на правах рукописи

Рябинова Екатерина Львовна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ КОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМЫ

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология
14.01.03 – болезни уха, горла и носа

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2010

Работа выполнена в ГОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава

Научные руководители:
доктор биологических наук, профессор Козлов Леонид Васильевич,
доктор медицинских наук, профессор Карпова Елена Петровна

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор Всеволод Андреевич Ляшенко,
доктор медицинских наук, профессор Валерий Михайлович Свистушкин.

Ведущая организация: ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России.

Защита состоится «23» декабря 2010 г. в 10ч. часов на заседании диссертационного совета Д 208.046.02 ФГУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского по адресу: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.

Автореферат разослан «____» _____ 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета к.м.н. Л.И. Новикова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хроническим тонзиллитом страдает от 4% до 26,4% детского населения России, и показатель заболеваемости неуклонно растёт (Богомильский М.Р., 2007). Небным миндалинам отводится важная роль в системе иммунологической защиты организма в качестве регионального центра мукозального иммунитета (Быкова В.П., 2003, Ляшенко В.А., 2003). Этим обусловлена важность органосохраняющего лечения хронического тонзиллита в детской практике (Барышевская Л.А. с соавт. 2003; Шеврыгин Б.В., Карпова Е.П., 2003; Brandzaeg P., 2005). Для диагностики хронического тонзиллита и решения вопросов лечебной тактики можно использовать некоторые иммунологические тесты (Заболотный Д.И., 2005.). Для объективной оценки состояния иммунитета, фазы воспалительного процесса и рационального лечения могут служить показатели активности комплемента крови и слюны.

Большинство методов консервативного лечения основано на применении антибиотиков, которые нередко вызывают устойчивость микроорганизмов, угнетение различных звеньев иммунитета, приводят к возникновению нежелательных побочных реакций (аллергические проявления, дисбактериоз и т.д.). Хронизация воспалительного процесса в тканях лимфоглоточного кольца может приводить к развитию тяжёлых осложнений, на фоне снижения функциональной активности местного и системного иммунитета. В этой связи иммунокорригирующая терапия признаётся необходимым компонентом лечения тонзиллярной патологии (Быкова В.П., Елагина И.Е., 2004; Карпова Е.П., 2007). Следовательно, современные методы лечения хронического тонзиллита должны быть направлены на нормализацию общего иммунологического статуса организма, восстановление дренажной функции лакун миндалин, гипосенсибилизацию, уменьшение выраженности явлений местного воспаления (Черныш А.В., Гофман В.Р., 1995; Дмитриева И.А., 2007; Карпова Е.П., 2009; Anderson J., 1994).

В терапии используются растительные соединения, являющиеся продуктами метаболизма живой природы, которые более естественно включаются в биохимические процессы организма человека, не вызывают токсических реакций и отличаются щадящим действием. Благоприятные результаты фитотерапии отмечены многими

авторами (Маккаев Х.М., 2002; Мануйлов Б.М., 2004; Ролик И.С., 2006; Богомильский М.Р., 2007; Усеня Л.И., 2007; Карпова Е.П., 2009; Иванов В.С., 2010). Однако клиническое решение должно базироваться на строго доказательных научных фактах. В этой связи представляется целесообразным и перспективным, при данной патологии, изучение лечебного эффекта растительных препаратов на основании сопоставления клинико-иммунологических показателей в динамике их применения.

Цель исследования

Целью исследования является повышение эффективности лечения детей с хроническим тонзиллитом компенсированной формы (ХТКФ) на основании изучения клинико-иммунологических показателей и коррекции их нарушений.

Задачи исследования

1. Изучить диагностическую ценность исследования системы комплемента крови и слюны у детей с хроническим тонзиллитом для объективной оценки состояния иммунитета, выяснения фазы воспалительного процесса и выбора рациональной тактики лечения.

2. Определить информативно-прогностическую значимость активности лизоцима слюны, уровней иммуноглобулинов классов G, M, A слюны и сыворотки крови, системы комплемента крови и слюны как критериев диагностики ХТКФ у детей.

3. Исследовать характер микрофлоры миндалин в динамике лечения и влияние микрофлоры на биохимические процессы. Проанализировать взаимосвязь биохимических и микробиологических исследований микрофлоры миндалин у детей с ХТКФ.

4. Разработать этапный восстановительный комплекс лечебно-профилакти-ческих мероприятий у детей с ХТКФ и оценить его эффективность на основании изучения в динамике клинико-иммунологических и микробиологических показателей и их сопоставления в сравнительном аспекте со стандартной терапией.

Научная новизна

Доказана диагностическая ценность динамических исследований функциональной активности компонентов комплемента крови, слюны, а также других

иммунологических показателей (активность лизоцима, уровень иммуноглобулинов классов G, M, sA слюны) у детей с ХТКФ для определения стадии, фазы воспалительного процесса, тактики и эффективности лечебного воздействия.

Выявлена диагностическая ценность комплексного исследования микрофлоры ротоглотки с определением уровня метаболической активности летучих жирных кислот (ЛЖК) для определения формы заболевания, тактики и эффективности лечения ХТКФ у детей.

Разработан и научно обоснован комплекс диагностических и лечебных мероприятий при ХТКФ, который представлен в виде лечебно-диагностического алгоритма, учитывает не только местные проявления заболевания, но и состояние иммунной системы, и позволяет провести комплексную оценку микробиологических показателей с определением уровня метаболической активности ЛЖК в слюне.

