

О.Ф. Мельников, Д.И. Заболотный
В.В. Кищук, А.Ю. Бредун, О.Г. Рыльская

ИММУНОЛОГИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО
ТОНЗИЛЛИТА

Киев – Логос – 2017

УДК 616.322-002-07-08-092(02)
I-55

*Посвящается юбилею
академика Дмитрия Ильича Заболотного*

Мельников О.Ф.
I-55 Иммунология хронического тонзиллита. Монография / О.Ф. Мельников, Д.И. Заболотный, В.В. Кищук и др. – К.: Логос, 2017. – 192 с.
ISBN 978-617-7442-91-1.

В монографии обобщены и представлены данные собственных исследований авторов по вопросам диагностики, классификации, лечения больных хроническим тонзиллитом, современные взгляды на патогенез тонзиллита и физиологическую роль миндалин в организме.

Книга предназначена для научных работников, врачей различных специальностей, прежде всего отоларингологов и клинических иммунологов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

УДК 616.322-002-07-08-092(02)

У монографії узагальнено і представлено дані власних досліджень авторів з питань діагностики, класифікації, лікування хворих на хронічний тонзиліт, сучасні погляди на патогенез тонзиліту і фізіологічну роль мигдалин в організмі.

Книга розрахована на наукових працівників, лікарів різних спеціальностей, перш за все отоларингологів і клінічних імунологів, аспірантів і студентів медичних вишів.

Підп. до друку 20.12.2017. Формат 60×84^{1/16}. Папір. офс. Гарнітура «Таймс». Друк. офс.
Ум. друк. арк. 11,2. Обл.-вид. арк. 12,4. Наклад 500 прим. Зам. 835.

ТОВ-Видавництво «ЛОГОС».

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серія ДК № 201 від 27.09.2000 р.
01030, Київ-30, вул. Богдана Хмельницького, 10, тел. 235-60-03

ISBN 978-617-7442-91-1

© Мельников О.Ф., Заболотный Д.И.,
Кищук В.В., Бредун А.Ю., Рыльская О.Г., 2017

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| Введение | 4 |
| Глава 1. НЕБНЫЕ МИНДАЛИНЫ – СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА..... | 8 |
| Глава 2. СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ | 22 |
| Глава 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИНДАЛИН ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ..... | 42 |
| Глава 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИНДАЛИН ДЛЯ ВЫБОРА СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ | 70 |
| Глава 5. ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА..... | 92 |
| Глава 6. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ | 121 |
| Глава 7. ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ | 152 |
| Глава 8. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА..... | 169 |
| Список условных сокращений..... | 190 |
| Литература | 191 |

ВВЕДЕНИЕ

Принадлежность миндалин лимфаденоидного глоточного кольца Пирогова – Вальдейера к системе лимфоидной ткани, доказательства их важной роли в формировании локального и системного иммунитета и, следовательно, в защитных реакциях организма диктуют настоятельную необходимость реализации современных клиничко-иммунологических достижений в практической отоларингологии, прежде всего, это касается конкретного воплощения в медицинскую практику тезиса о необходимости максимально возможного сохранения небных миндалин при хроническом тонзиллите (ХТ), доминирующего вот уже на протяжении почти 20 последних лет, что способствовало появлению широкого арсенала методов консервативной терапии этого заболевания. Вторым важным аспектом так называемой тонзиллярной проблемы является отношение врачей и исследователей различных специальностей к диагнозу «хронический тонзиллит», если в периоде ремиссии не было найдено сколь-нибудь существенных отклонений в клиническом статусе пациентов, за исключением снижения некоторых показателей локального иммунитета (О.Ф. Мельников, Д.И. Заболотный, 1993, 2000; Т.И. Гаращенко, 1999; В.В. Кищук, 2001; Ivarsson, 2002).

В обосновании актуальности работ по проблеме ХТ 10–15 лет тому назад преобладали признание широкой распространенности этого заболевания и угроза возможных органо-системных осложнений при его несвоевременном или недостаточно эффективном лечении. Результаты массовых тонзиллэктомий 50-х годов обратили внимание врачей на то, что люди, лишённые миндалин, особенно в детском возрасте, со временем имели более тяжелые формы инфекци-

онных заболеваний, наиболее часто вирусного происхождения (Parkinson, 1951; Fioretti, 1961; А.Е. Вершигора, 1978; Т.И. Гаращенко, 1999). К настоящему времени сердцевиной тонзиллярной проблемы, благодаря успехам в решении теоретических основ иммунофизиологии миндалин, в ее клинической части сместилась в сторону более шадящего отношения к лимфоэпителиальным структурам рото- и носоглотки как особым образованиям системы иммунитета, которые именуются «пограничной лимфоидной тканью», связанной с мукозальным иммунитетом (Международные симпозиумы по тонзиллярной проблеме – Gent-Plzen, 1999; Sienna, 2006; Zurich, 2013). Проблема ХТ из чисто отоларингологической становится все более клиничко-иммунологической, а с появлением новых данных о существовании в миндалинах механизмов тканевого контроля и адаптации к пищевым антигенам, роли миндалин в формировании барьера в слизистых оболочках дыхательных путей – и общемедицинской (В.П. Быкова, 1995, 1999; О.Ф. Мельников, 1998, 2011; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999, 2003; Brandtzaeg, 1995, 2003, 2013; Harabushi, 2010).

Между тем, вопрос о сохранении и последующем консервативном лечении или удалении небных миндалин при ХТ решается, как правило, на основании клинических признаков заболевания, существующей классификации, созданной более 40 лет тому назад, когда еще не были получены данные об иммунологической роли миндалин в организме. Проведенные после этого клиничко-иммунологические, гистохимические исследования выявили, что существенных различий в функционировании миндалин и состоянии различных звеньев иммунитета как при компенсированной, так и декомпенсированной формах ХТ выявлено не было. Имелись лишь отличия в гистохимической оценке ткани и лимфоидных клеток, что позволило считать, что субстрат компенса-

ции или декомпенсации не имеет объективных очертаний и является чисто клиническим вымыслом для оправдания проведения тонзиллэктомии. Накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует о существенном расхождении между субъективными суждениями о выборе метода лечения ХТ, его эффективностью и последствиями для организма как оперативного, так и консервативного лечения ХТ, что отражено в материалах симпозиумов по проблемам миндалин и аденоидов.

Наконец, связь, замеченная многими исследователями и клиницистами, ХТ почти со 100 заболеваниями органов и систем прямо призывает собрать знания в области иммунологии, патофизиологии и гистохимии для решения насущных задач лечения этих заболеваний отоларингологами, педиатрами и терапевтами. Предложенные в Киевском институте отоларингологии Национальной академии медицинских наук методы для определения функционального резерва небных миндалин при их стимуляции специфическими (мукозальные вакцины) и неспецифическими (магнитное поле, ультразвук, лазер) модуляторами несколько объективизировали выбор метода лечения ХТ.

Современный уровень знаний и методические возможности общей и клинической иммунологии, биохимии, гистохимии позволяют на сегодняшний день проводить объективную оценку как состояния тонзилл, так и связанных с их функциями уровней защитных механизмов местного и общего плана. Изложенное свидетельствует о необходимости разработки таких клинико-лабораторных тестов, на основании которых можно было бы определить степень сохранности функциональных возможностей небных миндалин при ХТ, чувствительность лимфоидных и нелимфоидных клеток к действию различных средств с иммунорегуляторными и регенераторными свойствами. Кроме того, дополнительные

исследования различных реакций иммунитета как защитного, так и иммунопатологического характера помогут как отоларингологу, так и клиническому иммунологу определить основные механизмы генеза ХТ, его возможные клинико-иммунологические проявления, связи с другими заболеваниями. Такой комплекс локальной и системной иммунодиагностики при ХТ позволит выработать объективную оптимальную стратегию лечения ХТ у каждого конкретного больного. Призывы о том, что ХТ не имеет характеристик хронического заболевания и его необходимо изъять из МКБ, представляются на сегодня достаточно радикальными и малообоснованными, т.к. основываются на примитивных оценочных шкалах и данных микробиологического обследования (Wildfuhr et al., 2016). В Институте отоларингологии Национальной академии медицинских наук разработана более детальная шкала оценки состояния больного ХТ, имеющая более 22 позиций клинического и иммунологического характера. Безусловное наличие существенных отклонений в состоянии местного и системного иммунитета у больных ХТ не позволяет согласиться с мнением авторов из Германии о том, что между обострениями (ангинами) ХТ не наблюдается воспалительного процесса ни в ткани миндалин, ни в лакунах.

В настоящей работе представлены наши собственные разработки по вопросам иммунодиагностики, выбора стратегии в лечении ХТ.

Глава 1. НЕБНЫЕ МИНДАЛИНЫ – СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА

Значительные достижения иммунологии в течение последних двух десятилетий существенно изменили представления о закономерностях иммуногенеза и механизмах защитных функций системы иммунитета. Функциональная организация системы иммунитета сейчас рассматривается с совсем других позиций, что, в свою очередь, содействует созданию новых подходов относительно лечения заболеваний, которые возникают на фоне иммунологической недостаточности. Было установлено, что система лимфоидной ткани состоит из отдельных образований, где каждое имеет отличные от других особенности структуры и функции. Одним из таких «подразделений» системы иммунитета являются так называемые пограничные образования лимфоидной ткани и, в частности, лимфоаденоидное глоточное кольцо (ЛАГК), роль которого длительное время сопоставляли с таковой лимфоузлов и даже считали, что миндалины – это лимфоузлы, которые природа вынесла на периферию для осуществления барьерных функций (М.Ф. Цитович, 1925).

1.1. Особенности структуры

Лимфоглоточное кольцо Пирогова – Вальдейера находится в стенке начального отдела передней кишки. Филогенетическое образование этого кольца появляется только у млекопитающих, но невзирая на некоторые особенности строения у различных отрядов, общими для них есть анатомическое определенное место и наличие складок слизистой оболочки около группировок лимфоидной ткани. Эти два призна-

ка позволяют отличать образование ЛАГК от диффузных концентраций лимфоидной ткани под эпителием пищеварительного и дыхательного трактов. По мнению Slipka (1996), которое базируется на большом количестве филогенетических исследований, криптовая структура, а также площадь лимфоидной ткани наивысшего развития достигают у высших млекопитающих.

Вторая особенность этих образований состоит в том, что они (миндалины) имеют большую поверхность контакта с внешней средой. Так, например, площадь одной небной миндалины равняется 300 см^2 и почти в три раза превышает площадь слизистой оболочки глотки. Все образования ЛАГК имеют лимфоэпителиальное строение, т.е. лимфоидная ткань тесно связана с эпителиальной как морфологически, так и функционально. Существует предположение (Fioretti, 1961), что небные (возможно, глоточная также) миндалины имеют функциональную единицу – «криптолимфон», основу которой составляет часть крипты, и лимфоидный фолликул с соответствующими сосудами. Общность эмбрионального развития и наличие лимфоэпителиальной структуры были, в свое время, основанием для предположения того, что небные миндалины выполняют у млекопитающих роль эквивалента сумки Фабрициуса, однако эти предположения не получили ни клинического, ни экспериментального подтверждения, невзирая на многочисленные исследования. Однако антигенная связь с железами эндокринной системы остается в течение всей жизни и может иметь некоторые клинические проявления заболеваний желез внутренней секреции (Я.М. Матвийчук, 1999).

В морфологическом и функциональном плане образования глоточного кольца также отличаются между собой: небные миндалины, в отличие от глоточной, не продуцируют секреторный IgA, не имеют железистоподобной структуры;

язычная и тубарные миндалины слабо формируют антителилопродукенты и эффекторные лимфоциты. Находясь на стыке дыхательного и пищеварительного трактов, образования ЛАГК сталкиваются с большим количеством антигенного материала в воздухе и пищевых массах и должны иметь достаточно развитые системы противоантигенной защиты и механизмы адаптации локального и системного характера. Это главное предположение находит все новые доказательства того, что миндалины ЛАГК имеют механизмы, благодаря которым они принимают активное участие в процессах общей адаптации организма (Karcev, 1996). Однако эти функции миндалин выполняются на грани между нормой и патологией, что в свое время отмечали В.Т. Талалаев и В.Н. Зак (1928), которые думали, что сквозь тонзиллы в организм должны проникать в небольшом количестве микробные антигены, которые содействуют его «физиологическому ангинизированию». Это предположение получило доказательства и стало основой теории об информационной роли ЛАГК (А.Е. Вершигора, 1978; В.Н. Горбачевский, 1980). Необходимо также согласиться с тем, что антимикробные механизмы при выполнении миндалинами этих адаптационных функций могут быть нарушены, вследствие чего формируется их недостаточность со следующим локальным инфекционно-воспалительным процессом. Именно эти процессы в образованиях глоточного кольца позволили патологам высказать мнение о том, что образования глоточного кольца – это «входные ворота» для инфекции, или ее резервуар – очаг инфекции. Философски поставленный вопрос: миндалины глоточного кольца – источник инфекции или источник иммунитета, до нынешнего времени не нашел еще окончательного ответа. Один из главных вопросов этой проблемы в том, что доныне нет достаточно объективных критериев того, когда миндалины из органа иммунитета с важными для организма

защитными реакциями становятся очагом инфекции. Вместе с тем, данные сегодняшних клинико-иммунологических исследований свидетельствуют о том, что даже в условиях хронического воспаления миндалина способны обеспечить более высокий уровень регионарного иммунитета, чем при их отсутствии вследствие оперативного лечения (В.Н. Горбачевский, 1980; О.Ф. Мельников, 1993; Brandtzaeg, 1996).

Третья особенность в функциональной организации миндалин состоит в отсутствии приводящих лимфатических сосудов (Б.С. Преображенский, 1955), что предполагает невозможность воздействия на структуры миндалин различных стимулов по приводящим лимфатическим сосудам (микробов, вирусов, их антигенов и биологически активных веществ).

Значительные достижения иммунологии в течение последних двух десятилетий существенно изменили представления о закономерностях иммуногенеза и механизмах защитных функций системы иммунитета. Функциональная организация системы иммунитета сейчас рассматривается с совсем других позиций, что, в свою очередь, содействует созданию новых подходов относительно лечения заболеваний, которые возникают на фоне иммунологической недостаточности.

1.2. Современные взгляды на функцию миндалин глоточного кольца

Самым правильным выражением для определения функций миндалин лимфоэпителиальных глоточных структур было бы то, что все они несут функцию иммунологической защиты организма. Спектр этой функции весьма широк: от регуляции тучноклеточной инфильтрации слизистой оболочки верхних дыхательных путей до формирования высокоспецифических антител к микробным и вирусным антигенам преимущественно класса А.

Наиболее важным доказательством того, что миндалины принимают участие в реакциях системного иммунитета, является их способность к продукции антител. На протяжении 70–90-х годов XXI века значительное количество работ было посвящено изучению антителопродукции именно в миндалинах глоточного кольца и, в первую очередь, в небных и глоточных (А.И. Васильев, 1969; Е.В. Гюллинг, О.Ф. Мельников, 1976; А.Е. Вершигора, 1978; Ю.А. Гриневич, 1978; О.Ф. Мельников, 1981, 1993, 1998; Pesak, 1969; Tanaka et al., 1996). Мнение о такой способности было у Digby еще в 1912 году, но доказательства того, что миндалины могут формировать иммуноглобулины всех известных классов, появились уже в конце 70-х годов. Эти доказательства базировались на методах функциональной морфологии, определения клеток-антителопродуцентов в миндалинах людей и животных, на синтезе антител в культурах клеток *in vitro* на микробные и вирусные антигены. При этом наиболее интенсивный синтез специфических иммуноглобулинов был определен в небных миндалинах взрослых людей (О.Ф. Мельников, 1972, 1981). Результаты многочисленных исследований доказали, что миндалины глоточного кольца сравнительно мало влияют на общий уровень антителопродукции в организме при условиях нормы, но при воспалительных процессах в них уровни некоторых иммуноглобулинов, например IgM и IgA, могут колебаться в достаточно значительных пределах, ровно как и титры специфических антител к антигенам стрептококка и стафилококка (Э.В. Горшевикова, 1978; Ю.А. Гриневич, 1978; В.Н. Горбачевский, 1980; В.В. Кишук, 1996; Nata et al., 1996). При хроническом воспалении миндалин глоточного кольца в них оказывается значительное количество клеток, которые продуцируют реагены, т.е. иммуноглобулины класса E, а в сыворотке крови у этих больных также определяется их повышение (Л.А. Дю-

говская, 1975). На основании достаточно тщательных обследований ткани миндалин детей и взрослых с ХТ Brandtzaeg и соавторы (1988, 1996) пришли к выводу, что в условиях воспаления в небных миндалинах процессы формирования антителопродуцентов различных классов в зоне вторичных фолликулов протекают хуже и это проявляется снижением количественного показателя генерации В-лимфоцитов, детерминированных на продукцию антител того или другого класса, особенно D и A. В значительной мере это может быть связано с тем, что при развитии продуктивного воспаления в миндалинах нарушаются функционально-структурные связи между стромой, эпителиальной и лимфоидной тканями и клетками, что может служить определенным признаком развития локальной недостаточности миндалин как органа в целом (О.Ф. Мельников, 1981; Л.П. Калиновская, 1984).

