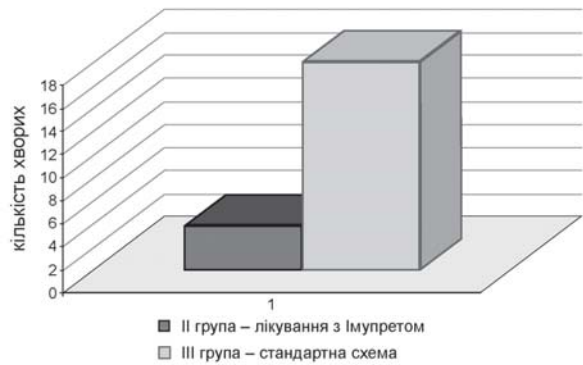


Рис. 2. Термін перебування в стаціонарі

що свідчить про покращення функціонування піднебінних мигдалин, а звідси, їх бар'єрних властивостей. В цитологічній картині слизової носу у даних дітей звертає на себе особливу увагу факт значного зменшення числа еозинофілних гранулоцитів, тобто, відбулося відновлення спроможності до локалізації і нейтралізації антигенів на поверхні слизової оболонки тонзил, запобігаючи їх (антигенів) потраплянню у судинне русло, з подальшим розвитком системної сенсibilізації.

Спостереження за станом імунної системи у дітей 1-ї групи виявило зменшення на 20% кількості CD25+ ($p > 0,05$). Зросла кількість CD16+ (на 40%) ($p < 0,01$). Знизилися ($p < 0,05$) показники НСТ-тесту. Зменшення кількості CD19+ (на 15%) ($p < 0,05$) супроводжувалося зростанням концентрації IgG (на 18%) ($p < 0,05$), IgA (на 65%) ($p < 0,01$), із незмінним рівнем IgM.

Таким чином, використання препарату «Імупрет» дозволяє комплексно підходити до профілактики, лікування та подальшої реабіліта-

ції дітей з хронічною інфекційною патологією верхніх відділів респіраторного тракту, у тому числі у гострому періоді та хворих на ГРЗ, що призводить до скорого одужання та повноцінної ремісії. Отже, дослідженням встановлено, що незважаючи на більшу тяжкість клінічного перебігу запальних хвороб респіраторного тракту у дітей з ХТ ці відхилення корегуються зменшенням запального чинника шляхом місцевої протизапальної, імуномодельючої дії компонентів фітопрепарату «Імупрет», що дозволяє його використовувати як з профілактичною так і з терапевтичною метою.

Клінічне дослідження продемонструвало, що препарат «Імупрет», виробництва «Bionorica» добре переноситься дітьми. Побічних ефектів під час проведення терапії не спостерігалось. Після застосування препарату «Імупрет» у дітей в обох групах покращився апетит, підвищилася денна активність.

Алергічних реакцій на прийом препарату не зареєстровано.

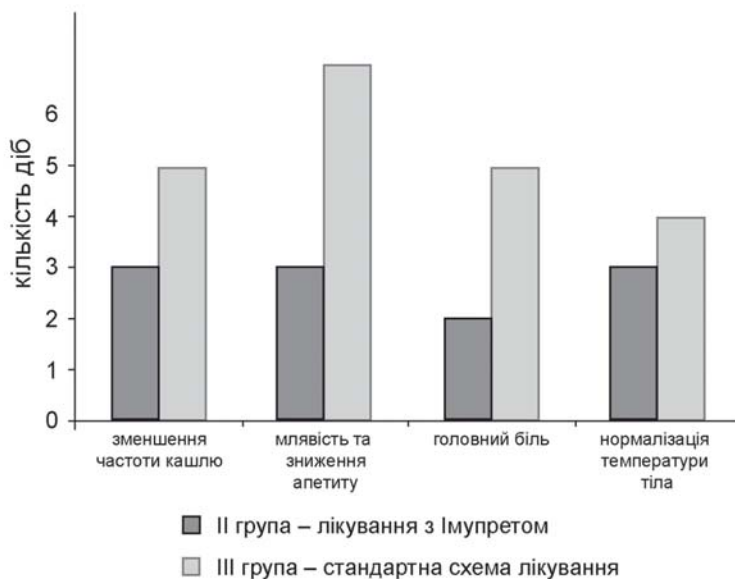


Рис. 3. Динаміка зникнення симптомів респіраторної інфекції у дітей обох груп

Висновки

На основі отриманих результатів дослідження і оцінці клінічного ефекту препарату «Імупрет», виробництва «Віоноріса» встановлено:

1. «Імупрет» має протизапальну дію, що дозволяє рекомендувати його для використання в гострий період інфекційного респіраторного захворювання;
2. «Імупрет» має достатній імуномодельючий ефект, що вказує на можливість його використання не тільки для лікування, але і з метою профілактики і реабілітації; імуномодельючий

ефект препарату є фізіологічним, що дозволяє проводити імунокорекцію без спеціального моніторингу імунологічних показників;

3. «Імупрет» не викликає побічних реакцій; сумісний з антибактеріальними, антигістамінними, антиоксидантними, вітамінними препаратами.

Таким чином, у дітей із хронічною інфекційною патологією верхніх відділів респіраторного тракту, які хворіють ГРЗ більше 6-ти разів на рік, в програмі боротьби як з гострим так і з хронічним запаленням ефективним і перспективним є застосування рослинного препарату «Імупрет» з метою санації, імунокорекції і зменшення запалення.

Література

1. Овчаренко Л. С. Клініко-метаболическі особливості у дітей з аномаліями конституції, хворих на гостру бронхолегеневу патологію у взаємозв'язку з вітамінною забезпеченістю: Автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.10 / Харківський держ. мед. університет. – Харків, 1996. – 47 с.
2. Майданник В. Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. – К.: «Аспект-Поліграф», 2003. – 177 с.
3. Солдатов И. Б. Лекции по оториноларингологии: Учеб. пособие.-М.: Медицина, 1994. – 288 с.
4. Заболотный Д. И., Мельников О. Ф. Теоретические аспекты генеза и терапии хронического тонзиллита. – К.: Здоров'я, 1999. – 144 с.

НОВЫЙ ПОДХОД К ИММУНОКОРРЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Овчаренко Л. С., Вертегел А. О., Андриенко Т. Г., Медведев В. П., Редько И. И., Жихарева Н. В., Самохин И. В., Шамрай И. В.

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Установлены особенности клинической характеристики и состояния иммунитета у детей с хронической инфекционной патологией верхних отделов респираторного тракта, которые болеют ОРВИ более 4-х раз в год. Доказана эффективность и перспективность применения растительного препарата «Імупрет» в программе борьбы как с острым так и хроническим воспалением с целью санации, иммунокоррекции и уменьшения воспаления.

Ключевые слова: дети, иммунитет, тонзиллит, лечение, профилактика.

THE NEW APPROACH TO IMMUNOCORRECTION IN CHILDREN

Ovcharenko L. S., Vertegel A. A., Andrienko T. G., Medvedev V. P., Redko I. I., Zhihareva N. V., Samohin I. V., Shamray I. V.

The features of clinical description and state of immunity in children with chronic infectious pathology of high departments of respiratory tract, which are ill acute virus infection more 4th times per a year was set. The efficiency and perspective of application of the plant preparation «Імупрет» is proved in the program of fight as with acute so chronic inflammation with the purpose of sanitation, immunocorrection and reductions of inflammation.

Keywords: children, immunity, tonsillitis, treatment, prophylaxis.