Впервые доказана высокая клинико-иммунологическая эффективность этапного восстановительного комплекса лечебных мероприятий у детей с ХТКФ с использованием фитопрепарата «Тонзинал», подтверждённая в катамнезе.

Практическая значимость результатов исследования

Практическому здравоохранению предложены дополнительные критерии в оценке состояния иммунной системы у детей с ХТКФ, позволяющие выявить иммунологические нарушения, форму заболевания, стадию и фазу воспалительного процесса, выбрать оптимальную тактику лечения, оценить адекватность проводимой терапии, спрогнозировать течение болезни.

Разработан и научно обоснован лечебно-диагностический алгоритм на уровне целостного организма и местных проявлений заболевания, с оценкой показателей иммунного статуса.

Предложено использование ускоренного информативного метода определения метаболической активности анаэробной микрофлоры ротоглотки по содержанию (уровни и спектры) ЛЖК в слюне, дополняющего микробиологическое исследование, для первичной диагностики хронического тонзиллита у детей.

Полученные результаты могут служить дальнейшему развитию теоретических разработок по диагностике состояния иммунной системы при очаговой инфекции в глотке у детей, при хроническом воспалительном процессе, и лечению хронического

тонзиллита.

Внедрение результатов в практику

Методика лечения хронического тонзиллита компенсированной формы внедрена в практику работы детских поликлиник № 47 и № 89 ЗАО Департамента Здравоохранения г. Москвы.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции кафедры оториноларингологии педиатрического факультета, кафедры иммунологии, кафедры клинической аллергологии Государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) Росздрава (28.09.2010).

Основные положения диссертации доложены на заседании Секции Ученого Совета ФГУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии (МНИИЭМ) им. Г.Н. Габричевского» «Общая и прикладная иммунология» (20.10.2010), на IV Всероссийском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2005) и на конференции РМАПО «Успехи теоретической и клинической медицины» (Москва, 2003).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Положения, выносимые на защиту

1. Исследование системы комплемента крови и слюны у детей с ХТКФ позволяет выявить фазу воспаления, объективно оценить состояние иммунной системы и выбрать оптимальную тактику лечения.

2. Тенденция к снижению функциональной активности комплемента крови у детей в совокупности с клинической картиной хронического тонзиллита является

дополнительным критерием при постановке диагноза.

3. Динамические клинико-иммунологические и микробиологические исследования подтверждают положительные сдвиги при использовании в лечении ХТКФ у детей разработанного этапного восстановительного комплекса с включением фитопрепарата «Тонзинал».

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 137 страницах и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 281 работу, из них отечественных авторов – 152, иностранных – 129. Работа иллюстрирована 41 таблицей и 39 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящие исследования проведены на базах ФГУН МНИИЭМ им Г.Н. Габричевского, кафедры детской оториноларингологии ГОУ ДПО РМАПО и детской городской поликлиники №47 ЗАО г. Москвы.

Проведено обследование и лечение 140 детей с ХТКФ в возрасте от 5 до 15 лет, 79 (56,4%) мальчиков и 61 (43,6%) девочки, в возрастных группах 5-7 и 8-15 лет.

Для изучения клинической картины ХТКФ использован системный подход в виде лечебно-диагностического алгоритма: анамнестического, клинического, иммунологического, лабораторного, катамнестического и статистического.

На анамнестическом этапе из 140 человек у 120 (85,7%) детей выявлена высокая частота анте- и перинатальной патологии (патологии беременности и родов, гипотония, анемия), у 98 (70%) детей – различные инфекционные заболевания (ветряная оспа, краснуха, корь, скарлатина, сочетанная патология). Отягощённый аллергоанамнез выявлен у 10 (7,1%) детей.

Длительность заболевания хроническим тонзиллитом у 114 (81,5%) детей была от 2 до 5-6 лет, и лишь у 26 (18,5%) она составляла не более одного года. Обострения от 2 до 6 раз в год отмечены у 95 (68%) детей, и лишь у 45 (32%) – 1 раз в г од.

Частые (более 6 раз в год) острые респираторные инфекции (ОРИ) отмечались у 56 (40%) детей.

Группу исключения составили дети с хроническим тонзиллитом в фазе обострения или с признаками декомпенсации, аллергией дыхательных путей и тяжелыми соматическими заболеваниями.

На этапе клинических исследований проведён анализ субъективных и объективных данных с использованием визуально-аналоговой шкалы по 3-балльной системе, где за 0 баллов принимали отсутствие признака, а за 3 балла – его максимальное проявление.

Иммунологические и микробиологические исследования биологических жидкостей (слюны, крови) проведены в группе молекулярной иммунологии (руководитель группы – проф. Козлов Л.В), в лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета (зав. лаб. – проф. Бляхер М.С.) и в лаборатории молекулярной микроэкологии (зав. лаб. – к.б.н. Кондракова О.А) на базе ФГУН МНИИЭМ им Г.Н. Габричевского.

В образцах слюны концентрацию иммуноглобулинов 3-х изотипов: IgG, IgM, sIgA определяли с помощью сэндвич-иммуноферментного анализа с помощью тест-системы, разработанной в группе молекулярной иммунологии (рук. – проф. Козлов Л.В); содержание лизоцима – турбодиметрическим способом с использованием фотоэлектрического фотометра КФК-3; активность компонента С3 системы комплемента в слюне – методом, разработанным в группе молекулярной иммунологии (рук. – проф. Козлов Л.В).

В сыворотке крови определяли содержание иммуноглобулинов классов G, M, A по методу Манчини; функциональную активность компонентов системы комплемента – с использованием микрогемолитического метода.