Дальнейшее развитие клеточной иммунологии позволило раскрыть и некоторые странички участия миндалин глоточного кольца в реакциях так называемого клеточного иммунитета. Первым шагом к раскрытию способности миндалин к реакциям такого типа были эксперименты, которые доказали, что клетки миндалин могут индуцировать у соответственно обработанных (ареактивных или даже гипореактивных) животных реакцию трансплантат против хозяина (РТПХ), причем было установлено, что по своей активности нормальные лимфоциты миндалин телят не имели преимуществ перед лимфоцитами людей, которые страдают ХТ (И.С. Никольский и соавт., 1975; Harrison, 1972). Лимфоциты миндалин и лимфатических узлов были одинаково активны, о чем свидетельствовали и близкие по уровню индукции РТПХ показатели. В глоточных и небных миндалинах были определены различные популяции лимфоцитов – Т, В и NK, а далее и субпопуляции этих типов клеток, в частности Т-лимфоци-

тов, такие как лимфоциты-помощники, лимфоциты-супрессоры и киллеры, а также группы клеток, которые способны продуцировать различные типы цитокинов (О.Ф. Мельников, С.А. Лакиза, 1997; Tanaka et al., 1996). В миндалинах человека и приматов функционально определены лимфоциты, которые имеют свойства природных клеток-киллеров и способны разрушать широкую панель аллогенных и ксеногенных опухолевидных и неопухолевидных клеток (О.Ф. Мельников, 1978, 1981, 1995; А.В. Цимар, 1994; Okada et al., 1988). В последние годы было установлено, что миндалины глоточного кольца имеют очень высокий процент наличия клеток, которые экспрессируют антигены второго класса комплекса гистосовместимости (А.В. Чернишов, 1991; Plum et al., 1988), особенно среди субпопуляций Т-лимфоцитов с кластерами дифференциации CD3+, CD4+, CD8+, а также при воспалительных процессах в миндалинах.

Регуляторные Т-лимфоциты с маркерами CD3+/CD8+, которые обнаружены в миндалинах больных ХТ людей, были способны влиять на уровень клеточной реактивности системного характера, в частности на активность эффекторов гиперчувствительности медленного типа, которые реализуют свою активность через продукцию лимфокинов и цитолитическое действие лимфоцитов, включая деструктивные возможности НК-клеток периферической крови (О.Ф. Мельников, 1981, 1998, 2012; Н.М. Бережная, 1998; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999, 2004). Функциональная активность НК- и К-киллеров (лимфоциты, которые реализуют свое цитолитическое действие при помощи антител к клеткам-мишеням, – антителозависимый цитолиз) небных миндалин приматов и человека при действии малых доз ионизирующей радиации снижается медленнее, чем аналогичные клетки крови, однако восстанавливаются они скорее, чем

последние (А.В. Цимар, 1994; М.Б. Самбур, 1994; Д.И. Заболотный и соавт., 2005, 2009).

За последние три года получены данные о новых субпопуляциях Т-лимфоцитов в небных миндалинах, которые находятся в подэпителиальной зоне, могут выполнять роль клеток первого звена защиты в тесном контакте со структурами эпителия, которые, кстати, могут при антигенной нагрузке выделять регуляторно-защитные цитокины. Эти Т-лимфоциты имеют на мембране гамма/дельта-рецептор и реагируют на уровень интерлейкина-2 (Yamanaka et al., 1996). В небных миндалинах больных ХТ гамма/дельта-Т-лимфоцитов было значительно больше, чем при гипертрофии миндалин, и они были сконцентрированы преимущественно интраэпителиально (Olofsson et al., 1998). Эта субпопуляция Т-клеток считается наиболее реактивной и может быть связана с процессами регенерации эпителиальных клеток.

Что касается факторов неспецифической резистентности, то проявления их активности, кроме НК, определяли в виде фагоцитирующих клеток из образований глоточного кольца, активность которых была достаточно выражена уже при рождении и сохранялась на высоком уровне в онтогенезе (О.Ф. Мельников, 1972). Возможно, с этим связан тот факт, что ткань миндалин достаточно резистентна к значительной антигенной нагрузке: в 10 раз и больше, чем оптимальная доза антигена, которая нужна для антителопродукции и формирования клеточных реакций иммунитета (О.Ф. Мельников, 1981, 1990, 1993). Такая стойкость миндалин, по-видимому, обусловлена биологической ролью образований глоточного кольца, которые с момента рождения претерпевают антигенную нагрузку. Вместе с тем, уменьшение функциональных возможностей системы иммунитета, развитие временного иммунодефицитного состояния (например, спленэктомия, медикаментозное угнетение иммунитета) снижают

«антигенную стойкость» миндалин даже к антигенам, которые не имеют факторов агрессивности.

М-клетки выполняют роль связующих цепей между лимфоидной и эпителиальной частями миндалин и вообще в слизистой оболочке, в формировании *mucosal associated with lymphoid tissue* (MALT-system), включая ее различные подразделения, например слизистой оболочки носа (NALT), бронхов и т.д. Установлены контакты М-клеток с эпителиальными клетками, Т-лимфоцитами, которые имеют гамма/дельта-рецептор на мембране и «работают» в зоне эпителиального покрытия. В морфо-функциональной характеристике М-клеток много еще не определено, остается также невыясненным и вопрос их происхождения.

Таким образом, наши доказанные представления о роли миндалин глоточного кольца прошли на сегодня путь от примитивных («входные ворота» инфекции, или антиподбарьерный орган) к более сложным, таким как «орган рецепции» (Gunter, 1966), «орган информации» об антигенном составе окружающей среды (З.В. Гюллинг, О.Ф. Мельников, 1976; А.Е. Вершигора, 1980; В.Н. Горбачевский, 1980; Koscard-Varo, 1964).

Образования глоточного кольца, особенно на начальных этапах онтогенеза, играют роль важного регуляторного инструмента, что обеспечивает формирование местного гуморального иммунитета слизистых оболочек (*mucosal immunity*) дыхательных путей и начала пищеварительного канала, ротовой полости, в первую очередь за счет комитации В-IgА-лимфоцитов и следующего выделения секреторными железами специфических иммуноглобулинов А, спектр которых и составляет общий уровень этого белка в слюне и слезе (О.Ф. Мельников, 1998; Brandtzaeg, 1988; Lamm, 1998).

Логично предположение о том, что образования лимфоглоточного кольца для выполнения таких важных функций

находятся в состоянии высокого уровня функционального напряжения и при отсутствии «поддержки» со стороны системы иммунитета могут быть поражены патологическими процессами, развитие которых может существенно влиять на состояние локального иммунитета (О.Ф. Мельников, Д.И. Заболотный, 2004).

1.3. Тканевые регуляторные пептиды в миндалинах лимфоглоточного кольца

В последние десятилетия существенное развитие получили теории о наличии особых структур, которые способствуют межорганному и межклеточному управлению и представляют в основе универсальные молекулы с особенностями гистогенетических структур (И.П. Кайдашев и соавт., 2003). Наиболее обоснованной и интересной, с точки зрения межклеточной кооперации, является концепция об имеющейся в организме системе биологических регуляторов, которые совершают перенос специфической информации, необходимой для нормального развития и функционирования различных клеточных популяций (В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон, 1983). Эти гипотезы дали возможность сформулировать представление (затем их поиск и получение) о новом классе информационных молекул полипептидной природы – цитомединах. Создание концепции цитомединовой регуляции особенно важно реализовать не только в условиях нормы, но и при патологии, поскольку в разгадке изменений цитомединовой регуляции может находиться ключ к разгадке механизмов развития патологических процессов и созданию более эффективной терапии.

Попытки выделения с небных миндалин глоточного кольца биологически активных веществ были сделаны уже в начале 50-х годов, а мнение о возможной «эндокриноподобной» роли образований глоточного кольца возникло еще раньше,

однако не получило убедительных доказательств. Принадлежность миндалин к органам системы иммунитета привела к поиску этих белковых и полисахаридных структур в различных органах и способствовала мнению о том, что миндалины, подобно другим органам иммунитета, могут продуцировать различные иммуноактивные, или даже гормоноподобные вещества (А.Д. Ястребова, 1930; О.Ф. Мельников и соавт., 1996, 2012; Schatzle, 1960; Falk, 1961).

Harrison (1972) исследовала эффекты восстановления структуры лимфоидных органов тимэктомированных кролей после имплантации эмбриональной ткани, в том числе и ткани тонзилл. Быстрое восстановление структуры лимфоузлов и селезенки автор объясняла действием растворимых гормоноподобных субстанций в ткани небных миндалин. Однако уже до этого были попытки выделить из миндалин человека и животных иммуноактивные препараты. Анализируя исследования, которые были проведены в этом направлении, Falk (1960) пришел к выводу, что миндалины глоточного кольца у здоровых молодых собак вмещают гормоны, подобные тимическим, однако их уменьшение или исчезновение через 11 дней после тимэктомии дало автору возможность утверждать, что миндалины, подобно другим образованиям системы иммунитета, не образуют, а только накапливают тимические гормоны.

Е.В. Лукач (1975) использовал другую методику выделения из миндалин телят иммуноактивных веществ, но не обнаружил обновляющего антителогенез действия этих факторов при тимэктомии у подопытных животных. Все эти попытки относительно выявления в миндалинах глоточного кольца были связаны с проверкой гипотезы о возможной роли образований глоточного кольца как одного из центральных органов иммунитета (А.Е. Вершигора, 1971), однако эта точка зрения не была подтверждена и приобрела обо-

снованную критику (З.В. Гюллинг, О.Ф. Мельников, 1976; Н.М. Хмельницкая, 1991; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999). Особую позицию занимают представители московской школы тонзиллологов, в частности В.П. Быкова (1995), которая считает, что миндалины глоточного кольца являются промежуточным типом лимфоэпителиальной ткани и несут черты как центрального, так и периферического органа иммунитета.

Рядом с тем, попытки выделить из образований глоточного кольца иммуноактивные вещества продолжают и по сегодняшний день. Из лимфоцитов небных миндалин был получен ряд цитокинов, которые владеют свойствами фактора торможения миграций макрофагов и лейкоцитов – MIF, LIF (О.Ф. Мельников, 1981; А.А. Лайко и соавт., 2007), *transfer-factor* (TF), который способен переносить гиперчувствительность к антигенам и усиливать антигенный ответ (О.Ф. Мельников и соавт., 1996; С.А. Лакиза, 1998; Shreder et al., 1979). Кроме того, в ткани миндалин определяются интерфероны (Я.Л. Поволоцкий и соавт., 1974; Murakata et al., 1996), практически все типы интерлейкинов, тромбоцитарный фактор роста, фактор некроза опухолей и лимфотоксин (В.П. Быкова, 1995; С.А. Лакиза, 1998; О.Ф. Мельников и соавт., 2006, 2008; Rodrigueus et al., 1993; Tanaka et al., 1996). Значение этих цитокинов в норме и патологии уже сегодня имеет определенные доказательства, и считается, что они регулируют как формирование первичной защиты вместе с различными типами лимфоцитов (Т-лимфоцитов, Т-гамма/дельта-лимфоцитов, Th₁, Tcd8⁺) и антителопродуцентами IgA-антител, так и в организации «второй линии защиты» за счет IgG-продуцентов, Th2-лимфоцитов, NK- и К-киллеров, А-клеток (В.П. Быкова, 1999; А.А. Ланцов и соавт., 1999). Как инструменты межклеточного взаимодействия цитокины должны иметь и мишени для проявления своих функций.

Следовательно, было определено, что при развитии хронического воспаления в миндалинах снижается не только количество цитокинов, но и их спектр, а также уменьшаются количество и плотность рецепторов к цитокинам, в частности к интерлейкинам на клетках миндалин глоточного кольца (Bernstein et al., 1994; Tanaka et al., 1996; Agren et al., 1998).

Кроме того, существуют попытки выделить с ткани миндалин или клеток биологически активные вещества типа цитомединов. Так, В.Х. Хавинсон и соавторы (1994) получили из миндалин больных ХТ иммуноактивный полипептид с молекулярным весом около 10 кД. Авторы изучили его иммуномодулирующий спектр, но установили, что этот препарат активно влияет на восстановление структур с лимфоэпителиальным строением, особенно пищеварительного тракта, увеличивает количество клеток лимфоидного ряда, которые принимают участие в процессах антителосинтеза.

В Киевском институте отоларингологии имени проф. А.И. Коломийченко АМН Украины получили растворимый диализабельный фактор из клеточной массы миндалин больных ХТ, в котором была определена активность различных цитокинов (TF, IFN, TNF, MIFJL-1), а также найдена определенная цитотоксическая активность против аллогенных и ксеногенных опухолей различного гистогенеза (О.Ф. Мельников, С.А. Лакиза, 1997, 1998). Эти диализабельные факторы были выделены также из миндалин детей как с воспалительными заболеваниями миндалин, так и с гипертрофией тонзилл, также было установлено, что наибольшую противоопухолевую активность имели гипертрофированные миндалины детей в возрасте 3–14 лет.

Таким образом, проведенные за последние 20 лет клинико-иммунологические исследования свидетельствуют о том, что лимфоэпителиальные образования глоточного кольца имеют достаточно выраженный иммунологический потенци-

ал даже в условиях их хронического воспаления. Этот потенциал складывается как из клеток-регуляторов, клеток-эффекторов, так и значительного количества различных медиаторов межклеточного взаимодействия – цитокинов. Хроническое воспаление миндалин, особенно небных, характеризуется снижением рецепторов к ряду цитокинов, в частности 11-2, 11-6, NKSFJFN, а также уменьшением формирования комитированных В-лимфоцитов – будущих продуцентов IgA и IgD-антител к различному спектру антигенов: от микробных до антигенов старения аутоклеток. Вместе с тем, миндалины, которые находятся в состоянии хронического воспаления, способны продуцировать некоторые полипептиды, которые имеют регуляторные и противоопухолевые свойства.

Следует подчеркнуть, что именно иммунологические исследования и эксперименты позволили сформировать стратегию отношения к лимфоидным структурам глотки как к безусловно активным компонентам системы иммунитета с особыми функциями, а также доказали необходимость их сохранения в организме, за исключением тех случаев, когда образования глоточного кольца действительно превращаются в очаг инфекции и его этиотропная роль в возникновении сопутствующих с ХТ заболеваний является доказанной.

Глава 2. СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

2.1. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническим тонзиллитом

Появление новых методов иммунологических исследований открывает новые перспективы в расшифровке состояния различных звеньев иммунитета при заболеваниях небных миндалин, являющихся самым крупным лимфоидным коллектором в системе лимфоидного кольца. Накопленные к настоящему времени методические приемы экспериментальной и клинической иммунологии позволяют охарактеризовать широкий спектр реакций системного и местного иммунитета, включая иммунофункциональное состояние клеток самих миндалин.

Такое многоплановое исследование позволит не только дать объемную характеристику иммунитета при ХТ, но и выделить те наиболее характерные изменения при этом заболевании, которые могут стать основой лабораторного иммунодиагностического алгоритма ХТ, играющего важную роль в выборе стратегии лечения. При этом на основе проведенных исследований были проанализированы полученные данные о наличии каких-либо отличий в параметрах при различных формах тонзиллита (при прежнем классификационном делении на компенсированный и декомпенсированный, И.Б. Солдатов, 1975).

Основные направления исследований в определении им-

мунологической характеристики проводились по следующим тестам:

- количественной оценке иммунокомпетентных клеток и факторов неспецифической резистентности при хроническом компенсированном (ХКТ) и декомпенсированном (ХДТ) тонзиллите;

- функциональным проявлениям основных типов ИКК миндалин и крови при различных формах ХТ;

- содержанию иммуноглобулинов различных классов в миндалинах и периферической крови больных ХТ;

- определению титров антител к наиболее распространенным микроорганизмам и их антигенам при ХТ;

- выявлению клеточных и гуморальных реакций аутоиммунной и иммунопатологической направленности при ХТ;

- определению гуморальных и клеточных факторов местного (мукозального) иммунитета при ХТ.

А. Количественная оценка основных типов клеток иммунитета

Содержание Т-лимфоцитов оценивали по относительному количеству лимфоцитов, имеющих маркер CD3 (метод моноклональных антител с люминесцентной микроскопией) или по количеству клеток, образующих розетки с эритроцитами барана (Е-РОК). Данные о содержании этих типов клеток у лиц контрольной группы и больных различными формами ХТ представлены в табл. 2.1.

Существенных различий в относительном содержании как Т-, так и В-лимфоцитов (табл. 2.2) в периферической крови больных ХТ выявлено не было, однако следует отметить, что индивидуальные колебания этого показателя, особенно в сторону его снижения, были большими в группе больных с ХДТ.

Третьей популяцией лимфоцитов периферической крови были естественные клетки-киллеры (NK), определяющие

Таблица 2.1. Содержание Т-лимфоцитов в периферической крови больных хроническим тонзиллитом (%)

| Группы | N | Е-РОК | CD3 |
|----------|----|--------------|--------------|
| ХКТ | 7 | 41,1 (36–52) | 40,5 (32–45) |
| ХДТ | 19 | 35,1 (28–42) | 38,6 (30–44) |
| Контроль | 18 | 47,6 (39–60) | 50,5 (41–60) |

Примечание: в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений.

Таблица 2.2. Относительное содержание В-лимфоцитов в периферической крови больных различными формами хронического тонзиллита (%)

| Группы | N | ЕАС-РОК | CD19 |
|----------|----|--------------|--------------|
| ХКТ | 7 | 19,0 (12–22) | 16,2 (12–26) |
| ХДТ | 15 | 21,0 (14–27) | 14,4 (12–22) |
| Контроль | 10 | 22,5 (14–26) | 17,4 (13–20) |

Примечание: в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений.

уровень антивирусной и противоопухолевой резистентности.