Исследования микрофлоры миндалин проведены по стандартной методике, а метаболической активности микрофлоры – ускоренным методом с использованием газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) путём определения уровней и спектров летучих жирных кислот (ЛЖК) – метаболитов анаэробной микрофлоры.

Результаты исследований подверглись обработке с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с помощью компьютерной программы «Statgraphics Plus 5.0» и «Excel 5.0».

Результаты исследований и их обсуждение

Исследования проводили до начала, в ходе и после лечения, на 10-е сутки, через 1 месяц, через 6 месяцев и через 1,5 года. Клинические ***субъективные и объективные*** признаки, выявленные на первые сутки, представлены в табл. 1 и 2.

Табл. 1. Выраженность ***субъективных*** данных у детей с ХТКФ (n=140) до начала лечения

Жалобы	Средний балл	Число детей (%)
боль в горле	1,11±0,17	38 (27%)
субфебрилитет	0,6±0,27	25 (18%)
повыш. утомляемость	2,02±0,26	93 (66%)

Наиболее выраженной жалобой была повышенная утомляемость, менее выраженными – боль в горле и субфебрильная температура. Из ***объективных*** признаков хронического тонзиллита на основании визуально-аналоговой шкалы максимально выражен был признак Гизе (2,5 ± 0,31 балла), другие признаки были выражены в пределах 1,5-1,9 баллов.

Табл. 2. Выраженность ***объективных*** признаков у детей с ХТКФ (n=140) до начала лечения

Признаки	средний балл	Число детей (%)
гиперемия н. м.	1,5±0,21	70 (50%)
пр. Гизе	2,55±0,31	110 (79%)
пр. Зака	1,65±0,35	70 (50%)
пр. Преображенского	1,59±0,26	70 (50%)
инъецированность дужек н. м.	1,92±0,27	80 (57%)
лимфаденит	1,8±0,3	87 (62%)
патологическое содержимое	1,9±0,4	85 (61%)
гипертрофия н. м.	1,5±0,4	60 (43%)

Исследование ***состояния иммунной системы*** показало наличие отклонений в активности лизоцима слюны, в иммуноглобулиновом составе слюны и сыворотки крови, снижение активности комплемента. Комплексное ***микробиологическое исследование*** показало наличие патогенной микрофлоры в ротоглотке и снижение метаболической активности нормофлоры у детей старшей возрастной группы.

Таким образом, использование комплексного диагностического алгоритма позволило выявить сложную картину патологических процессов, затрагивающих не только небные миндалины как основной участок поражения, но и весь организм в целом, включая иммунную систему. Это обусловило необходимость разработки этапного восстановительного комплекса для лечения ХТКФ с целью нормализации баланса иммунной системы в организме.

С соблюдением принципа рандомизации все дети были распределены в две группы: контрольную и основную.

Детям контрольной группы (40 детей) проводили промывание лакун миндалин 0,01% раствором «Мирамистина» 1 раз в день, полоскание горла этим раствором в домашних условиях – 3-4 раза в день. Указанное лечение сочеталось с ультразвуковым воздействием на область проекции нёбных миндалин по 3-4 минуты. Курс лечения – 10 дней.

Детям основной группы (100 детей) проводили промывание лакун миндалин раствором препарата природного происхождения «Тонзинал» и полоскание горла этим раствором в домашних условиях 3-4 раза в день. Указанное лечение сочеталось с ультразвуковым воздействием на область проекции нёбных миндалин по 3-4 минуты. Курс лечения – 10дней.

Проведено от 2 до 4 курсов лечения с интервалом в 6 месяцев.

«Тонзинал» - отечественный комбинированный препарат, состоящий из сухих водорастворимых лиофилизированных экстрактов лекарственных растений (зверобоя, календулы, тысячелистника, солодки, шиповника), морской соли, поливинилпирролидона, витамина С и ароматического масла эвкалипта. Препарат обладает противоотёчным, противовоспалительным, сорбционным и бактерицидным действием (Воропаева Е.А, 2004; Зиброва Н.В., 2005; Некрасова М.В., 2007; Иванов В.С., Мануйлов Б.М., Иванова Е.В., Горбатова Е.А., 2010).

Оценку клинической эффективности проводили в ходе лечения, на 10-е сутки, через 1 месяц, 6 месяцев и 1,5 года. Иммунологические исследования проводили на 1-е и 10-е сутки, микробиологические – на 1-е, 10-е сутки и через 1 месяц от начала лечения.

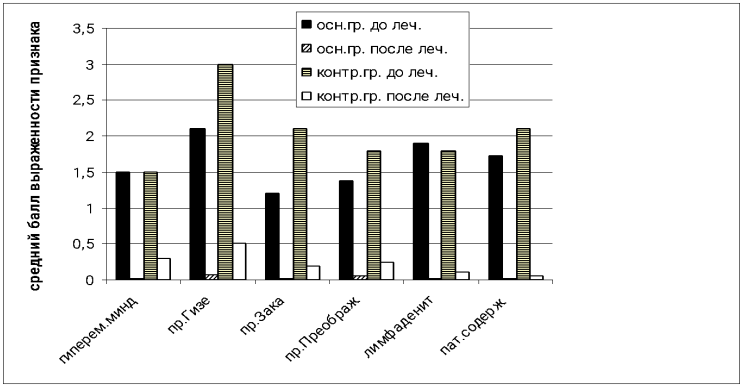
На 10 сутки от начала лечения выявлены следующие клинические и лабораторные показатели.

Субъективно. Боль и субфебрильная температура тела исчезли у всех детей. Утомляемость в основной группе выявлена у 5 (5%) детей (средний балл выраженности – 0,3), в контрольной – у 18 (45%) детей (0,9 балла).

Лёгкую форму ОРИ в основной группе имели 2 (2%) детей, в контрольной – 3 (7%).

Объективные данные. Анализ динамики объективных признаков заболевания выявил статистически значимое улучшение показателей в обеих группах: выраженность признаков хронического воспаления нёбных миндалин достоверно понизилась как в основной группе ($p<0,01$), так и в контрольной ($p<0,01$; $p<0,05$) (данные см. на рис. 1 и в табл. 7 и 8).

Рис. 1. Выраженность признаков хронического тонзиллита до и после курса лечения



Динамика показателей местного и общего иммунитета у детей с ХТКФ.

Для определения состояния местного иммунитета производили исследование

активности лизоцима слюны у 21 ребёнка основной группы и 10 детей контрольной группы до и после лечения.

При анализе данных изменений активности лизоцима слюны выявлено, что до лечения у большинства пациентов этот параметр находится в пределах нормы (13 (42%) детей) или был снижен (11 (36%) детей). В основной группе детей с пониженными и нормальными показателями было 17 (81%), в контрольной – 8 (80%).

Приведенные данные показывают, что на 10-е сутки от начала лечения у детей основной группы с исходно сниженными или нормальными показателями активность лизоцима слюны достоверно повышается. В контрольной группе значимого повышения этого параметра выявлено не было.

Изменения показателей активности лизоцима слюны у детей с пониженными и нормальными показателями в ходе терапии в двух группах, выраженные в процентах к исходному уровню представлены в табл. 3.

Табл. 3. Изменение активности лизоцима после лечения детей с исходно сниженными или нормальными показателями

	Основная группа(n=17)			Контрольная группа (n=8)		
	до	после	% к исх.	до	после	% к исх.
Активность лизоцима	34,6 ±15,8	61,7* ±23,1	270 ** ±145	54,1 ±25,9	54,4 ±30,7	99 ±14
	норма 30-120 ед/мл					

*- отличие от исходного уровня значимо при p<0,05.
**- отличие от контрольной группы значимо при p<0,05.

Также для определения активности местного иммунитета до и после проведённого курса лечения 18 пациентам основной группы и 10 пациентам контрольной группы производили двукратное исследование иммуноглобулинов слюны (IgG, IgM, sIgA). Данные, полученные до начала лечения, представлены в табл. 4.

Табл. 4. Содержание иммуноглобулинов в слюне детей с ХТКФ до лечения

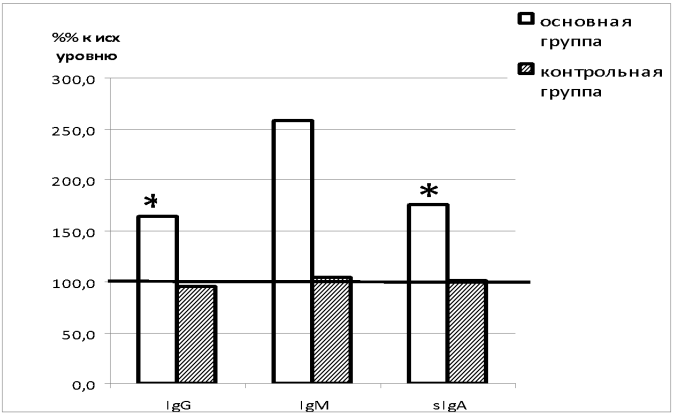
	IgG (мкг/мл)	IgM (мкг/мл)	sIgA (мкг/мл)
Основная группа (n=18)	37,7 ±21,4	46,1 ±53,6	187 ±50

Контрольная группа (n=10)	17,0 ±4,8	20,0 ±12,5	226 ±71
норма	7-20 мкг/мл	2-21 мкг/мл	70-300 мкг/мл

Согласно приведённым данным, средняя концентрация IgG и IgM у детей с ХТКФ несколько выше нормы, однако из 18 пациентов основной группы исходно повышенную концентрацию IgG имели лишь 8 (44%) детей, а IgM – 5 (30%). После лечения в основной группе уровень этих иммуноглобулинов увеличился и у оставшихся детей, как и концентрация sIgA. В контрольной группе уровни иммуноглобулинов слюны значимо не изменялись. Это видно при выражении произшедших изменений в процентах к исходному уровню показателей (рис. 2).

В основной группе средний процент изменений к исходному уровню составляет: по IgG – 163 %, по IgM – 257 %, по sIgA – 175%; в контрольной группе: по IgG – 94%, по IgM -103%, по sIgA – 100%.

Рис. 2 Изменение иммуноглобулинового состава слюны в результате лечения детей с ХТКФ в двух группах (в % к исходному уровню)



*- значимое отличие от исходного уровня при $p<0,05$

Поскольку повышение уровня IgG и sIgA слюны наблюдалось после лечения пациентов основной группы, и сопровождалось улучшением клинических показателей, есть основания полагать, что это составляло основу более устойчивого клинического эффекта в основной группе, по сравнению с контрольной.

При определении активности общего иммунитета, при исследовании содержания сывороточных **иммуноглобулинов классов G, M, A** в обеих группах в результате лечения на 10-е сутки не произошло статистически достоверных изменений их концентраций. Однако в основной группе наблюдается тенденция к повышению их уровня (табл. 5).