Их определение осуществлялось с применением как цитохимического метода окраски мазков, так и моноклональных антител, определяющих фенотип CD56 с использованием люминесцентной техники.

Данные представлены в табл. 2.3.

Для завершения количественной характеристики клеток системы иммунитета исследовали также и нелимфоидные клеточные элементы и, прежде всего, моноциты периферической крови, для чего использовали метод окраски мазков по Романовскому и с применением моноклональных антител для выявления фенотипа CD14 (табл. 2.4).

Таблица 2.3. Содержание НК в периферической крови больных разными формами хронического тонзиллита (%)

| Группы | N | Цитохимич. | CD56 |
|----------|----|-------------|-------------|
| ХКТ | 7 | 2,8 (1–3,3) | 9,2 (4–11) |
| ХДТ | 19 | 3,5 (2–4,5) | 9,6 (4–12) |
| Контроль | 10 | 3,9 (2–6) | 10,0 (7–12) |

Примечание: в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений.

Таблица 2.4. Содержание моноцитов в периферической крови больных разными формами хронического тонзиллита (%)

| Группы | N | Цитохимич. | CD14 |
|----------|----|-------------|-----------|
| ХКТ | 10 | 3,8 (2,5–5) | 6,0 (4–8) |
| ХДТ | 14 | 7,8* (5–12) | 7,0 (5–9) |
| Контроль | 10 | 4,2 (3–6) | 4,7 (2–7) |

Примечания: * – статистически значимо по отношению к контролю; в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что при ХДТ отмечается увеличение в крови клеток моноцитарного ряда при исследовании этого показателя цитохимическими (классическими) методами, однако при использовании метода моноклональных антител различий между формами тонзиллита не выявлено.

Таким образом, проведенные исследования по определению количественных характеристик клеток лимфоидного и нелимфоидного рядов при различных формах ХТ показало, что изменений в содержании основных популяций лимфоцитов при ХТ у взрослых выявлено не было. Единственным достоверным отклонением являлось увеличение числа моноцитов периферической крови у больных ХТ декомпенсированной формы.

2.2. Функциональная активность основных клеток системы иммунитета и факторов неспецифической резистентности в периферической крови больных хроническим тонзиллитом

Помимо количественных характеристик основных типов клеток, участвующих в иммуногенезе, не менее важную роль играют функциональные характеристики отдельных иммунокомпетентных клеток. Эти клетки, как правило, полифункциональны, и об их активности можно судить на основе отдельных проявлений активности клетки. Одним из основных тестов является способность Т-лимфоцитов продуцировать цитокины. Используя эту возможность, была исследована способность клеток крови под действием митогена фитогемагглютинина (ФГА) к продукции Th1-клетками γ -интерферона и Th2 – интерлейкина-4, определяющего проаллергический тип иммунного реагирования. Было показано, что у больных как ХКТ, так и ХДТ уровень продукции обоих цитокинов был выше, чем в контроле, и находился примерно на одинаковом уровне, тогда как в контроле (практически здоровые люди) преобладала продукция γ -интерферона (рис. 2.1).

Можно полагать, что при ХТ может иметь место снижение проявлений функциональной активности Т-лимфоцитов периферической крови, однако эти изменения были зарегистрированы только у части больных обеими клиническими формами ХТ.

При изучении активности ЕЦК крови было выявлено, что существенных отклонений в активности указанной популяции лимфоцитов при различных клинических формах ХТ не было выявлено (табл. 2.5) как в отношении опухолевых клеток-мишеней (К-562), так и инертных мишеней (куриные эритроциты).

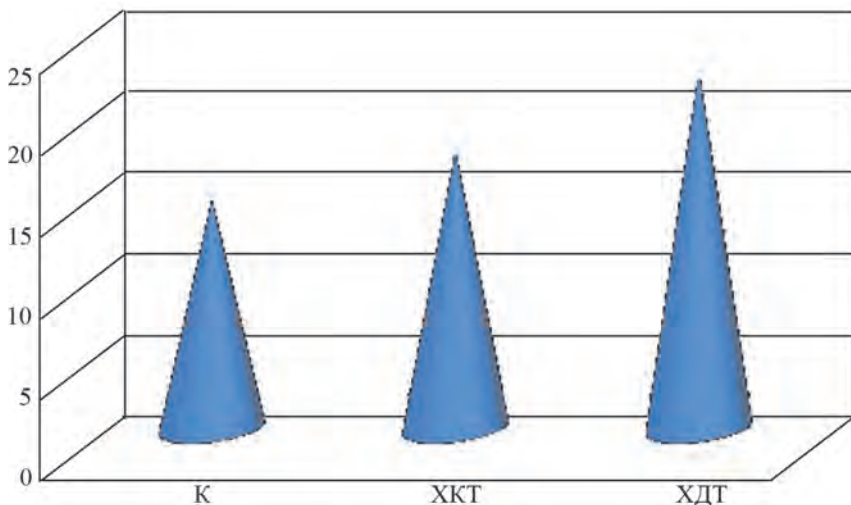


Рис. 2.1. Продукция цитокинов клетками крови (пг/мл) цитокинов под действием фитогемагглютинина у различных групп обследованных

Таблица 2.5. Активность естественных киллеров крови при различных формах хронического тонзиллита

| Заболевание | N | К-562 | ЭК |
|-------------|----|--------------|--------------|
| ХКТ | 10 | 22,5 (20–40) | 29,0 (22–35) |
| ХДТ | 20 | 27,6 (21–39) | 36,8 (19–55) |
| Контроль | 20 | 25,5 (20–40) | 30,3 (25–37) |

Примечание: в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений.

Известно, что активность ЕЦК может проявляться и в так называемой антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (К.П. Зак и соавт., 1992), называемой еще К-киллерной активностью, реализация цитотоксического эффекта которой происходит только при наличии антител

к мишени. Проведя изучение этого вида цитотоксичности у больных ХТ различных форм, было установлено, что она существенно отличается от уровня значений у контрольной группы (рис. 2.2), но не между группами.

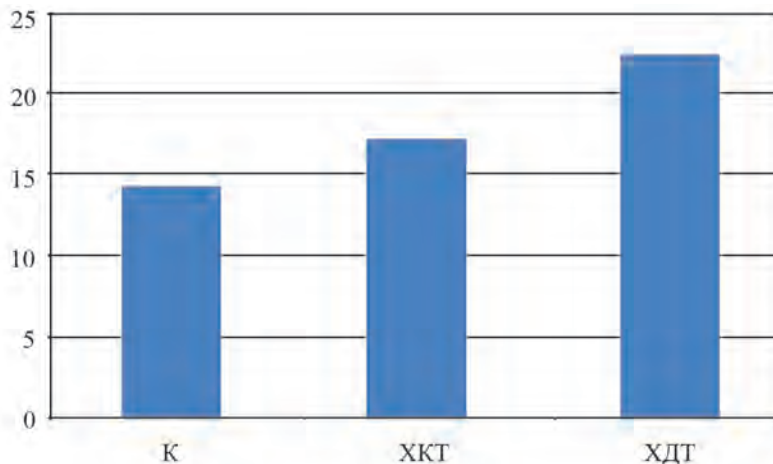


Рис. 2.2. Активность антителозависимых киллерных клеток крови у больных различными формами хронического тонзиллита и у пациентов контрольной группы

Наиболее высокая активность (на уровне тенденции, $p < 0,1$) деструкции мишеней в условиях *in vitro* оказывали лимфоциты периферической крови больных ХДТ, что позволяет предполагать, что при этой форме ХТ значительная часть клеток крови, относящихся к третьей популяции лимфоцитов – НК, находится в активированном состоянии.

Следующей группой клеток, функциональная активность которых является необходимой при проведении клинко-иммунологического анализа, были фагоцитирующие клетки периферической крови, активность которых при ХТ различных клинических форм представлена в табл. 2.6.

Несмотря на тенденцию к снижению фагоцитарных показателей клеток периферической крови, не выявлено до-

Таблица 2.6. Фагоцитарная активность клеток крови при различных формах хронического тонзиллита

| Заболевание | N | Фагоцитарный показатель | Фагоцитарный индекс |
|-------------|----|-------------------------|---------------------|
| ХКТ | 10 | 66 (32–76) | 8,0 (4–10) |
| ХДТ | 10 | 60 (32–69) | 6,2 (4–8) |
| Контроль | 10 | 74 (62–84) | 8,8 (4–10) |

Примечание: в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений.

стоверных различий в активности фагоцитоза при различных формах ХТ между собой и по отношению к контролю.

Важным интегральным показателем системного иммунитета, до известной степени отражающим функцию В-контролируемой части иммунитета, является содержание иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови больных ХТ в период ремиссии по сравнению с контролем (лица без патологии глоточного кольца). В табл. 2.7 представлены эти данные.

Таблица 2.7. Содержание (г/л) иммуноглобулинов различных классов в сыворотке обследованных разных групп

| Группы | IgM | IgG | IgA | IgD |
|----------|------------|------------|-------------|------------|
| ХКТ | 1,9* ± 0,3 | 10,8 ± 3,2 | 2,2 ± 0,33 | 0,2 ± 0,05 |
| ХДТ | 2,2* ± 0,4 | 11,6 ± 4,1 | 2,6* ± 0,35 | 0,4 ± 0,03 |
| Контроль | 1,2 ± 0,3 | 9,8 ± 3,1 | 1,6 ± 0,22 | 0,4 ± 0,11 |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю.

Изменения в содержании иммуноглобулинов касались крупномолекулярных соединений, каковыми являются иммуноглобулины классов М и А, концентрация этих белков была повышенной при обеих формах ХТ.

2.3. Системные реакции гуморального и клеточного типов на антигены микроорганизмов при хроническом тонзиллите

При оценке уровня специфических гуморальных реакций прежде всего устанавливался уровень антител к этиологически вероятным микробам – гемолитическим стрептококкам и общему антигену стафилококка. Для этой цели применяли реакцию пассивной гемагглютинации. Кроме того, в реакции нейтрализации оценивали уровень антител к одному из антигенов бета-гемолитического стрептококка группы А – стрептолизину-О. Были установлены такие уровни антителосодержания в сыворотке крови у больных с различными формами ХТ (табл. 2.8).

Таблица 2.8. Титры антител к белковым структурам стафилококка и стрептококка у больных различных групп (Log₂ титра)

| Группы | N | Стрептококк | Стафилококк |
|----------|----|-------------|-------------|
| ХКТ | 22 | 6,5* (4–19) | 5,7 (3–8) |
| ХДТ | 21 | 7,6* (6–11) | 6,5* (4–9) |
| Контроль | 18 | 3,6 (2–6) | 4,2 (2–6) |

Примечания: * – статистически значимо по отношению к контролю; в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений.

Было установлено, что повышение титров противостафилококковых антител выявлено лишь у отдельных больных ХКТ: у 4 из 22 обследованных, и у 5 из 21 больного ХДТ, тогда как в контроле лишь у 1 из 20. Средние значения титров антител к полному антигену стрептококка, выраженные в логарифмическом представлении, отличаются от контроля в обеих группах, тогда как антитела к полному антигену стафилококка определялись достоверно более высокими только у больных декомпенсированной формой ХТ.

При изучении титров антистрептолизина-О в сыворотке крови было выявлено, что повышение титров выше 250 МЕ было отмечено у 6 из 22 больных ХКТ и 16 больных ХДТ, тогда как в контроле только у 2 пациентов.

Исследование уровня IgE-антител с использованием не-прямой дегрануляции тканевых ксеногенных базофилов выявило наличие антител данного класса преимущественно у больных ХДТ. Повышенная дегрануляция наблюдалась преимущественно при добавлении к тканевым базофилам антигенов бета-гемолитического стрептококка группы А и золотистого стафилококка (табл. 2.9).

Таблица 2.9. Процент дегрануляции тканевых базофилов в присутствии сыворотки обследованных различных групп и микробных антигенов

| Группы | Staph. aureus | Strept. haemolyt. |
|----------|---------------|-------------------|
| ХКТ | 18 ± 5,3% | 16 ± 2,3%* |
| ХДТ | 22 ± 5,2%* | 27 ± 5,6%* |
| Контроль | 12 ± 8,2% | 7 ± 3,1% |

Примечания: * – статистически значимо по отношению к контролю; значения получены при вычитании фоновых показателей.

Исследование реакций клеточного типа проводилось по уровню активности цитолитических Т-лимфоцитов, которые разрушали мишени, обработанные микробными антигенами.

Было установлено, что активность сенсibilизированных к микробным антигенам клеток периферической крови была различной как у больных ХТ и практически здоровых лиц, так и при использовании различных микробных лигандов.

В табл. 2.10 представлены индексы торможения, полученные при изучении ингибирующей миграцию активности супернатантов от клеток при воздействии на них антигенов.

Таблица 2.10. Уровень ингибиции миграции клеток здоровых доноров при воздействии на них различных супернатантов

| Антигены Группы | Индекс ингибиции миграции | | |
|--------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| | стрептолизин-О | ПАСТР | ПАСТА |
| ХКТ (20) | 0,82 (0,7–1,1) | 0,59* (0,4–0,9) | 0,70 (0,6–0,9) |
| ХДТ (20) | 0,74* (0,5–1,1) | 0,60* (0,4–0,9) | 0,66* (0,4–0,9) |
| Контроль (25) | 1,20 (0,9–1,6) | 1,0 (1,0) | 0,95 (0,8–1,2) |

Примечания: ПАСТР – полный антиген стрептококка; ПАСТА – полный антиген золотистого стафилококка; * – статистически значимые различия с контролем в соответствующих группах; в скобках указаны пределы колебаний значений.

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что у практически здоровых лиц не выявляется повышенной чувствительности лимфоцитов крови к ряду антигенов патогенных микроорганизмов и при контакте с ними *in vitro* они не продуцируют биологически активных веществ типа LIF.

Клетки крови больных компенсированной формой ХТ реагировали практически на все использованные антигены, хотя при вычислении степени миграции достоверное ингибирование было отмечено только при использовании супернатантов, полученных при культивировании лимфоцитов крови больных ХКТ с полным антигеном стрептококка.

При ХДТ выявлена достоверность в ингибиции торможения миграции практически ко всем использованным антигенам, что свидетельствует о более высоком уровне сенсibilизации клеток крови этой группы больных ХТ. Кроме того, и частота выявления активных супернатантов была более высокой, чем при компенсированной форме и у практически здоровых лиц (табл. 2.11).

Таблица 2.11. Частота выявления (%) активных супернатантов у различных групп обследованных

| Антигены Группы | Стрептолизин-О | ПАСТР | ПАСТА |
|--------------------|----------------|-------|-------|
| ХКТ (20) | 15 | 15 | 15 |
| ХДТ (20) | 30 | 50* | 30 |
| Контроль (25) | 4 | 4 | 2,8 |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю.

При изучении специфических цитолитических реакций, смысл использования которых заключается в определении активности лимфоцитов, атакующих клетки, содержащие микробные антигены, было выявлено, что цитолитическая активность лимфоцитов небных миндалин больных различными формами ХТ была различной по отношению к мишеням, конъюгированным с полными антигенами гемолитического стрептококка и стафилококка (табл. 2.12).

Повышение цитолитической активности лимфоцитов крови установлено у больных обеими формами ХТ к пол-

Таблица 2.12. Цитолитическая активность лимфоцитов крови больных с различными формами хронического тонзиллита в отношении антигенсодержащих мишеней

| Антигены Группы | % деструкции мишеней по выходу изотопа хрома | | |
|--------------------|--|--------------------------|---------------------|
| | гемолитического стрептококка | золотистого стафилококка | белого стафилококка |
| ХКТ (20) | 16,6* (7–21) | 12,0 (10–14) | 11,6* (10–16) |
| ХДТ (20) | 22,2** (10–39) | 16,0* (12–22) | 12,8* (10–26) |
| Контроль (20) | 10,0 (0–12) | 8,5 (0–11) | 6,0 (0–9) |

Примечания: * – различие при $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; в скобках указаны пределы колебаний.

ным антигенам бета-гемолитического стрептококка и белого стафилококка. Увеличение этой активности к антигенам золотистого стафилококка отмечено только у больных ХДТ.

Следует обратить внимание на высокую вариабельность показателей у отдельных индивидуумов даже при одинаковой форме ХТ.

2.4. Факторы иммунопатологической направленности в крови больных различными формами хронического тонзиллита

Среди этих факторов изучали содержание циркулирующих иммунных комплексов, антител к лимфоцитам миндалин и полному соединительнотканному антигену по Coole.

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) без разделения дисперсности определяли с использованием полиэтиленгликоля в осадочной реакции. Нами не было выявлено существенных различий в содержании крупномолекулярных ЦИК в крови у больных ХТ при среднемедианном исчислении этих показателей, хотя спектр значений выше средней нормы был более высоким при ХТ, особенно при его декомпенсированной форме (табл. 2.13).

Складывается впечатление, что в «холодном» периоде ХТ не происходит значительного образования ЦИК, как это казалось ранее (В.А. Попа, 1984). Некоторое увеличение крайних значений связано, по-видимому, с наличием недавнего обострения процесса в миндалинах. Для подкрепления такого мнения проведено определение содержания ЦИК у больных ХКТ через 3 недели после прекращения острых явлений обострения тонзиллита и у больных ХДТ, у которых декомпенсация процесса обусловлена наличием рецидивирующих процессов в миндалинах, а также у группы больных

Таблица 2.13. Содержание ЦИК в сыворотке крови больных хроническим тонзиллитом

| Статистические показатели | Единицы оптической плотности | | | |
|---------------------------|------------------------------|--------|----|--------|
| | М | ПК | n | P |
| ХКТ | 51 | 10–90 | 17 | > 0,05 |
| ХДТ | 66 | 30–120 | 20 | > 0,05 |
| Контроль | 47 | 10–60 | 27 | |

ХДТ, где явления так называемой декомпенсации связаны с наличием патологии со стороны почек. Было установлено, что увеличение уровня ЦИК связано в большей степени с наличием инфекционного следа у больных ХТ (табл. 2.14).