Табл. 5. Среднее содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови детей с ХТКФ до и после лечения

	IgG (МЕ/мл)			IgM (МЕ/мл)			sIgA (МЕ/мл)		
	до	после	% к исх.	до	после	% к исх.	до	после	% к исх.
Основная группа (n=18)	125 ±13	134 ±15	111 ±14	98 ±18	108 ±22	114 ±16	110 ±22	119 ±29	111 ±95
Контрольная группа (n=10)	115 ±37	112 ±35	98 ±1	100 ±41	99 ±43	98 ±3	116 ±43	116 ±43	100 ±5
норма	72-172 МЕ/мл			80-319 МЕ/мл			63-172 МЕ/мл		

В ходе работы было проведено исследование функциональной активности компонентов комплемента крови у 20 детей (12 основной и 8 контрольной групп) с ХТКФ в стадии ремиссии до и после лечения, а также у 10 детей в острой фазе заболевания.

Как показано на рис. 3, у значительной части детей с ХТКФ в стадии ремиссии до курса терапии активность компонентов комплемента была понижена по сравнению с нормальными значениями.

Рис. 3. Доля пациентов (в %), имеющих до лечения пониженную функциональную активность компонентов комплемента и CH50



Кроме показателей уровней активности отдельных компонентов комплемента, большое значение имеет соотношение этих показателей. Индивидуальные особенности организма, а также патологическое воздействие на больного приводят к одновременному понижению или повышению всех компонентов комплемента. Поэтому для более точной характеристики изменений следует сравнивать активность компонентов комплемента относительно друг друга, что создает профиль комплементограммы для той или иной нозологии.

Нами установлено, что для пациентов в острой фазе заболевания ХТКФ характерно повышение отношения С1/С1q и отношения СН50/С2 (табл. 6).

Таким образом, оценка активности системы комплемента была полезна для объективизации фазы заболевания.

Табл. 6. Отношение активности компонентов комплемента С1/С1q, а также компонентов СН50/С2 у пациентов в острой фазе и в фазе ремиссии ХТКФ

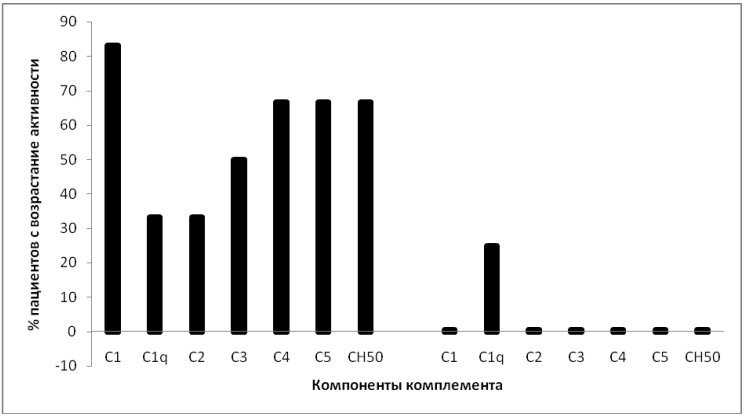
Фаза заболевания	**С1/С1q**	**СН50/С2**
Острая фаза (n=10)	1,41* ±0,13	1,21 ±0,15
Фаза ремиссии (n=20)	1,07 ±0,13	1,06 ±0,6

*- отличие между острой фазой и фазой ремиссии значимо при p=0,0004

После лечения пациентов в стадии ремиссии заболевания в основной группе повышение активности системы комплемента до нормы происходило у большинства детей. Так, повышение активности компонента С1 отмечено у 10 (83%) детей, С1q – у 4 (33%), С2 – у 4 (33%), С3 – у 6 (50%), С4 – у 8 (67%), С5 – у 8 (67%), СН50 – у 8 (67%). В контрольной группе было отмечено повышение активности только показателя С1q и лишь у 2 (25%) детей. Таким образом, есть основания полагать, что увеличение активности системы комплемента обусловлено иммунокорригирующим действием

препарата «Тонзинал». При лечении детей контрольной группы значимого влияния на систему комплемента крови выявлено не было (рис. 4).

Рис. 4. Доля пациентов с возрастанием активности компонентов комплемента и CH50 в результате лечения в основной группе (n=12, левая часть диаграммы) и в контрольной группе (n=8, правая часть) (в %)



В ходе поиска новых информативных, неинвазивных методов иммунолгиеских исследований 12 детям произведено исследование **активности системы комплемента слюны по компоненту С3**, поскольку в слюне этого компонента больше всего, и его активность может характеризовать состояние комплемента в целом. В связи с тем, что нормы активности системы комплемента в слюне еще не выработаны, мы оценивали эффект терапии по активности С3 в процентах к исходному уровню активности данного компонента у пациента. В среднем в основной группе активность С3 после лечения составляла 146% от исходного уровня, а в контрольной – 91% (различие значимо при p=0,04).

Таким образом, исследование системы комплемента в слюне перспективно для иммунологического обследования при ХТКФ как информативный неинвазивный метод.

Показатели микробной флоры и метаболической активности

На 1-е сутки преимущественной микрофлорой миндалин при ХТКФ у 78 (55,8%)

пациентов была стрептококково-стафилококковая, у остальных 43 (30,8%) выявлялась другая микрофлора [Candida – у 23 (16,7%), Moraxella cataralis – у 14 (10%), Mycoplasma pneumoniae – у 6 (4,1%)], либо патогенной микрофлоры не обнаруживалось (у 19 (13,4%)).

На 10-е сутки после лечения в основной группе (100 детей) 97% посевов из лакун миндалин не выявило патогенной микрофлоры. Достигнутое улучшение микробиологических показателей сохранялось и через месяц после окончания курса лечения. В контрольной группе (40детей) после курса лечения частота выявления патогенной микрофлоры также снижалась. Однако положительный эффект был непродолжительным: через 1 месяц после проведенного курса лечения патогенная микрофлора вновь выявлялась у 50% пациентов.

На 1-е и 10-е сутки проведено определение **содержания ЛЖК в слюне** у части пациентов основной группы с ХТКФ (n=20). Выявлено снижение средних значений пропионовой, масляной, а также изо-кислот по сравнению с возрастной нормой у детей 8-15 лет. В соответствии с данными Кондраковой О.А. с соавторами, это может служить дополнительным критерием хронизации воспалительного процесса в глотке, так как низкий уровень ЛЖК свидетельствует об угнетении анаэробной микрофлоры и коррелирует с хроническими микроэкологическими и функциональными нарушениями. В то же время, при обследовании детей 5-7 лет средние показатели уровня ЛЖК были значительно повышенными. Это указывает на длительное течение воспалительного процесса в глотке, так как повышенный уровень пропионовой и масляной кислот, а также изо-форм характеризует наличие гиперколонизации анаэробной микрофлорой (бактероиды, пептострептококки и др.), однако указывает на отсутствие хронизации рецидивирующего процесса.

После лечения отмечена положительная тенденция повышения уровней пропионовой, масляной, изовалериановой кислот у детей 8-15 лет. В группе детей 5-7 лет отмечена тенденция к снижению завышенного уровня этих кислот, однако показатели их уровня активности превышают возрастные нормы и незначительно отличаются от первоначальных. Это можно объяснить сохранением метаболитов микроорганизмов и после их исчезновения, подтверждённого микробиологическими исследованиями.

Таким образом, в дополнение к стандартным микробиологическим исследованиям ускоренное, неинвазивное определение содержания ЛЖК в слюне

позволяет выявить характер микрофлоры, изменения микробного баланса в глотке и тенденцию развития заболевания.

Сопоставляя клинико-иммунологические и микробиологические показатели у детей основной и контрольной групп после проведенного лечения, можно констатировать достаточно высокую и достоверную эффективность предложенного этапного восстановительного комплекса с включением в него фитопрепарата «Тонзинал», подтвержденную положительными сдвигами субъективно-объективных признаков заболевания, показателями местного и общего имунного статуса, а также динамикой биоценоза миндалин и результатами биохимических исследований микрофлоры миндалин.

На катамнестическом этапе проведено сравнительное клиническое обследование детей двух групп.

Через месяц от начала лечения ***субъективно*** у детей основной группы отсутствовали жалобы на периодическую боль в горле и субфебрильную температуру, умеренная утомляемость сохранялась у 5 (5%) детей (степень выраженности – 2 балла), различия показателей с изначальными достоверны по всем данным ($p<0,01$); в контрольной группе – боль в горле по утрам выявлена у 2 (5%) детей (2 балла, $p<0,01$), утомляемость – у 20 (50%) детей (2 балла), отличия перечисленных показателей от исходного состояния не значимы (см. рис. 5).

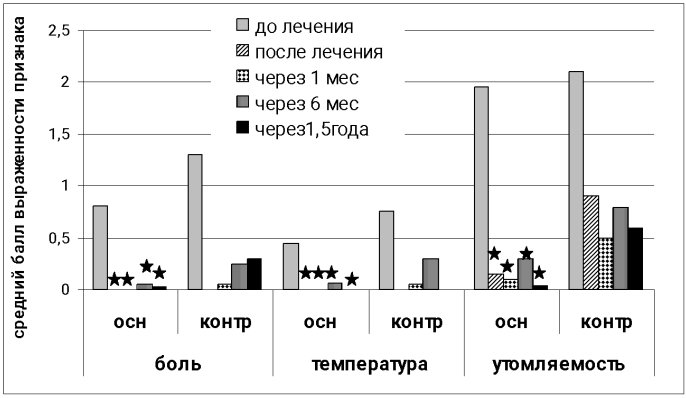
ОРИ в основной группе перенесли 20 (20%) детей, в контрольной – 16 (40%).

Объективные данные. В основной группе через месяц выраженность признаков заболевания оставалась низкой по сравнению с исходным состоянием ($p<0,01$) (см. табл. 7), в контрольной группе она повысилась, но была значимо меньше, чем до лечения (по признакам Гизе и Преображенского, по инъецированности дужек нёбных миндалин и патологическому содержимому ($p<0,05$, см. табл. 8)).

Через 6 месяцев в основной группе ***субъективно*** число жалоб повышалось, однако различия показателей по сравнению с изначальными были достоверны. Жалобы на периодическую боль в горле выявлены у 5 (5%) детей (1балл, $p<0,01$), субфебрильная температура – у 2 (2%) детей (3 балла, $p<0,01$), а повышенная утомляемость имела место у 10 (10%) детей (3 балла, $p<0,01$). В контрольной группе число жалоб повысилось, различия показателей по сравнению с первоначальными незначимы. Боль в горле отмечена у 10 (25%) детей (2 балла), субфебрилитет – у 8 (20%) детей (3 балла),

повышенная утомляемость – у 22 (55%) детей (3 балла) (см. рис. 5).

Рис. 5. Выраженность ***жалоб*** среди детей двух групп в период наблюдения (в баллах)



*- отличие от исходного состояния значимо при $p<0,01$

ОРИ в основной группе перенесли 23 (23%) ребёнка, в контрольной – 20 (50%) детей.