Таблица 2.14. Содержание крупномолекулярных ЦИК в крови больных хроническим компенсированным и декомпенсированным тонзиллитом

| Группы | | | |
|-------------------|-----------------|---------------|---------------|
| А | Б | В | Г |
| 10 | 10 | 10 | 27 |
| 152* (100–170) | 100 (70–122) | 70 (50–94) | 47 (25–68) |

Примечания: А – больные ХКТ с обострением процесса; Б – больные ХДТ с декомпенсацией в виде рецидивов ангин; В – больные ХДТ с декомпенсацией в виде патологии почек; Г – контрольная группа; * – статистически значимо по отношению к контролю.

По всей вероятности, увеличение содержания ЦИК в крови больных ХТ может быть обусловлено тем, что в группы обследованных включаются пациенты, у которых имеются «следы» обострения процесса и антительная реакция на возбудитель обуславливает некоторое повышение уровня ЦИК.

Важным фактором, несущим иммунопатогическую направленность, является наличие антител к лимфоидным элементам, особенно в тех случаях, когда воспаление развива-

ется в структурах лимфоидного органа. Определение титров таких лимфоцитотоксических антител в сыворотке крови с применением изотопной метки (Cr51) у больных ХТ выявило такие показатели (табл. 2.15).

Таблица 2.15. Уровни лимфоцитотоксических антител в крови больных хроническим тонзиллитом

| Группы | Уровни антител по 50% выходу изотопа из аллогенных лимфоцитов небных миндалин | |
|----------|---|------------------------|
| | среднегеометрический титр | Log ₂ титра |
| ХКТ | 1 : 22,2 | 4,2 (2–4) |
| ХДТ | 1 : 31,4 | 5,4* (3–6) |
| Контроль | 1 : 1,2 | 0 |

Примечания: * – статистически значимо по отношению к контролю; в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений.

Полученные данные свидетельствуют о том, что достоверные изменения выявлены у больных ХДТ по сравнению с контролем, однако повышенные титры этих антител выявлялись и у больных ХКТ, однако по сравнению с контролем существенных различий не отмечено.

Антитела к антигенам соединительной ткани в сыворотке крови также более часто и в повышенном титре определены у части больных декомпенсированной формой ХТ (табл. 2.16).

Таблица 2.16. Титры антител к антигенам соединительной ткани у больных хроническим тонзиллитом

| Группы | Среднегеометрический титр | Log ₂ титра | Частота выявления |
|---------------|---------------------------|------------------------|-------------------|
| ХКТ (20) | 1 : 17,5 | 4,2 | 6 |
| ХДТ (20) | 1 : 64 | 6,0* | 12 |
| Контроль (20) | 1 : 8,5 | 3,2 | 2 |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю.

В пользу возможной патогенетической роли некоторых реакций клеточного типа может говорить повышение продукции лимфокинов типа LIF при контакте лимфоцитов крови с вышеуказанным соединительнотканым антигеном, полученным по методу Coole. Продукция LIF клетками крови больных ХТ на антигены соединительной ткани может указывать на аналогичные аутоиммунные механизмы поддержания хронического процесса в миндалинах в организме или генеза внетонзиллярных заболеваний. При исследовании активности ингибирования супернатантов определяли не только средние уровни торможения миграции, но и число исследованных супернатантов, в которых активность LIF была на уровне 0,66 (табл. 2.17).

Таблица 2.17. Уровень торможения миграции лейкоцитов крови здоровых лиц в присутствии супернатантов, полученных при культивировании лимфоцитов крови больных хроническим тонзиллитом с антигенами соединительной ткани

| Группы | Индекс торможения | Частота выявления |
|---------------|-------------------|-------------------|
| ХКТ (20) | 0,68* (0,5–0,9) | 8 |
| ХДТ (20) | 0,48* (0,3–0,8) | 12 |
| Контроль (20) | 1,0 (0,8–1,2) | 0 |

Примечания: в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений; * – статистически значимо по отношению к контролю.

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что частота продукции LIF клетками крови на соединительнотканый антиген при ХДТ выше, чем при ХКТ (8 и 12), однако уровни активности ингибиции (0,68 и 0,48) между собой не отличаются по показателям достоверности, и, следовательно, этим методом отличить форму ХТ невозможно.

Тем не менее, можно утверждать, что такой иммунопатологический механизм возможен и представляет (при его прогрессе) реальную опасность для организма больного.

2.5. Состояние локального иммунитета при хроническом тонзиллите

При изучении состояния местного иммунитета было проведено определение состояния так называемого мукозального иммунитета, т.е. иммунитета слизистых оболочек.

Поскольку основным фактором гуморального иммунитета слизистых оболочек является секреторный иммуноглобулин А (sIgA), было исследовано его содержание в ротоглоточном секрете, взятом натошак у больных различными формами ХТ и лиц контрольной группы. Исследовали содержание секреторной (димерной) и сывороточной (мономерной, mIgA) форм этого белка.

Было установлено, что содержание секреторной формы IgA у больных ХТ было ниже, чем у практически здоровых лиц, и особенно пониженным оно было у больных с декомпенсированной формой ХТ (табл. 2.18).

В то же время уровень содержания mIgA в ротоглоточном секрете увеличивался по мере «утяжеления» процесса

Таблица 2.18. Концентрация секреторной и сывороточной мономерной форм IgA в ротоглоточном секрете больных различными формами хронического тонзиллита

| Группы | sIgA (мг/мл) | mIgA (мг/мл) |
|---------------|-----------------|----------------|
| ХКТ (20) | 0,7* (0,5–1,3) | 0,1 (0–0,6) |
| ХДТ (20) | 0,35* (0,2–0,8) | 0,5* (0,1–0,8) |
| Контроль (20) | 1,3 (0,8–2,0) | 0,05 (0–0,3) |

Примечания: в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений; * – статистически значимо по отношению к контролю.

в небных миндалинах. Поскольку появление мономерной формы иммуноглобулина А в секретах слизистой оболочки может быть индикатором деградации секреторной молекулы этого белка (В.П. Быкова, 1999), представлялось целесообразным определить достоверность различий в содержании нулевых значений мономерной формы иммуноглобулина А (табл. 2.19).

Таблица 2.19. Частота содержания нулевых значений mIgA в ротоглоточном секрете практически здоровых доноров и больных хроническим тонзиллитом

| Группы | % нулевых значений mIgA | Достоверность различий |
|----------|-------------------------|------------------------|
| ХКТ | 50,5 | < 0,05 |
| ХДТ | 25,4 | < 0,02 |
| Контроль | 100 | – |

Увеличение доли мономерной формы иммуноглобулинов А при ХТ может свидетельствовать об увеличении уровня деградации димерной формы при воспалении небных миндалин, а также об отсутствии качественных различий между формами ХТ по содержанию этого белка.

Помимо иммуноглобулинов класса А, в слюне могут определяться и секреторный иммуноглобулин класса М, и иммуноглобулины классов G и E.

Согласно методических рекомендаций (О.В. Дюмин, В.Д. Драгомирецкий и соавт., 1990), в слюне содержание их может варьировать, иммуноглобулина G у здоровых людей даже достигать концентрации 0,5 г/л. Вместе с тем, согласно данным ряда авторов (В.П. Быкова, 1999; О.Ф. Мельников и соавт., 2007, 2012), появление провоспалительных комплементфиксирующих и цитофильных антител может рассматриваться как снижение гуморального мукозального иммунитета и переход из состояния нормы в фазу воспалительных реакций. Определение содержания М и G классов

иммуноглобулинов при ХТ показало увеличение концентрации IgG в ротоглоточном секрете по сравнению с нормой (табл. 2.20).

Таблица 2.20. Концентрация иммуноглобулинов М и G в ротоглоточном секрете больных хроническим тонзиллитом

| Группы | IgM | IgG |
|----------|----------------|---------------------|
| ХКТ | 0 | 0,25 (0,1–0,45) |
| ХДТ | 0,1 (0,05–0,4) | 0,20 (0,1–0,4) |
| Контроль | 0 | < 0,05 (к контролю) |

Примечание: в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений.

Заключение по главе 2

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что при ХТ имеет место нарушение в системе гуморального иммунитета слизистых оболочек, которое заключается в уменьшении содержания более эффективных форм IgA, увеличении сывороточных форм этих белков и появлении провоспалительных иммуноглобулинов. Эти изменения характерны для обеих форм ХТ, что дает основание говорить об отсутствии качественных различий, однако по средним показателям нарушение мукозального иммунитета более выражено при декомпенсированной форме.

Проведенные исследования показали, что при ХТ имеются определенные сдвиги в показателях системного и местного иммунитета, которые касаются, в основном, специализированных клеток. Следует подчеркнуть, что отклонения в большей степени касаются функциональных характеристик клеток системы иммунитета, нежели их количественного содержания.

Важным аспектом в оценке состояния иммунитета при различных формах ХТ является то, что эти функциональные

различия выявляются только в обобщенном виде и касаются, прежде всего, частоты выявления отклонений от условной нормы, другими словами, существенных качественных отличий в иммунном статусе больных различными формами ХТ, на основании которых можно было бы устанавливать его форму, не выявлено. Поэтому необходимо подчеркнуть, что вопрос о целесообразности выделять какие-либо формы тонзиллита становится не актуальным, поскольку понятие компенсация/декомпенсация лишено материального субстрата. Количественные же различия глубоко индивидуальны и могут служить основанием для утверждения о том, что при ХТ состояние иммунологической недостаточности по отдельным звеньям иммунитета может играть патогенетическую роль.

Для определения подходов к лечению ХТ с учетом исследованного важным представляется не установление формы ХТ, а определение функциональных резервов небных миндалин и возможностей системы иммунитета в целом. По набору наиболее значимых показателей состояния системы иммунитета представляется вполне вероятным создание лабораторного иммунодиагностического набора методов клинической иммунологии для целей выбора оптимальных подходов для стратегии лечения.

Глава 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИНДАЛИН ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ

Как показано в предыдущей главе, сходные изменения в иммунологическом статусе наблюдались при обеих формах ХТ, что затрудняет постановку диагноза формы ХТ даже по широкому спектру иммунологических показателей, превосходящих по набору, сложности и информативности тесты 1 и 2 уровня. Кроме того, представлялось целесообразным провести исследования по выявлению не только характерных для ХТ изменений со стороны системы иммунитета, но и проанализировать зависимость отклонений от нормы от ряда причин, а также провести сопоставительный анализ иммунологических параметров с клиническим состоянием пациентов как общего, так и местного характера.

Особое значение было уделено функциональному состоянию иммуноцитов самих миндалин, изменению этого состояния под действием различных факторов в условиях *in vitro*.

В связи с этим в задачи настоящей главы входило:

- определить диагностическую значимость для системы иммунитета показателей его состояния у больных ХТ;
- выявить онтогенетические различия в уровне представления наиболее важных иммунологических показателей;
- исследовать влияние на показатели системы иммунитета больных ХТ внетонзиллярной патологии;
- провести сопоставление данных клинического обследования с иммунологическими параметрами общего и местного плана у больных ХТ;

- определить функциональное состояние клеток миндалин и его изменения в условиях *in vitro*.

При этом, с учетом современных тенденций в оценке иммунологического статуса (О.Ф. Мельников, Д.И. Заболотный, 2003, 2007, 2010; Н.М. Бережная, 2006; Г.Н. Дранник, 2009; Р.М. Хаитов и соавт., 2011), нами были приняты условные варианты отклонения от нормы, уменьшение числа клеток от среднестатистической нормы данного региона и контрольных показателей в лаборатории-исполнителе в 1,5 или 2 раза, поскольку отклонения (флюктуации) в пределах 30–60% являются пограничными и достаточно легко компенсируются организмом (К.А. Лебедев, И.Д. Понякина, 1997). Кроме этого, нами были предложены и понятия уровня диагностической ценности того или иного показателя: высокая диагностическая ценность – отклонения в пределах 1,5–2-кратного изменения и выше с частотой не ниже 50%, относительная диагностическая ценность – изменения в 1,5 раза с частотой ниже 50% и низкая диагностическая ценность – изменения менее чем в 1,5 раза с вариабельной частотой выявления.

3.1. Анализ иммунограмм

Анализ показателей системы иммунитета, характеризующих количественные параметры клеток системы иммунитета, проведенный у больных ХТ обеих форм, позволил определить значительную степень флюктуации уровня Т-, В- и НК-лимфоцитов, а также клеток моноцитарной системы. Хотя в обобщенном виде не выявлено существенных отклонений в уровне этих клеток в периферической крови, однако долевой анализ распределения по отдельным количественным уровням этих типов клеток говорит о том, что наиболее часто при ХТ имеет место устойчивая тенденция к снижению относительного числа Т-лимфоцитов. Так, доля больных ХТ со

сниженным относительным уровнем Т-лимфоцитов составляет 32% от общего числа обследованных, при этом во внимание принималось снижение в 1,5 раза. Количество В-лимфоцитов практически не отличалось от уровня контрольной группы у 84%, а НК-клеток – у 87%. Анализ этих результатов свидетельствует о низкой диагностической ценности таких критериев, как количественная оценка В- и НК-лимфоцитов, а диагностическая ценность определения количества Т-лимфоцитов может быть определена как относительная.

При анализе содержания таких клеток, как моноциты крови, обращает на себя внимание то, что отмечается устойчивая тенденция к повышению числа этих клеток у больных ХТ, которая, как показано в предыдущей главе, достигает значений вероятности при декомпенсированной форме этого заболевания. При обобщенном анализе данных обследования больных обеих групп повышение числа моноцитов не превышает кратности 1,5 и выявляется лишь у 22% обследованных, что можно расценивать в качестве показателя низкой диагностической ценности.

Важным показателем, характеризующим напряженность реакций иммунитета, является функциональное состояние иммунокомпетентных клеток (Л.В. Ковальчук и соавт., 2012), поэтому наряду с количественной характеристикой клеток иммунитета лимфоидного ряда следует проводить тест на активность отдельных клеток. Анализируя эти данные, представленные в предыдущей главе по отдельным формам тонзиллита и у контрольной группы, мы опирались на многолетние среднестатистические значения отдельных показателей у лиц контрольной группы киевского региона (М.Б. Самбур, 1994).

В результате анализа функционального состояния клеток периферической крови (Т-лимфоцитов) по индексу взаимодействия лимфоцитов, проведенного у 39 больных компенсированной формой ХТ в возрасте от 8 до 40 лет и

у 48 больных декомпенсированной формой, было установлено, что без учета других заболеваний сниженная функциональная активность Т-клеток при ХТ отмечалась у 19% больных ХКТ и у 29% – ХДТ, что подтверждает данные о том, что определение функциональных и количественных характеристик Т-лимфоцитов имеет относительный уровень диагностической ценности. Наряду с этим, примерно у 15% обследованных выявлялось увеличение функциональной активности Т-лимфоцитов на 50–75% от их первоначальной активности. Кроме указанных тестов, нами был использован и тест на определение функциональной активности Т-лимфоцитов – киллеров по их деструктивной способности в отношении инертных мишеней, содержащих микробные антигены (полный антиген бета-гемолитического стрептококка группы А, золотистого и белого стафилококка). Установленные тенденции и закономерности сходны с таковыми, полученными при использовании теста ИВЛ: 28,5% обследованных имели сходный вектор изменений по обоим тестам определения функциональной активности Т-лимфоцитов.

Функциональная активность В-лимфоцитов оценивается, как правило, по уровню иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови. Анализ содержания иммуноглобулинов класса М свидетельствует о том, что эти крупномолекулярные белки определяются у больных ХТ довольно часто в повышенной концентрации $> 1,8$ г/л. Эти концентрации обнаружены у больных ХКТ (57%) и ХДТ (72%), что делает тест на определение концентрации IgM в сыворотке крови не только диагностически значимым, но и свидетельствующим о поступлении новых микробно-вирусных антигенов в организм (Paul, 1989).

Что касается концентрации иммуноглобулинов класса G, то следует сказать, что высокая степень вариабельности не позволяла определить диагностическую значимость опреде-

ления этого белка в сыворотке крови. Уровень сывороточного IgA также был вариабелен, практически в стадии ремиссии (вне обострения воспалительного процесса в миндалинах или через месяц после обострения ХТ) находился на уровне его содержания у лиц контрольной группы.

Наряду с этим следует отметить, что повышенное содержание IgG и в меньшей мере IgA сочеталось с высоким уровнем антистрептолизина-О, определяемого в сыворотке крови больных ХТ. Такие параллели выявлены нами при анализе иммунограмм больных ХТ как в компенсированной форме, так и декомпенсированной (табл. 3.1). Особенно это было выражено у больных ревматизмом и ревматоидным артритом, сочетающихся с наличием хронической патологии со стороны небных миндалин. Можно полагать, что иммунопатологические реакции, которые могут быть пусковым моментом в развитии патологии соединительной ткани, имеют высокую диагностическую ценность в плане показаний для выбора стратегии лечения. Как показали наши микро-

Таблица 3.1. Частота обнаружения (%) повышенных уровней IgG (> 15,0) и антистрептолизина-О (> 250 МЕ) в сыворотке крови, бета-гемолитического стрептококка (БГСА) в миндалинах и со слизистой зева больных различными формами хронического тонзиллита, ревматизмом с наличием хронического тонзиллита и после тонзиллэктомии

| Группы \ Показатели | IgG | АСЛ-О | БГСА |
|---------------------------------|--------|--------|--------|
| Контроль (32) | 3,0% | 1,5% | 0,6% |
| ХКТ (40) | 15,0%* | 14,5%* | 5,8%* |
| ХДТ (рецидивы ангин) (39) | 12,8%* | 17,0%* | 7,5%* |
| ХДТ (ревматизм) (44) | 18,8%* | 21,5%* | 19,0%* |
| Тонзиллэктомия (31) + ревматизм | 16,5%* | 18,0%* | 5,0%* |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю.