Объективные данные. В основной группе через 6 месяцев средний балл выраженности признаков повысился, хотя был ниже первоначального уровня ($p<0,01$) (см. табл. 7). В контрольной группе выраженность признаков увеличилась, отличия от первоначального уровня по всем признакам были незначимы (см. табл. 8).

Через 1,5 года в основной группе ***субъективно*** не отмечено жалоб на повышение температуры, боль в горле имела место у 1 (1%) пациента (3 балла, $p<0,01$), повышенная утомляемость – у 4 (4%) детей (1 балл, $p<0,05$); статистическая достоверность отличий от первоначального состояния указана для каждого признака в скобках. В контрольной группе температура не повышалась, выраженная боль в горле имела место у 8 (20 %) детей (3 балла), повышенная утомляемость была выражена у 18

(45%) детей (3 балла) (см. рис. 5).

ОРИ в основной группе перенесли 15 (15%) детей, в контрольной – 14 (35%).

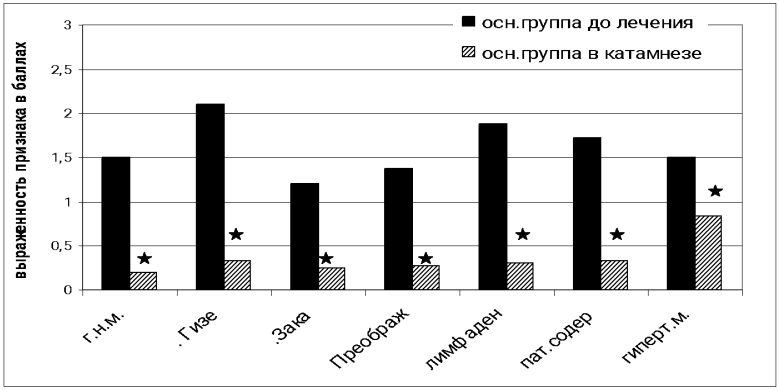
Объективные данные. В основной группе через 1,5 года после 4 курсов лечения средний балл оставался низким ($p<0,01$) по всем признакам (см. рис. 6 и табл. 7).

Табл. 7. Выраженность фарингоскопических показателей в различные сроки лечения детей основной группы (n; %)

Признаки ХТ	**До лечения**	**После курса лечения**		**Через 1 месяц**	**Через 6 месяцев**	**Через 1,5 года**
	n=%	**n=%**		**n=%**	**n=%**	**n=%**
гиперемия нёб. минд.	50	4*		5*	25*	10*
признак Гизе	70	10*		12*	30*	14*
инъециров. нёб. минд.	38	0*		2*	16*	7*
инъецир. дужек н. м.	48	17*		18*	26*	9*
признак Зака	42	0*		2*	22*	8*
признак Преображенского	46	7*		8*	20*	9*
патол. содерж., налёт	57	2*		3*	25*	11*
регион. лимфаденит	63	4*		4*	25*	12*
гипертрофия нёбных миндалин	50	28*		28*	30*	28*

*- значимое отличие от состояния до лечения при $p<0,01$.

Рис. 6. Выраженность объективных признаков заболевания в основной группе до лечения и через 1,5 года (в баллах)



*- отличия от исходных показателей значимы ($p<0,05$)

В <u>контрольной</u> группе через 1,5 года после 4 курсов лечения процент фарингоскопических признаков понизился по сравнению с предыдущими результатами, однако отличия от исходных показателей были незначимы (см. рис.7 и табл.8), кроме признака Гизе ($p<0,05$).

Рис. 7. Выраженность объективных признаков в <u>контрольной</u> группе до лечения и через 1,5 года (в баллах)

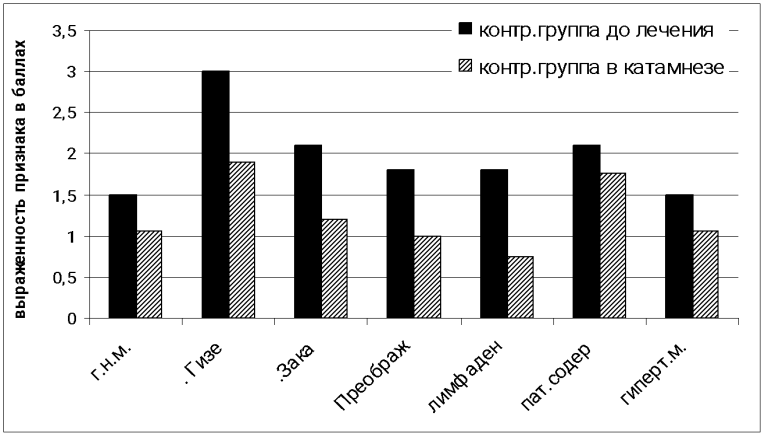


Табл. 8. Выраженность фарингоскопических признаков в различные сроки лечения детей контрольной группы (n; %)

Признаки ХТ	До лечения		После курса лечения		Через 1 месяц		Через 6 месяцев		Через 1,5 года	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
гиперем. нёб. минд.	10	50	4	20*	5	25	8	40	7	35