биологические исследования, проведенные по выявлению в этих случаях бета-гемолитического стрептококка группы А в миндалинах экспресс-методом, последний выявлялся почти в 20% указанных наблюдений.

Дальний анализ показывает, что при компенсированной форме тонзиллита достоверно возрастает частота отклонений от показателей у контрольной группы в сторону увеличения уровня К-активности и средней величины деструктивной активности этих клеток, что делает его весьма ценным диагностическим параметром в оценке состояния системы иммунитета у больных ХТ (рис. 3.1).

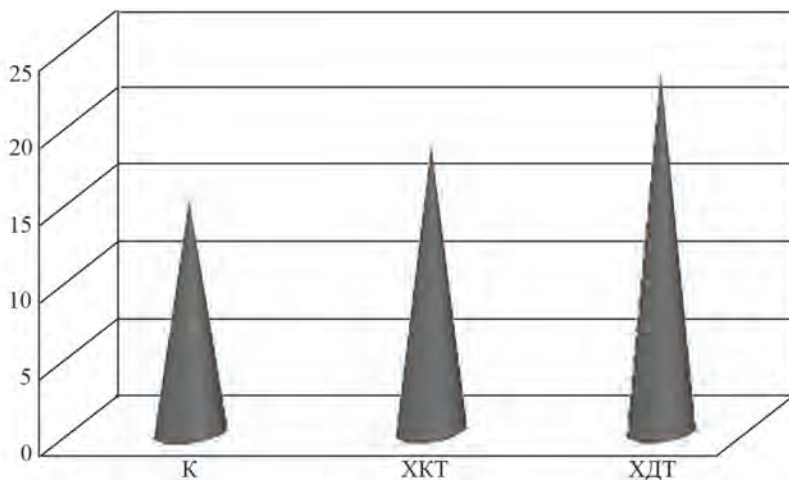


Рис. 3.1. К-активность в отношении ксеногенных мишеней

Из ряда специальных тестов следует выделить наличие антител к антигенам соединительной ткани и лимфоцитам миндалин. Отмечено, что титры антител к указанным антигенам выявлялись чаще, как правило, при декомпенсированной форме ХТ и свидетельствуют об аутоиммунных нарушениях в системе иммунного гомеостаза (рис. 3.2).

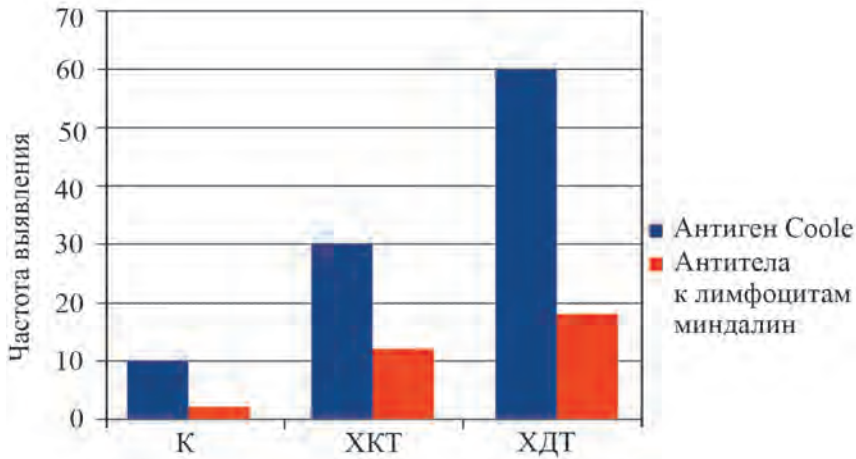


Рис. 3.2. Частота выявления антител к антигену Coole соединительной ткани человека в сыворотке крови больных различными формами хронического тонзиллита и антител к аллогенным лимфоцитам небных миндалин

Частота выявления антител к аллогенным тонзиллярным лимфоцитам у больных с ХТ достоверно превышает этот показатель, выявляемый у лиц контрольной группы без признаков патологии лимфоглоточного кольца, и может свидетельствовать об ослаблении механизмов контроля за появлением аутореактивных клонов В-лимфоцитов в миндалинах, т.е. о дисрегуляции процесса формирования в небных миндалинах В-иммуноцитов или даже нарушении процессов апоптоза (Brandtzaeg, 1996). Если учесть эти предпосылки, то можно считать этот диагностический тест имеющим низкую диагностическую ценность в вопросах иммунодиагностики при ХТ.

Выявление антител к антигенам соединительной ткани при ХТ имело те же тенденции, что и при определении антител к тонзиллярным лимфоцитам. Не исключено, что часть этих положительных реакций (в титрах выше 1:40) может быть обусловлена перекрестными реагирующими антите-

лами против структур бета-гемолитического стрептококка группы А, являющегося одним из основных патогенных микроорганизмов в генезе ангины и ХТ. Данные наших исследований, как и работ, проведенных ранее, не позволяют с достоверностью говорить о первичности небных миндалин в формировании аутоиммунной гуморальной реакции против соединительнотканых антигенов организма. Высокая диагностическая значимость этой реакции может быть обусловлена при наличии в организме помимо ХТ системной патологии соединительной ткани.

Проведение сопоставительного анализа наличия одновременно антител к стрептококку (АСЛ-О) и к антигену соединительной ткани по Coole в РПГА у одних и тех же лиц позволяет утверждать, что в 1/3 случаев гуморальные противосоединительнотканые реакции совпадали с повышенным (> 250 МЕ) содержанием АСЛ-О в сыворотке крови больных ХТ как при компенсированной, так и декомпенсированной формах ХТ (табл. 3.2). Надо полагать, что наличие обоих ти-

Таблица 3.2. Выявление антител к антигенам соединительной ткани и к стрептолизину-О в сыворотке крови, а также высеваемость бета-гемолитического стрептококка группы А из лакун небных миндалин больных хроническим тонзиллитом и практически здоровых лиц

| Группы | Частота выявления положительных случаев из n | | |
|-------------------|--|------------------|--|
| | бета-гемолитический стрептококк | АСЛ-О (> 250 МЕ) | антитела к соединительной ткани (> 1 : 40) |
| ХКТ (n = 20) | 3/20 | 6/20* | 6/20* |
| ХДТ (n = 20) | 4/20* | 7/20* | 6/20* |
| Контроль (n = 19) | 1/19 | 2/19 | 0 |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю.

пов антител в сочетании с микробиологическим определением бета-гемолитического стрептококка в ротоглотке является весьма высоким диагностическим и прогностическим признаком и может быть основанием для выбора тактики лечения больного, которая должна быть ориентирована прежде всего на элиминацию этиотропного фактора для уменьшения стимуляции гуморального иммунитета, на снятие аутоаллергического и аутоиммунного компонентов в механизмах повреждения соединительной ткани.

Помимо гуморального, следует, по-видимому, учитывать и клеточный тип реагирования, особенно на микробные антигены и антигены соединительной ткани, которые могут быть в условиях длительного течения ХТ (более 5 лет) доминирующим типом иммунопатологической реакции.

Как показали исследования (в материалах предыдущей главы), при декомпенсированной форме тонзиллита преобладают не только абсолютные значения более высокого уровня сенсibilизации лимфоидных клеток к антигенам стрептококков, стафилококков, но и повышение распространенности этой сенсibilизации и расширение ее антигенного спектра за счет аутоиммунных реакций. Проведенный анализ позволяет заключить, что клеточные реакции иммунитета, включая аутоиммунные проявления против антигенов соединительной ткани, имеют достаточно высокую диагностическую ценность в определении состояния системных реакций иммунитета при ХТ.

Наряду с исследованием системного иммунитета при ХТ важно вести учет и анализировать состояние факторов локального иммунитета, среди которых наиболее важным в области верхних дыхательных путей является секреторный иммуноглобулин А.

Проведенные исследования показали, что у больных ХТ в обеих формах имеет место снижение этого белка в слюне и

ротоглоточном секрете в целом, более выраженное по средним показателям у больных с декомпенсированной формой ХТ. Новыми можно считать данные о соотношении секреторной и мономерной форм этого класса иммуноглобулинов в слюне больных ХТ, что по современным данным (В.П. Быкова, 1999) отражает процессы синтеза этого белка и возможные варианты его деградации за счет воспалительных факторов. Можно считать, что снижение секреторного IgA и увеличение мономерной формы этого белка до известной степени могут отражать нарушения процессов комитирования В-лимфоцитов к определенным антигенам, продуцирующих в дальнейшем иммуноглобулин класса А в участках слизистой оболочки дыхательных путей, слюнных и слезных железах. Наряду с этим одинаковые значения снижения секреторной формы или повышения мономерной формы иммуноглобулина класса А выявлялись как при компенсированной, так и декомпенсированной формах ХТ и отличались лишь степенью распространенности отклонений, которая была более значимой при декомпенсированной форме ХТ. С учетом изложенного можно считать, что снижение в слюне уровня секреторного IgA более чем в 2 раза и частота выявления сниженного уровня примерно в 50% случаев ХТ делают его показателем высокой диагностической ценности и одним из основных по ранговой значимости.

Наряду с изучением содержания димерно-секреторной композиции (sIgA) в слюне или ротоглоточном секрете проведено исследование уровня мономерной формы этого белка (рис. 3.3), а также иммуноглобулина класса G. Их увеличение в исследуемых жидкостях следует рассматривать как деградацию димерной структуры, либо увеличение их содержания связано с процессами повреждения эпителиальных структур и выходом сывороточных иммуноглобулинов на поверхность слизистой (Barret,

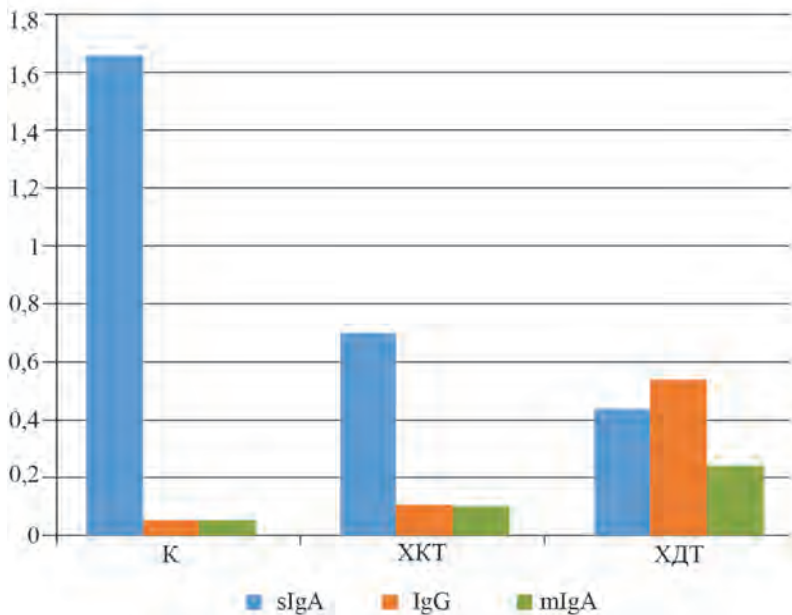


Рис. 3.3. Соотношение различных классов иммуноглобулинов в ротоглоточном секрете больных различными формами хронического тонзиллита

1996; Lamm, 1998). Нарастание их содержания в секретах слизистых оболочек, особенно при одновременном снижении секреторной формы иммуноглобулина А, следует трактовать как прогностически неблагоприятный признак. Этот тест имеет также достаточную диагностическую ценность, является новым в плане трактовки результатов тестирования и может быть расценен как относительный диагностический признак, характеризующий состояние локальных механизмов гуморального иммунитета при ХТ. Однако дифференциально-диагностическими свойствами в установлении формы ХТ эти тесты обладать не могут, поскольку пределы флюктуации индивидуальных значений при обеих формах могут быть весьма близкими.

3.2. Онтогенетические особенности иммунодиагностики при хроническом тонзиллите

Используя указанные тесты, нам представлялось целесообразным определить влияние возрастных факторов при ХТ на вариабельность показателей и воспроизводимость данных тестов. С этой целью по уже указанной методике исследовано состояние иммунологической реактивности 40 детей в возрасте от 5 до 8 лет, болеющих различными формами ХТ. Из них 19 человек были определены как страдающие декомпенсированной и 21 – компенсированной формой ХТ, мальчиков в обеих группах было 26. В качестве группы сравнения было обследовано 11 практически здоровых детей в возрасте от 5 до 9 лет.

Было установлено (табл. 3.3), что концентрация секреторного иммуноглобулина А у детей, страдающих как ХКТ, так и ХДТ, в ротоглоточном секрете ниже, чем у практически здоровых лиц, и по средним величинам мало отличается от аналогичных показателей, выявляемых у взрослых больных ТОНЗИЛЛИТОМ.

Таблица 3.3. Сравнительная характеристика содержания секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете детей и взрослых различных клинических групп

| Группы | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------|----------|------------|------------|------------|------------|
| sIgA (средние), г/л | 1,26 | 0,65 | 0,52 | 0,32 | 0,42 |
| Достоверность различий | исходный | 1-2 < 0,05 | 1-3 < 0,05 | 1-4 < 0,05 | 1-5 < 0,05 |
| | | | 2-3 > 0,05 | 2-4 > 0,05 | 2-5 > 0,05 |
| | | | | 3-4 > 0,05 | 3-5 > 0,05 |

Примечания: 1 – практически здоровые дети; 2 – дети с ХКТ; 3 – дети с ХДТ; 3 – взрослые – контрольная группа; 4 – взрослые с ХКТ; 5 – взрослые с ХДТ.

Что касается таких параметров, как содержание провоспалительных белков типа G и E в ротоглоточном секрете, то тенденция в их повышении при обеих формах ХТ сохранялась и у детей (рис. 3.4). На этом же рисунке представлены данные и по содержанию мономерной (сывороточной) формы иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете больных ХТ детей, которые мало в чем отличались от изменений в их содержании у взрослых пациентов, страдающих ХТ.

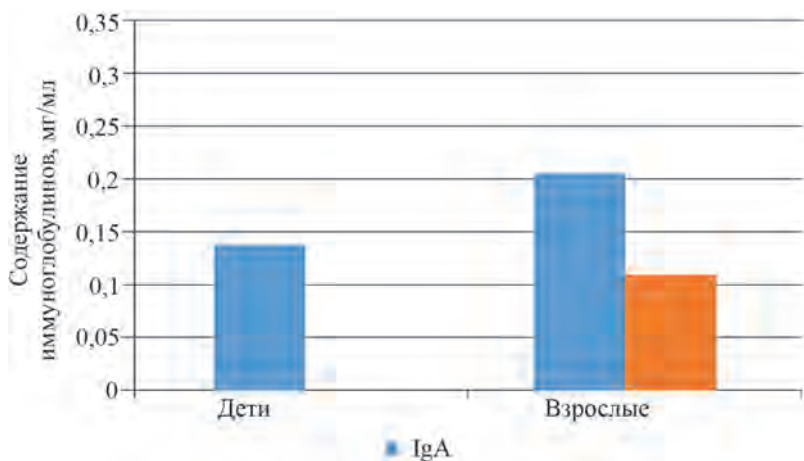


Рис. 3.4. Концентрация иммуноглобулина G и мономерного A в ротоглоточном секрете взрослых и детей при хроническом тонзиллите

Необходимо подчеркнуть, что у детей контрольной группы, в отличие от взрослых аналогичной группы, практически не выявляются мономерные формы иммуноглобулина класса А.

При исследовании такого параметра, как активность К-киллеров, не было выявлено существенных различий между взрослыми и детьми, страдающими ХТ, при использовании в качестве клеток-мишеней эритроцитов цыплят и антител к ним. Однако при постановке этого теста на фибробластах

было отмечено, что у взрослых больных ХТ этот показатель достоверно превосходил показатели К-активности против аллогенных фибробластов у детей с ХТ (рис. 3.5).

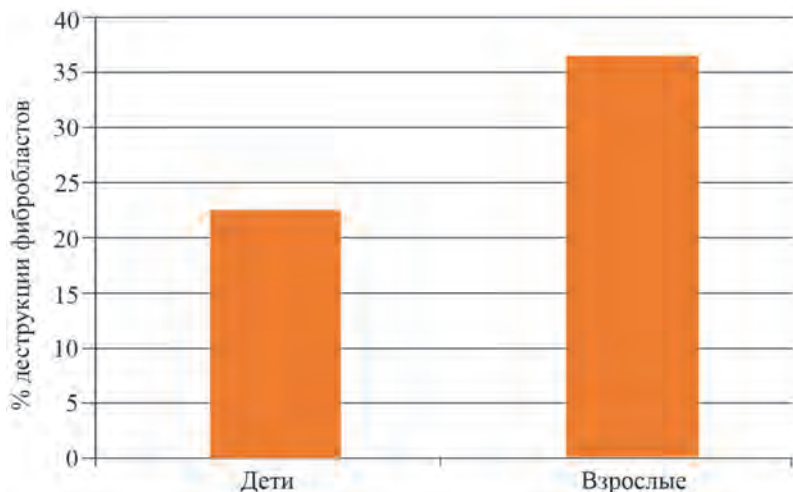


Рис. 3.5. К-активность лимфоцитов крови детей и взрослых при хроническом тонзиллите в отношении аллогенных фибробластов

Изучение гуморальной противострептококковой активности по уровню антистрептолизина-О в сыворотке крови детей и взрослых позволило сделать заключение, что у взрослых титры этих антител, как правило, выше, чем у детей, что отчасти может быть связано с внетонзиллярными очагами стрептококковой инфекции. При этом особое внимание следует обратить на длительность сохранения титров АСЛ-О на повышенном его уровне или на верхних границах условной нормы (250 МЕ или 1 : 320 при микрорастировке). Сопоставление этого параметра при декомпенсированной форме у детей и взрослых, исследованного на протяжении 3 месяцев, показало, что в диагностической оценке данного параметра следует прибегать к микробиологическим исследованиям

для выявления гемолитического стрептококка в области ротоглотки. При отсутствии данного микроба в миндалинах и сохранении повышенного уровня АСЛ-О в сыворотке крови можно думать о наличии очага внетонзиллярной инфекции. В таком случае данный тест является крайне важным в плане оценки стратегии отоларинголога в отношении оперативного или консервативного лечения миндалин.

Лабораторное обследование пациентов и наблюдение по крайней мере в течение 3 месяцев могут дать врачу объективные критерии в выборе стратегии и тактики лечения. В качестве примера приводим собственные наблюдения.

Больной Н., 12 лет, болеет ХТ на протяжении 4 лет, обострения ХТ в виде ангин 2–3 раза в году, протекают с высокой температурой и выраженным болевым синдромом. В момент обследования жалобы на покалывание и першение в горле. Консервативное лечение в виде назначения антибиотиков, антигистаминных средств и витаминов в период обострения, ингаляции (травяные настои) при реконвалесценции недостаточно эффективны. При фарингоскопии: небные миндалины 1-й степени гипертрофии, в отдельных лакунах казеозное содержимое, положительные симптомы Зака, Гизе, Преображенского. Слизистая оболочка задней стенки глотки бледная и истончена. Диагноз: ХТ, по «старой» классификации – декомпенсированная форма – рецидивы ангин. Хронический субатрофический фарингит. Иммунологическое исследование периферической крови и ротоглоточного секрета: IgM – 1,9, IgG – 9,9, IgA – 2,0 г/л, sIgA секрета – 0,7 мг/мл, мономерная форма – 0,8 мг/мл, IgG в слюне – 0,2 мг/мл, активность ЕЦК крови – 32%, К-активность клеток крови – 16,4%, Т-л – 31% (0,75), В-л – 12%, антител к лимфоцитам миндалин нет, к антигенам соединительной ткани – нет, АСЛ-О – 500 МЕ. Из лакун миндалин высевается бета-гемолитический стрептококк группы А

штамм 24, чувствительный с группе полусинтетических пенициллинов (амоксциллин). Назначен курс системной и локальной антибиотикотерапии (амоксиклав и промывание лакун раствором ампициллина) с последующей иммунореабилитационной терапией (тимоген, аевит, витамин С, сухие пивные дрожжи, IRS-19).

Обследован повторно через 2 месяца после лечения: иммуноглобулины в сыворотке IgM – 1,0, IgG – 9,0, IgA – 1,9 г/л, активность ЕЦК крови – 26,5%, К-активность клеток крови – 8,5%, sIgA – 1,0, мономерная форма IgA в ротоглоточном секрете – 0,2 мг/мл, других иммуноглобулинов не обнаружено, Т-л – 38% (1,2 Т/л), В-л – 20%, АСЛ-О – < 125 МЕ, из лакун миндалин бета-гемолитический стрептококк экспресс-методом не высевается. При фарингоскопии: небные миндалины без признаков гипертрофии, при надавливании шпателем в лакунах содержимого не обнаруживается. Симптомов ХТ не обнаруживается.

Приведенный пример свидетельствует о том, что в данном случае решающим в определении стратегии отоларинголога в отношении выбора метода лечения – оперативное или консервативное – было лабораторное заключение о наличии повышенных уровней АСЛ-О в крови и присутствие в лакунах небных миндалин бета-гемолитического стрептококка, что давало надежду на успешное лечение данного пациента консервативными методами.

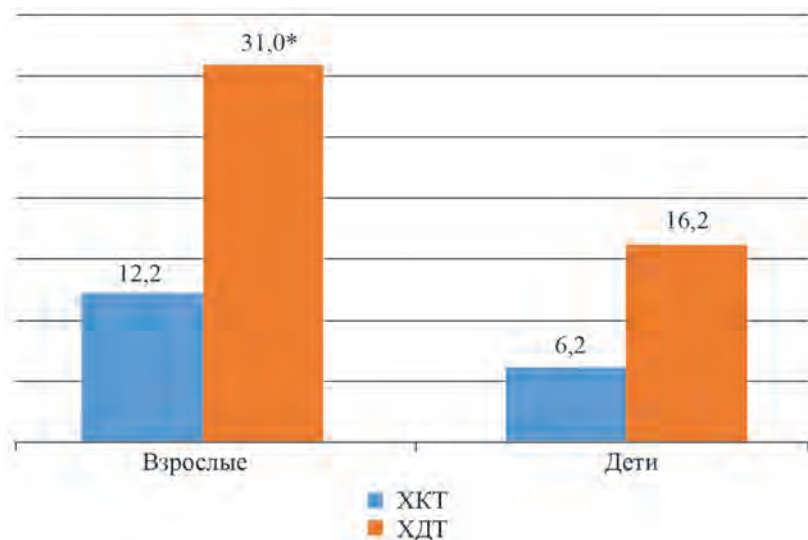
Надо полагать, что отсутствие в миндалинах данного микроорганизма в сочетании с длительно сохраняющимся высоким (повышенным) уровнем АСЛ-О в сыворотке может свидетельствовать о «невиновности» миндалин в происхождении антител к антигенам стрептококка и необходимости установления внетонзиллярного очага стрептококка, о чем уже многократно говорилось ранее (Б.С. Преображенский, Г.Н. Попова, 1970; В.А. Попа, 1984; В.Т. Пальчун, Б.М. Сага-

лович, 1995). Можно полагать, что одним из дальнейших тестов может быть системная антибиотико- и иммунореабилитационная терапия, направленные на ликвидацию стрептококкового очага. Снижение титров АСЛ-О и улучшение клинического состояния могут быть доказательствами верности клинико-иммунологических исследований в определении стратегии и тактики лечения больных ХТ.

В ходе дальнейших исследований по сопоставлению иммунологических параметров при ХТ у детей и взрослых не было выявлено существенного отклонения уровня IgE-антител в сыворотке крови детей по сравнению со взрослыми на следующие аллергены – *Str. haemol.*, *Str. virid.*, *Str. pyogenes*, *Staph. aureus*, *Staph. epid.*, *Kl. pneumonie*, а также агглютинирующих антител к данным антигенам, относящихся предположительно к классу G.

В отличие от сыворотки взрослых больных ХТ, в которой антитела к аллогенным лимфоцитам из небных миндалин определялись при обеих формах ХТ, у детей подобные иммуноглобулины выявлялись в повышенных, в сравнении с фоном, титрах ($> 1 : 20$) в единичных случаях при ХДТ (рис. 3.6).

При изучении содержания антител к антигенам соединительной ткани у детей и взрослых, болеющих ХТ, было обнаружено, что антитела к антигену соединительной ткани типа Coole у детей обнаруживались в сыворотке крови только в тех случаях, когда признаками декомпенсации хронического процесса в небных миндалинах были ревматические заболевания (ревматоидный артрит или ревматизм). Так, считая значимыми титры к антигенам соединительной ткани $> 1 : 40$, было выяснено, что у 2 из 19 обследованных детей с компенсированной формой ХТ без сопутствующей патологии системного характера антитела были выявлены в титрах $1 : 80$, а из 20 больных с декомпенсированной фор-



Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю.

Рис. 3.6. Содержание антител к аллогенным тонзиллярным лимфоцитам у детей и взрослых с хроническим тонзиллитом (титр по 50% выходу изотопа из разрушенных лимфоцитов, меченых ^{51}Cr)

мой – у 4, из которых у 1 был поставлен диагноз ревматизм и у 2 – ревматоидный артрит.

Образование таких цитокинов, как LIF, лимфоцитами периферической крови детей с ХТ на микробные и соединительнотканые антигены отражает похожие закономерности, обнаруженные при исследовании уровня иммуноглобулинов к этим антигенам в сыворотке крови (табл. 3.4).

Можно констатировать, что у взрослых, больных ХТ, имеет место более частое выявление поливалентной сенсibilизации как к алло-, так и аутоантигенам. Логично допустить, что взрослый организм за время своей жизни имеет контакт с большим количеством патогенных агентов, которые и оставляют состояние клеточной сенсibilизации или, обусловли-

Таблица 3.4. Частота выявления продукции LIF лимфоцитами миндалин детей и взрослых с хроническим тонзиллитом на микробные и соединительнотканые антигены

| Группы | % среди обследованных с индексом торможения миграции < 0,66 | | |
|-------------------|---|------------------------|---------------|
| | стрептококк гемолитический группы А | стафилококк золотистый | антиген Coole |
| <i>Дети</i> | | | |
| Контроль (n = 22) | 5% | < 5% | 0 |
| ХТ (n = 26) | 15%* | 5,5% | < 5% |
| <i>Взрослые</i> | | | |
| Контроль (n = 39) | 12,5% | 10,5% | < 5% |
| ХТ (n = 28) | 50%* | 25%* | 17,7%* |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю в каждой группе.

вая повреждение тканевых структур, приводят к появлению аутореактивных Т-лимфоцитов.

При определении у детей, страдающих ХТ, количественной и функциональной характеристики Т-лимфоцитов было установлено, что у них при ХТ снижены количественные и функциональные характеристики Т-системы иммунитета в периферической крови в большей степени, чем у взрослых (табл. 3.5).

Вклад собственно ХТ в этот процесс является незначительным, поскольку в исследуемом возрасте имеет место онтогенетическая недостаточность количественной части иммунокомпетентных клеток и вычленил влияние хронического воспаления на эти показатели не представляется возможным, однако данный тест следует использовать в комбинации с нагрузочными пробами с иммуномодуляторами *in vitro* для оценки состояния системы иммунитета по про-

дукции CD2+, CD3+, CD4+ антигенов, подбору наиболее эффективных иммуномодуляторов для иммунокоррекции, определения степени иммунологической недостаточности в Т-звене пациентов.

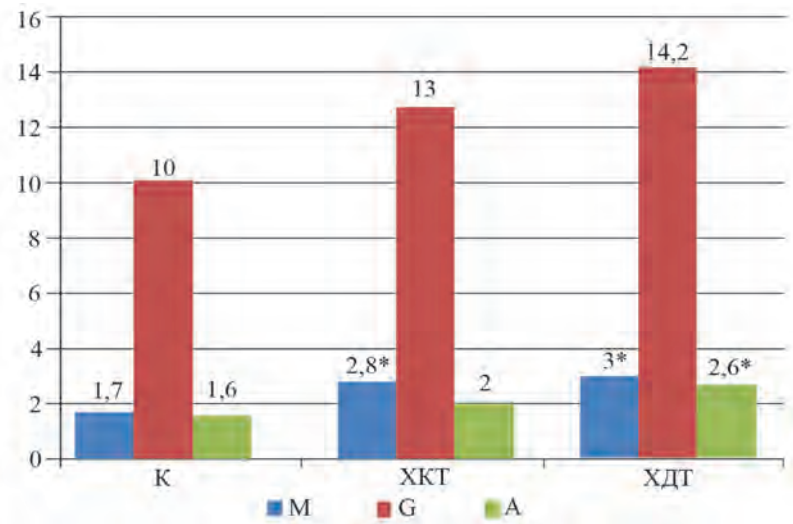
Таблица 3.5. Содержание (Т/л) различных субпопуляций Т-лимфоцитов и их функциональная активность (ИВЛ) у детей и взрослых различных клинических групп

| Группы | CD2 – ИВЛ | CD3 | CD4 |
|-------------------|-----------|-----|------|
| <i>Дети</i> | | | |
| Контроль (n = 38) | 1,6–0,63 | 1,5 | 0,8 |
| ХТ (n = 42) | 1,1–0,90* | 1,2 | 0,5* |
| <i>Взрослые</i> | | | |
| Контроль (n = 31) | 1,6–0,42 | 1,6 | 0,85 |
| ХТ (n = 55) | 1,3–0,88* | 1,3 | 0,75 |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю в каждой группе.

Объяснить большую частоту снижения числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций наличием ХТ маловероятно. По-видимому, речь может идти о том, что у взрослых лиц с ХТ чаще выявляется сопутствующая патология с ее негативным воздействием на клетки системы иммунитета, о чем будет сказано в последующих материалах данной главы.

Что касается последнего теста по исследованию значения определения иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови, то, по нашим данным, существенных различий в содержании иммуноглобулинов различных классов в крови детей и взрослых, болеющих ХТ, не наблюдается, за исключением повышения IgM как в группе детей с ХТ, так и взрослых при обеих формах тонзиллита.



Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю.

Рис. 3.7. Уровень иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови больных различными формами хронического тонзиллита и практически здоровых детей (г/л)

На рис. 3.7 представлены результаты исследований по определению содержания иммуноглобулинов различных классов у детей с ХТ обеих форм и практически здоровых детей.

3.3. Состояние параметров иммунитета у больных хроническим тонзиллитом при сопутствующих заболеваниях

При установлении характерных сдвигов в системе иммунитета при том или ином заболевании необходимо учитывать возможность влияния на уровень различных параметров других сопутствующих заболеваний.

С целью проверки этого положения нами было обследовано 22 больных ХТ, из которых 12 страдали дополнительно

хроническим бронхитом и 10 – хроническим некалькулезным холециститом. Показатели состояния системы иммунитета у этих больных сравнивали с аналогичными показателями 10 больных декомпенсированной формой (рецидивы ангина) ХТ без наличия сопутствующей системной или органной патологии. Возраст больных колебался от 22 до 45 лет, лиц женского пола было 26 человек.

Больные были обследованы терапевтом, невропатологом, окулистом и стоматологом и на момент иммунологического тестирования отвечали таким требованиям:

- отсутствие признаков острого процесса в течение последних 2 недель;
- завершение приема любых лекарств за последние 2 недели до начала обследования;
- наличие внеменструального периода;
- обследование натощак в фиксированное время.

Для сопоставления были отобраны тесты стандартного протокола иммунологического обследования больных лаборатории патофизиологии и иммунологии Института отоларингологии имени проф. А.И. Коломийченко АМН Украины:

- 1) лейкоциты крови и лейкоцитарная формула с учетом БГЛ;
- 2) количественная оценка Т-лимфоцитов (Е-РОК или CD3 МКАТ-тесты);
- 3) чувствительность Т-лимфоцитов к иммуномодуляторам *in vitro*;
- 4) функциональная активность Т-лимфоцитов по тесту ИВЛ;
- 5) активность ЕЦК крови;
- 6) чувствительность ЕЦК к иммуномодуляторам *in vitro*;
- 7) активность К-клеток крови;
- 8) определение иммуноглобулинов сыворотки;
- 9) исследование уровня ЦИК в сыворотке крови;

- 10) определение уровня антистрептолизина-О;
- 11) изучение фагоцитарной активности клеток крови;
- 12) определение секреторной и мономерной форм IgA в ротоглоточном секрете;
- 13) исследование наличия и уровня IgG в ротоглоточном секрете;
- 14) определение содержания в ротоглоточном секрете форменных элементов крови (нейтрофилов и лимфоцитов) и клеток эпителия.

Данные для анализа показателей системного иммунитета представлены в табл. 3.6.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при сочетании ХТ с хроническим бронхитом или хроническим холециститом некоторые показатели изменяются мало (уровень IgM, ЦИК в сыворотке, фагоцитарная активность нейтрофилов), активируются или усиливаются (К-активность лимфоцитов крови, уровень антистрептолизина-О) либо снижаются (число Т-лимфоцитов с антигенами CD2+, CD3+). Эти данные свидетельствуют о том, что показатели системного иммунитета могут изменять свои значения не только при взаимодействии хронически воспаленных миндалин и системы иммунитета, но и быть обусловлены влияниями со стороны патологических процессов в других органах. Сказанное в значительной степени относится к большинству случаев ХТ, особенно у взрослых, поскольку за время жизни они успевают «набирать» большой спектр патологических процессов в различных органах и системах, нежели дети. Поэтому при проведении анализа иммунограммы, определяющей параметры системного иммунитета у больных ХТ, следует тщательно обследовать больного для выявления внетонзиллярных патологических очагов. В самой иммунограмме следует выделять те моменты, которые являются характерными для ХТ. Это прежде всего уровень антистреп-

Таблица 3.6. Показатели системного иммунитета у больных хроническим тонзиллитом при наличии сопутствующих заболеваний

| Показатели | Средние значения показателей в группах | | |
|--|--|----------------------|-----------------------|
| | А | Б | В |
| Т-лимфоциты (абс.) | 1,2 Т/л (0,6–1,5) | 0,9 Т/л (0,6–1,1) | 0,8 Т/л* (0,4–1,0) |
| Чувствительность | | | |
| Тималин | 1,3 | 1,4* | 1,4* |
| Т-активин | 1,5* | 1,5* | 1,4* |
| Тимоптин | 1,4 | 1,3* | 1,3* |
| АСЛ-О (МЕ) | 320 (125–500) | 500* (все 500) | 320 (125–500) |
| IgM сыворотки (г/л) | 1,9 (0,9–2,1) | 2,1 (1,3–2,6) | 1,8 (1,2–2,0) |
| ЦИК (усл. опт. ед.) | 100 (20–140) | 137* (110–180) | 115 (60–140) |
| Антитела к лимфоцитам миндалин (log титра) | 5,2 | 6,0 | 6,4 |
| К-активность (% деструкции мишеней) | 16,4 | 26,2* | 33,1* |
| Фагоцитарная активность клеток крови (%) | 55,5 | 50,0 | 49,0 |

Примечания: А – группа больных ХТ без сопутствующей патологии; Б – группа с ХТ в сочетании с хроническим бронхитом; В – группа с ХТ в сочетании с хроническим холециститом; * – статистически значимо по отношению к группе А.