признак Гизе	20	100	8	40*	9	45*	17	85	14	70*
инъецир. нёб. минд	16	80	7	35*	11	55	9	45*	14	70
инъецир.дужек н.м.	16	80	10	50*	12	60	14	70	11	55
признак Зака	14	70	6	30*	8	40*	12	60	9	45
признак Преображенского	12	60	4	20*	5	25*	10	50	8	40
патол.содерж.налёт	14	70	2	10*	5	25*	11	55	8	40
регион.лимфаденит	20	100	4	20*	6	30*	9	45	7	35
гипертрофия нёбных минд	16	80	8	40	8	40	8	40	14	70

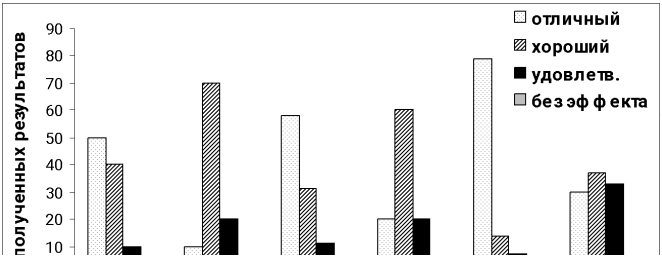
*- значимое отличие от состояния до лечения при $p<0,05$.

Результаты лечения считали отличными, если наступала полная ремиссия в течение всего срока наблюдения; хорошими – при неполном положительном эффекте с сохранением некоторых признаков заболевания; удовлетворительными – при незначительном положительном или нестабильном эффекте; без эффекта – при отсутствии положительных результатов лечения.

С увеличением числа курсов лечения отмечено повышение процента стойких положительных результатов (рис.8).

Установлено, что через полтора года, после повторных курсов терапии у 79 (79%) детей основной группы достигнута стойкая ремиссия – отличный результат; 14 (14%) детей имели выраженный положительный эффект – хороший результат; у 7 (7%) детей положительный эффект был нестойким – удовлетворительный результат. В контрольной группе у 12 (30%) детей достигнута стойкая ремиссия – отличный результат; 15 (37%) детей имели выраженный положительный эффект – хороший результат; 13 (33%) детей имели незначительный или нестабильный положительный эффект – удовлетворительный результат. Результат без эффекта не отмечен. Ни у одного ребёнка из двух групп процесс не вступил в стадию декомпенсации.

Рис. 8. Результаты курсов терапии в двух группах в период наблюдения



ВЫВОДЫ

1. Установлено, что функциональная активность системы комплемента крови у детей с ХТКФ является информативным прогностически значимым тестом в определении фазы воспалительного процесса, выбора рациональной тактики, оценки динамики и эффективности лечения.

2. Выявлена тенденция к снижению функциональной активности комплемента крови как показателя неспецифической резистентности у детей с ХТКФ, что в совокупности с клинической картиной может стать дополнительным критерием при постановке диагноза хронического тонзиллита.

3. Доказано, что для диагностики ХТКФ у детей имеют информационно-прогностическое значение активность лизоцима слюны, системы комплемента слюны и уровней иммуноглобулинов G, M , и секреторного А, изменения которых свидетельствуют о перестройке адаптационных процессов и требуют их коррекции.

4. Выявлено, что метод ускоренного определения метаболической активности анаэробной микрофлоры с определением уровней ЛЖК в слюне является важным дополнением к микробиологическому методу и позволяет определить длительность и обратимость воспалительного процесса микробной этиологии в миндалинах, оценить эффективность проводимого лечения.

5. Разработанный этапный восстановительный комплекс лечебно-профилак-тических мероприятий с включением в него фитопрепарата

«Тонзинал» является эффективным при лечении детей с ХТКФ по данным положительных сдвигов клинических и иммунологических показателей, позволяющий добиться выраженного стойкого клинического эффекта, подтвержденного в катамнезе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мануйлов Б.М., Рябинова Е.Л. Лечение хронического тонзиллита препаратом «Тонзинал» // Тез. научно-практ. конф. Алтайского гос. мед. университета. – Барнаул, 2002. – С. 45-46.

2. Керчев Б.И., Рябинова Е.Л., Козлов Л.В., Дьяков В.Л., Гузова В.А. Лечение

хронического тонзиллита препаратом «Тонзинал». Оценка эффективности // Успехи теоретической и клинической медицины. Рос. мед. академия последипломного образования – Москва, 2003. – Вып. 5. – С. 200.

3. Рябинова Е.Л. Лечение хронического тонзиллита препаратом растительного происхождения «Тонзинал» // Натуротерапия и гомеопатия, 2005. – № 1 (16). – С. 50.

4. Рябинова Е.Л.Терапевтическая тактика при хроническом тонзиллите у детей // Тез. IV Рос. Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» – Москва, 2005. – С. 214.

5. Рябинова Е.Л. Оценка монотерапии хронического тонзиллита препаратами растительного происхождения «Тонзинал» и «Хлорофилипт» в сравнении с «Мирамистином» // Натуротерапия и гомеопатия, 2006. – № 2 (9). – С. 55.

6. Карпова Е.П., Рябинова Е.Л., Козлов Л.В., Мишин А.А., Дьяков В.Л. Функциональная активность компонентов комплемента крови как диагностический критерий при хроническом тонзиллите у детей // Вестник оториноларингологии 2008. – № 5 приложение С. 242.

Список сокращений

ГЖХ – газожидкостная хроматография.

ЛЖК – летучие жирные кислоты.

М – среднее значение показателей.

ОРИ – острые респираторные инфекции.

СК – система комплемента.

СКК – система комплемента крови.

УЗ воздействие – ультразвуковое воздействие.

ХТ – хронический тонзиллит.

ХТКФ – хронический тонзиллит компенсированной формы.

σ – стандартное отклонение показателей