толизина-О и наличие антител к тонзиллярным лимфоцитам. В сочетании с данными микробиологического анализа о персистенции в миндалинах микроорганизмов, способных играть этиопатогенетическую роль (бета-гемолитический

стрептококк группы А, *Нem. influenza*, некоторые серотипы стафилококка, аденовирусов 1–5 типов), можно с высокой вероятностью полагать, что иммуномикробиологические факторы являются ведущими факторами в патогенезе ХТ и отражают типичные для этого заболевания изменения в параметрах иммунитета.

Что касается факторов локальной иммунной защиты, то вероятнее всего, что заболевания различных отделов дыхательных путей также сопровождаются сниженным уровнем sIgA (рис. 3.8) и повышением мономерной формы этого белка и IgG в ротоглоточном секрете. Вместе с тем, при сопутствующих воспалительных процессах в желчевыводящих путях эти изменения выглядели менее значимыми (рис. 3.9).

Проведенные исследования по анализу состояния различных параметров местного и системного иммунитета свидетельствуют о том, что по данным иммунограмм диагностика формы ХТ не представляется возможной. Данные иммунологического обследования не отражают и функциональных

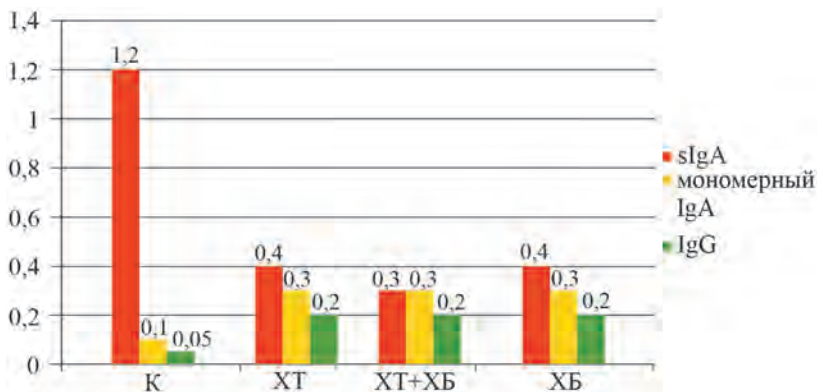
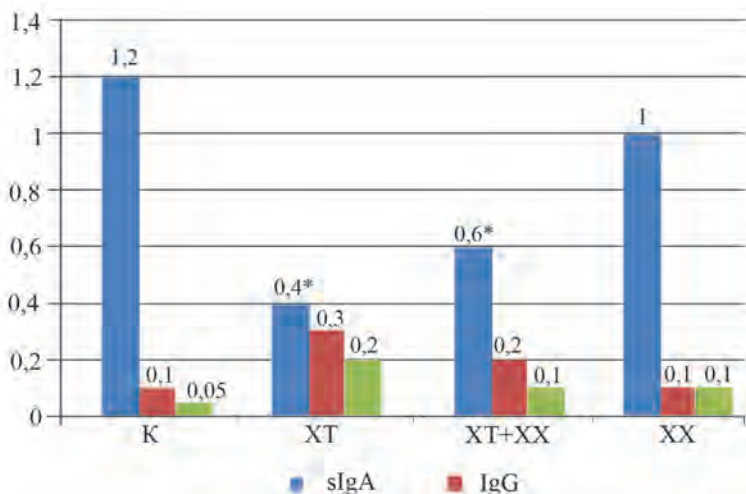


Рис. 3.8. Содержание sIgA, мономерной формы IgA и IgG в ротоглоточном секрете у больных с хроническим тонзиллитом в сочетании с хроническим бронхитом и без него, а также у лиц контрольной группы



Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю.

Рис. 3.9. Содержание sIgA и мономерного IgA в ротоглоточном секрете у больных с хроническим тонзиллитом в сочетании с хроническим холециститом

возможностей миндалин, степени тяжести воспалительного процесса в них и их возможного резерва. Факторы локального иммунитета, в частности содержание иммуноглобулинов классов А и G в ротоглоточном секрете, являются информативными в плане возможной характеристики функционального состояния небных миндалин и гуморального иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Проведение иммунодиагностики при ХТ является необходимым компонентом для определения состояния системы иммунитета в целом для решения вопроса о необходимости проведения иммунокорректирующих мероприятий, способствующих созданию благоприятного фона для эффективной терапии ХТ.

Исследованы клиничко-иммунологические параллели при ХТ, касающиеся различных форм ХТ, а также особенности

в иммунодиагностике системы иммунитета у больных ХТ, касающиеся возрастных факторов и влияния на характер иммунограммы наличия сопутствующих заболеваний.

Из достаточно большого числа иммунологических методов исследования отобраны наиболее информативные параметры, анализ которых позволит отоларингологу в содружестве с клиническим иммунологом более успешно решать вопросы повышения эффективности лечения больных ХТ.

Анализируя данные (см. табл. 3.6), следует подчеркнуть, что тонзиллэктомия у больных ревматизмом хотя и снижает высеваемость бета-гемолитического стрептококка группы А из ротоглотки, однако не снижает уровня стимуляции системы иммунитета антигенами этого микроорганизма, о чем свидетельствует одинаковая частота выявления повышенных титров АСЛ-О в сыворотке больных как компенсированной, так и декомпенсированной формами ХТ, что свидетельствует в пользу того, что очаги этой стимуляции находятся вне пределов ротоглотки.

Что касается функциональной активности различных групп клеток-киллеров периферической крови, то рассчитывать на диагностическую значимость такого показателя, как НК-активность, не имеет смысла в силу достаточной вариабельности показателя и отсутствия прямой коррелятивной связи этой активности с выраженностью воспалительного процесса в миндалинах. Наряду с этим, высокие цифры этой активности, например 60 и более процентов, могут свидетельствовать о вирусной активации этой цитотоксичности или о развитии аутоиммунных процессов. Определенное значение в иммунодиагностике при ХТ может иметь активность К-киллеров или антителозависимых клеток-киллеров.

Таким образом, на основании проведения широкого спектра иммунологических исследований у больных ХТ для определения характерных отклонений в иммунном статусе

представляется наиболее целесообразным использовать следующие лабораторные тесты:

Высокой диагностической ценности:

- уровень секреторного иммуноглобулина А в слюне;
- соотношение димерной и мономерной форм IgA в слюне;
- содержание IgG в слюне;
- активность К-киллеров периферической крови;
- титры антител к стрептолизину-О, другим микробным антигенам;
- повышенный уровень IgM в сыворотке крови.

Относительной диагностической ценности:

- антитела к лимфоцитам миндалин в титре выше 1 : 20;
- антитела к антигенам соединительной ткани;
- продукция цитокинов типа LIF на микробные антигены, на антигены соединительной ткани;
- число Т-лимфоцитов и их субпопуляций;
- функциональная активность Т-лимфоцитов;
- чувствительность Т-лимфоцитов к иммуностропным препаратам *in vitro*;
- определение степени дисиммуноглобулинемии в сыворотке.

Глава 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИНДАЛИН ДЛЯ ВЫБОРА СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

Данные исследований, представленные в предыдущих главах работы, свидетельствуют, что на основании предложенных нами иммунодиагностических тестов можно достоверно говорить о состоянии иммунной системы организма у больных ХТ без оценки его формы и тем более резервных возможностей самих миндалин. В связи с этим возникает необходимость в разработке таких подходов в оценке состояния миндалин, где можно с большей долей вероятности судить об их функциональных возможностях, что способствовало бы объективному выбору стратегического метода лечения – консервативного или радикального. Существовавшие до сих пор тесты базировались на интенсивности трансмиграции клеток «белой» крови на поверхность миндалин, исследовании процентного содержания клеток различного гистогенеза (Е.А. Извин, 1989), бактериологическом исследовании содержимого лакун (В.А. Попа, В.Р. Гофман, 1996; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999, 2003, 2010). Практически не существует ни одного теста, который был бы патогномичным для ХТ и основывался на четких лабораторных критериях. В связи с этим появились клинические тесты, которые по отдельным признакам заболевания приводились к определенному количеству баллов, что и было решающим для рекомендаций по выбору метода лечения тонзиллита – шкалы Сентора и МакАйзек. В них не учтен ни один из лабораторных признаков наличия хронической

инфекции в организме, а реакции иммунной системы признаются как малообъективные и не имеющие существенного значения (J. Windfhur, N. Toepfner et al., 2016).

Принадлежность миндалин глоточного кольца к системе иммунитета позволяет говорить о том, что функциональный резерв миндалин должен определяться по количественной и функциональной оценке клеток миндалин как при антигенной стимуляции (адекватный раздражитель), так и без нее. В исследованиях последних десятилетий было показано, что клетки миндалин *in vitro* могут быть стимулированы как тимическими иммуномодуляторами, так и физическими факторами (О.Г. Рыльская, 1990; В.В. Кищук, 1996; О.Ф. Мельников, 1998, 2000; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999). Функциональная активность таких стимулированных клеток из миндалин была более высокой по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствовало об обратимости процесса функциональной депрессии таких функциональных групп клеток, как естественные цитотоксические клетки и фагоцитирующие тонзиллоциты. С учетом этого обстоятельства, а также возможности учета числа В-IgА комитированных лимфоцитов с использованием иммуногистохимического метода (Brandtzaeg, 1988) были проведены исследования по изучению иммунофункционального резерва клеток небных миндалин больных ХТ в тестах *in vitro* и *in vivo*, а также исследование иммунологических параметров состояния ткани небных миндалин больных ХТ, миндалина которых были обработаны иммуномодуляторами до тонзиллэктомии.

Принадлежность миндалин глоточного кольца к системе пограничной лимфоидной ткани, их активное участие в формировании локального и системного иммунитета, доказанные в последние десятилетия, не позволяют согласиться с мнением немецких авторов об отказе от диагноза «хронический тонзиллит» и от необходимости учета роли минда-

лин в формировании локального иммунитета. В Институте отоларингологии Национальной академии медицинских наук Украины на протяжении 25 лет проводились исследования по изучению возможности определения реакции ткани миндалин при ХТ на неспецифические (физические) и специфические (нагрузка микробным материалом мукозальных вакцин) факторы как основу для определения их функционального резерва по ряду тестов, которые будут приведены ниже.

4.1. Исследование влияния иммуномодуляторов на функциональное состояние клеток небных миндалин *in vitro*

Исследования были проведены на клеточных взвесах из миндалин больных декомпенсированной формой ХТ, полученных по схеме, описанной В.И. Милько и соавторами (1976). На этих клеточных взвесах исследовали влияние различных модификаторов биологического ответа на основные типы клеток, характеризующие участие миндалин в процессах иммуногенеза и реализации неспецифической цитотоксичности. Изучали следующие изменения среди клеток миндалин:

1) количество CD20 положительных клеток до и после воздействия иммуномодулирующими средствами (В-лимфоциты);

2) изменение количества лимфоцитов с CD3 рецептором на клетках миндалин с применением моноклональных антител, определяющих общий для Т-лимфоцитов маркер;

3) уровень К-активности в присутствии антител к клетке-мишени (эритроциты цыплят) с использованием спектрофотометрического метода.

В качестве агентов физической природы для стимуляции на основе предшествующего анализа данных литературы

(Г.Э. Тимен, 1981; О.Ф. Мельников, 1981, 1986; Г.С. Датов и соавт., 1990; Yamabe et al., 1996) и собственных предварительных исследований были выбраны гелий-неоновый лазер (ЛГ-75) и переменное магнитное поле промышленной частоты (Магнитер, АМТ-0,1), а также биомодуляторы: тимоген, т-активин и спленин.

Клеточные взвеси обрабатывали лучом лазера с длиной волны 630 нм с плотностью мощности 5 мВт/см² в течение от 30 секунд до 1 минуты. Переменное магнитное поле применяли в установленном нами ранее оптимальном режиме: 10 мТл в непрерывном режиме и экспозицией 10 минут. Тимоген и т-активин применяли *in vitro* в дозах 10 мкг/мл, спленин – 50 мкг/мл клеточной взвеси.

Обязательными условиями были одинаковое содержание лимфоидных клеток в единице объема и их жизнеспособность не ниже 5% от количества лимфоидных клеток в одном тесте.

Влияние гелий-неонового лазера на иммунофункциональное состояние клеток небных миндалин было отмечено только при экспозиции 30 секунд и касалось, в основном, лимфоцитов, обеспечивающих К-активность (табл. 4.1).

Таблица 4.1. Влияние гелий-неонового лазера на показатели клеточного и гуморального иммунитета при культивировании клеток миндалин *in vitro*

| Показатели иммунитета | К-активность (% деструкции) | Т-лимфоциты (% CD3 клеток) | В-лимфоциты (% CD20 клеток/мл) |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ХТ до | 14,0 | 24,0 | 17,8 |
| ХТ после | 22,0* | 21,5 | 16,6 |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю.

ПЭМП (переменное электрическое магнитное поле) активировало К-активность и экспрессию CD20 на клетках миндалин (табл. 4.2).

Таблица 4.2. Влияние ПЭМП на показатели активации иммунитета *in vitro* при обработке клеток миндалин

| Показатели иммунитета | К-активность | CD3 клетки | CD20 клетки |
|-----------------------|--------------|------------|-------------|
| ХТ до | 14,0 ± 3,4 | 24,0 ± 5,8 | 17,8 ± 4,0 |
| ХТ после | 22,4* ± 4,3 | 27,0 ± 6,8 | 41,5* ± 7,5 |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю.

При использовании только биомодуляторов типа т-активина и спленина, синтетического препарата тимогена было показано, что наиболее активно функциональная активность тонзиллярных клеток лимфоидного ряда проявлялась в культуре при действии т-активина, в меньшей мере тимогена и совсем незначительно спленина (табл. 4.3).

Таблица 4.3. Действие биомодуляторов на показатели активности К-клеток, экспрессию антигенов CD3 и CD20 в культуре клеток миндалин

| Препараты | К-активность | Маркер CD3 Т-лимфоцитов | Маркер CD20 В-лимфоцитов |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Тимоген (n = 14) до после | 12,6 (10–15) 19,4 (11–23) | 18,2 (13–23) 29,4* (17–36) | 14,2 (8–16) 19,0 (все 19) |
| Т-активин (n = 4) до после | 12,6 (10–15) 22,8* (11–30) | 18,2 (13–23) 36,0* (16–40) | 14,2 (8–12) 17,8 (11–20) |
| Спленин (n = 14) до после | 12,6 (10–15) 13,5 (10–16) | 18,2 (13–23) 22,5 (13–27) | 14,2 (8–12) 16,5 (10–20) |

Примечания: * – статистически значимо по отношению к контролю; в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений.

Полученные данные совпадают с мнением о том, что тимические препараты больше активируют реакции клеточного типа, тогда как физические факторы и, в частности, ПЭМП – реакции гуморального типа, прежде всего

антителогенез (О.Ф. Мельников, 1981; Л.П. Калиновская, О.Ф. Мельников, 1983).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что даже при так называемой декомпенсированной форме (старая классификация, И.Б. Солдатов, 1975) ХТ происходит активация клеточно-гуморальных факторов иммунитета в клетках миндалин в культуре *in vitro*. Наиболее активным стимулирующим действием обладали магнитное поле, биомодуляторы т-активин и тимоген. Логично полагать, что сочетание активирующих влияний может быть более эффективным, нежели применение только одного иммуномодулирующего средства. Кроме того, миндалины являются иммунологически активным органом, в котором формируются, в основном, В-лимфоциты для последующей миграции в слизистую оболочку дыхательных путей, а также Т- и В-лимфоциты, представляющие клетки памяти как для местного, так и системного иммунитета. Поэтому наиболее адекватным раздражителем для них могут быть микробные антигены, которые наиболее часто высеваются из миндалин, например стрептококков или стафилококков. Для исследования в этом направлении использовано две комбинации иммуномодуляторов:

- ПЭМП в сочетании с микробными антигенами (стрептолизин-О и протеин А стафилококка);
- тимоген в сочетании с антигенами указанных микроорганизмов.

Антигены (200 мкг по белку) вносили в культуру клеток после ее омагничивания или одновременно с тимогеном и выдерживали в стерильных условиях в среде (RPMI-1640 с добавкой эмбриональной телячьей сыворотки до 2,5%, L-глутамина 290 мкг/мл и гентамицина 60 мкг/мл – реактивы фирмы SERVA, Германия) в течение 3 суток в условиях термостата. После этого проводили идентификацию CD20-

содержащих клеток с помощью моноклональных антител Leu12 и люминесцентной микроскопической техники.

Было установлено (табл. 4.4), что ПЭМП в сочетании с микробными антигенами увеличивало число CD20 положительных клеток на 50% примерно в 72% наблюдений, тогда как тимоген в аналогичном сочетании – в 64%, а использование только одних микробных антигенов – в 28%. Если сложить оба наиболее эффективных воздействия, то можно констатировать, что в 68% наблюдений имеет место активация клеток миндалин в сторону антителосинтеза. Этот факт может свидетельствовать в пользу возможной обратимости депрессии функциональной активности небных миндалин при ХТ, а также служить основой для разработки тестов для выявления функционального резерва небных миндалин.

Таблица 4.4. Содержание CD20 (%) положительных клеток во взвеси клеток небных миндалин от больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом до и после комбинированных воздействий

| Воздействия (n = 25) | CD20 клетки | Число положительных реакций | Процент положительных реакций |
|-----------------------------|--------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Контроль (исходный) | 12,0 (10–16) | 0 | 0 |
| Протеин А | 15,4 (10–18) | 6 | 24,0 |
| Стрептолизин-О | 17,1 (11–19) | 9 | 36,0 |
| ПЭМП + протеин А | 24,8 (14–31) | 18 | 72,0 |
| ПЭМП + стрептолизин-О | 22,5 (14–29) | 17 | 68,0 |
| Тимоген + протеин А | 22,5 (13–28) | 15 | 60,0 |
| Тимоген + стрептолизин-О | 22,8 (15–26) | 17 | 68,0 |

Примечание: в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений.

Для выяснения достоверности в частоте возможной депрессии функциональных проявлений активности клеток миндалин при той или иной форме ХТ были проанализированы все проведенные исследования, в которых проводилось воздействие на клетки миндалин различными иммуномодулирующими средствами с использованием метода углового преобразования по Фишеру. Если сложить все стимулирующие влияния *in vitro* и представить эти выражения интегрально, то получится, что около 69,5% больных декомпенсированной формой ХТ могут быть активированы в том или ином аспекте (клеточном или гуморальном). Можно считать, что такая стимуляция до известной степени отражает функциональный резерв ткани небных миндалин при ХТ.

Представленные данные имеют важное значение для разработки теста, поскольку они указывают на возможность активации процессов антителогенеза при ХТ под действием ПЭМП и антигенов-стимуляторов.

Надо полагать, что основной индикаторной системой для оценки функционального резерва миндалин при ХТ является определение усиления локальной, а возможно и системной антителопродукции, тестируемое как по интегральным показателям (уровень иммуноглобулинов), так и спектру антител к отдельным антигенам микроорганизмов, применяемых для стимуляции.

4.2. Исследование влияния иммуномодуляторов *in vivo* на иммунофункциональное состояние ткани миндалин

У 25 больных ХТ, которым была показана плановая тонзиллэктомия по клиническим признакам (рецидивы ангины до 3–5 раз в год, наличие в отдельных пациентов в анамнезе паратонзиллярных абсцессов), проведена предварительная комбинированная стимуляция небных миндалин с пред-

шествующим и последующим (в день операции) тестированием гуморального иммунитета в слюне и ткани миндалин. За неделю до операции больным проведено омагничивание небных миндалин с поверхности шеи аппаратом МАВР-1 (Украина) с характеристиками: время – 10 минут, напряженность магнитного поля – 15 мТл промышленной частоты. После этого на поверхность небных миндалин произведено однократное распыление полимикробного антигенного лизата, в качестве которого нами был выбран препарат IRS-19 (Solvey-Farma, Франция). Выбор этого иммуностимулятора был сделан по ряду причин. Прежде всего, препарат содержит практически весь набор антигенов тех микроорганизмов, которые являются этиологическим фактором заболеваний верхних дыхательных путей воспалительного характера. Во-вторых, этот препарат разрешен Фармакологическим комитетом Украины для использования в нашей стране. Наконец, в арсенале лабораторий иммунологии имеются методы, позволяющие тестировать реакцию системы иммунитета на антигены, содержащиеся в его составе.

По данным ряда исследователей, воздействие на миндалины ПЭМП до операции способствует более благоприятному течению послеоперационного периода (Н.А. Абдуллаев, 1982; Г.С. Датов и соавт., 1990; В.Ф. Филатов, 1995). Использование препарата IRS-19 также направлено на улучшение показателей местного и системного иммунитета и теоретически обосновано.

Сеанс комбинированной иммуномодуляции повторяли ежедневно на протяжении трех дней. Для исследований до начала сеанса и на 8-е сутки после его прекращения получали слюну, сыворотку и клетки крови, небные миндалины.

Использовали следующие показатели:

- уровень секреторной и мономерной форм иммуноглобулина А в слюне;

- концентрация иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови;
- титры в крови антистрептолизина-О;
- определение продукции LIF клетками миндалин на стрептолизин-О;
- выявление В-лимфоцитов в клеточной взвеси небных миндалин с помощью цитофлюориметра по CD20 антигенам и последующей индикацией клеток, продуцирующих IgA.

Было установлено, что у 17 из 25 больных отмечалось увеличение концентрации секреторного и снижение мономерного IgA в слюне после проведенной стимуляции (табл. 4.5), тогда как в сыворотке крови выявлено существенное изменение в содержании иммуноглобулина класса М, содержание которого снизилось, и достоверно увеличилось содержание IgG (табл. 4.6). У половины больных отмечено снижение уровня антител к стрептолизину-О до значений, которые считаются нормальными для здоровых людей (табл. 4.7).

Таблица 4.5. Уровни секреторного и мономерного иммуноглобулина А (мг/мл) в слюне больных хроническим тонзиллитом при воздействии на миндалины ПЭМП и полимикробной вакцины типа IRS-19

| | sIgA | mIgA |
|-------------------|-----------------|----------------|
| До воздействия | 0,41 (0,2–0,8) | 0,5 (0,1–0,8) |
| После воздействия | 0,80* (0,6–1,2) | 0,2 (0,05–0,4) |

Примечание: * – различие достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 4.6. Содержание (г/л) Ig различных классов в сыворотке больных хроническим тонзиллитом до и после стимуляции миндалин

| | M | G | A | D |
|-------------------|------|-------|-----|-----|
| До воздействия | 2,2 | 10,6 | 2,2 | 0,4 |
| После воздействия | 1,2* | 15,2* | 1,7 | 0,3 |

Примечание: * – различие достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 4.7. Уровень антистрептолизина-О в сыворотке крови больных хроническим тонзиллитом до и после стимуляции миндалин

| | АСЛ-О (МЕ) (среднее) | Число случаев снижения АСЛ-О < 250 МЕ |
|-------------------|-------------------------|--|
| До воздействия | 625 ± 45 | 2 из 25 |
| После воздействия | 300 ± 75* | 12 из 25 |

Примечание: * – различие достоверно ($p < 0,05$).

В миндалинах больных ХТ выявляли CD20+ В-лимфоциты с помощью сортировки на цитофлюориметре и определяли среди них клетки, несущие на поверхности IgA, с применением люминесцентной иммуногистохимической техники и реактива – кроличьих антител, меченых флуоресцеином, против F (ab) 2-фрагмента IgA (Calbiochem, Швейцария). Кроме того, определяли активность продукции LIF при контакте тонзиллоцитов *in vitro* со стрептолизин-О и последующим тестированием ингибирующих миграцию свойств супернатантов в непрямом капиллярном тесте торможения. Для сравнения были исследованы клеточные взвеси небных миндалин 10 больных ХДТ, которым не проводилось комбинированной стимуляции.

Было установлено достоверное повышение среднего числа VIgA+ лимфоцитов в клеточных смесях миндалин больных ХДТ после стимуляции полимикробной вакциной по сравнению с уровнем без стимуляции. Число позитивных реакций было выявлено у 15 из 25 больных ХДТ, т.е. можно полагать, что имеет место параллелизм между уровнем sIgA в слюне и числом VIgA+ лимфоцитов в ткани небных миндалин как до стимуляции, так и после нее.

Данные по изучению продукции LIF (табл. 4.8) могут с определенной долей достоверности указывать на то, что при воздействии на миндалины ПЭМП и микробной вакцины до-

Таблица 4.8. Содержание (%) ВlgA+ лимфоцитов в клеточной взвеси небных миндалин после стимуляции *in vivo* ПЭМП и микробной вакциной

| | CD20 + IgA+ лимфоциты | Фоновое свечение |
|-------------------|-----------------------|------------------|
| Стимулированные | 35,0* | 6,4 |
| Нестимулированные | 22,8 | 5,0 |

Примечание: * – различие достоверно ($p < 0,05$).

стигается определенный эффект десенсибилизации к стрептококковому антигену (стрептолизин-О), на что указывает уменьшение числа больных, клетки которых продуцируют LIF, и увеличение среднего значения индекса ингибиции миграции. Однако в число тестов, на основании которых можно было бы говорить о функциональном резерве миндалин, данный метод включен быть не может в силу инвазивности метода получения клеточной взвеси (табл. 4.9).

Таблица 4.9. Продукция LIF клетками стимулированных и нестимулированных небных миндалин больных хроническим тонзиллитом

| | Индекс торможения миграции | Число случаев с индексом $> 0,66$ |
|-------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Стимулированные | 0,79 (0,5–0,8)* | 6 из 20 |
| Нестимулированные | 0,58 (0,4–0,7) | 1 из 10 |

Примечание: * – различие достоверно ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенные экспериментальные работы по исследованию активности различных функциональных групп в клетках миндалин при ХТ при местном воздействии различных модификаторов иммунного ответа показали, что:

- наиболее активными из группы иммуностропных модификаторов иммунного ответа являются т-активин и тимоген;
- переменное магнитное поле промышленной (низкой) частоты более активно, чем гелий-неоновый лазер, модули-

рует иммунные реакции, преимущественно гуморального типа;

- клетки небных миндалин от больных ХТ декомпенсированной формы в 69,5% случаев способны к повышению своей иммунофункциональной активности под действием сочетанного воздействия магнитного поля и микробных антигенов или сочетания тимогена с этими антигенами в условиях *in vitro*;

- в условиях *in vivo* магнитное поле в сочетании с микробно-антигенной стимуляцией способно активировать реакции гуморального типа в миндалинах и отчасти в крови больных с декомпенсированной формой ХТ;

- неинвазивным методом регистрации изменений, происходящих в миндалинах после стимуляции, может быть изменение в содержании секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете, что коррелирует с увеличением В-лимфоцитов во взвеси миндалин, дифференцирующихся в направлении синтеза IgА;

- оптимальным является воздействие непрямым методом на миндалины магнитного поля в сочетании с растворимыми антигенами микроорганизмов, характерными для воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (полимикробный лизат типа IRS-19).

4.3. Балльная оценка клинико-иммунологического состояния больных хроническим тонзиллитом различного возраста

В настоящее время как при клиническом обследовании больных, так и лабораторном, в том числе иммунологическом, все большее распространение получают методы интегральной оценки состояния больных, основанные на выражении в баллах отдельных разновекторных изменений в объективных клинических и лабораторных параметрах

(К.А. Лебедев, И.Д. Понякина, 2003; Г.Д. Тарасова, 2007; Б.А. Никулин, 2008). Вместе с тем, большинство научных работ по оценке состояния больных с воспалительными и аллергическими заболеваниями проводится комплексно, а выявленные отклонения подаются исключительно в описательной форме без какого-либо суммарного объединения клинических и лабораторных признаков и ступенчатой оценки выраженности отклонений, что способствует субъективизму в выборе подходов к лечению больных и оценке эффективности терапии. Стремясь к объективизации в оценке состояния больных ЛОР-заболеваниями, мы попытались произвести характеристику состояния больных ХТ на примере оценки клинико-иммунологических параметров у больных хроническим риносинуситом и практически здоровых лиц различного возраста (Д.И. Заболотный и соавт., 2009). В основу был положен метод балльной оценки состояния больных хроническим риносинуситом, предложенный Г.Д. Тарасовой (2007), который был видоизменен нами в клинической части и существенно расширен в применении исследований параметров местного и системного иммунитета. Как и в базовой работе, оценка проведена по 4-балльной шкале (от 0 до 3 баллов).

Кроме того, с учетом современных данных по оценке общего состояния больных ХТ и функционального состояния небных миндалин, основанного на участии небных миндалин в образовании секреторных иммуноглобулинов класса А (sIgA), были исследованы реакции части пациентов с ХТ различного возраста до и после проведения теста на функциональный резерв миндалин (патент Украины № 33382 А от 16.02.1999).

Материал, представленный в работе, получен при обследовании 100 пациентов, больных ХТ, и 30 лиц контрольной группы (практически здоровые люди) в возрасте от 3 до 55 лет.

Клиническая оценка состояния больных ХТ проводилась по таким признакам:

- степень гиперемии дужек (0 баллов – отсутствие гиперемии; 1 балл – незначительная гиперемия дужек; 2 балла – выраженная гиперемия дужек и слизистой оболочки миндалин; 3 балла – гиперемия дужек, слизистой оболочки миндалин, боковых и задней стенок глотки);

- наличие казеозно-гнойного детрита в лакунах (0 баллов – отсутствие содержимого в лакунах; 1 балл – только единичные казеозные «пробки»; 2 балла – умеренные выделения из лакун казеоза и гноя без надавливания на ткань; 3 балла – гнойное содержимое лакун);

- размеры миндалин (0 баллов – в пределах линии дужек, нормальные; 1 балл – выходят за пределы дужек незначительно; 2 балла – различные размеры левой и правой миндалин, выходящие за пределы дужек; 3 балла – выраженная атрофия миндалин);

- состояние подчелюстных лимфоузлов (0 баллов – в пределах нормы; 1 балл – незначительно увеличенные лимфоузлы; 2 балла – периодически увеличенные и болезненные; 3 балла – постоянно увеличенные лимфоузлы, периодическая болезненность при пальпации);

- число обострений в год (0 баллов – без обострений; 1 балл – обострения 1 раз в год без ОРВИ; 2 балла – обострения 2–3 раза в год; 3 балла – обострения > 3 раз в год);

- наличие сопутствующих заболеваний (0 баллов – отсутствие метатонзиллярной патологии; 1 балл – наличие хронических заболеваний ЖКТ, щитовидной железы; 2 балла – наличие хронических заболеваний почек, суставов с отрицательными ревмопробами; 3 балла – угроза по ревматизму, позитивные ревмопробы; 4 балла – наличие болезней сердца, суставов, соединительной ткани с позитивными ревмопробами);

- термометрия тела при обострении ХТ (0 баллов – нормальная температура; 1 балл – субфебрильная; 2 балла – около 38 °С; 3 балла – > 38 °С).

Оценка иммунологического статуса больных ХТ проводилась при анализе иммунограмм в соответствии с рекомендациями по иммунологическому обследованию больных ХТ (О.Ф. Мельников, Д.И. Заболотный, 2003):

- местный иммунитет (иммуноглобулины, лактоферрин, противовоспалительные цитокины, интерфероны): 0 баллов – отсутствие отклонений в показателях от возрастной нормы; 1 балл – отклонение в 1 из показателей; 2 балла – отклонение в 2 показателях; 3 балла – отклонение в 3 и более показателях;

- системный гуморальный иммунитет (антитела к микробным антигенам, уровни иммуноглобулинов различных классов, количество В-лимфоцитов): 0 баллов – нет отклонений в сторону снижения; 1 балл – отклонения по 1 параметру; 2 балла – отклонения в 2–3 параметрах; 3 балла – отклонения больше, чем в 3 параметрах;

- системный клеточный иммунитет (Т-лимфоциты и их субпопуляции; функциональная активность Т-лимфоцитов, продукция цитокинов под действием митогенов *in vitro*): 0 баллов – нет отклонений; 1 балл – отклонения в 1 параметре; 2 балла – в 2; 3 балла – более чем в 2 параметрах;

- факторы врожденного иммунитета (число моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, ЕЦК, активность ЕЦК, активность фагоцитоза): 0 баллов – нет отклонений в сторону снижения; 1 балл – отклонения в 1 параметре; 2 балла – отклонения в 2 параметрах; 3 балла – отклонения более, чем в 2 параметрах;

- факторы иммунопатологической направленности (ЦИК, антитела к ДНК (Ana-sreen), антитела к белковополисахаридному антигену соединительной ткани типа Cole): 0 баллов –

отсутствие положительных реакций; 1 балл – появление отклонений по 1 параметру; 2 балла – по 2 параметрам; 3 балла – отклонения по 3 параметрам;

- наличие аллергии любой локализации: 0 баллов – отсутствие; 1 балл – моноаллергия; 2 балла – полиаллергия; 3 балла – тяжелые аллергические реакции в анамнезе.

Тест на функциональный резерв миндалин по секреторному IgA: выраженная реакция (увеличение концентрации sIgA в слюне на 60% и более по сравнению с исходным уровнем) – 0 баллов; умеренная – от 30 до 60% – 1 балл; слабая – < 30% – 2 балла; угнетение исходного уровня sIgA – 3 балла.

Для статистического анализа использован параметрический критерий «t» – Стьюдента (Е.В. Гублер, 1978).

Суммарные данные клинических и иммунологических исследований различных параметров, полученные в ходе анализа клинических данных и данных иммунограмм пациентов каждой группы, выраженные в баллах, обобщены в табл. 4.10 и 4.11. При этом сравнение проводилось в следующих группах – практически здоровые дети (до 18 лет), дети с ХТ в возрасте до 18 лет, практически здоровые взрослые и взрослые пациенты с ХТ.

Из представленных данных видно, что у лиц контрольной группы в детском возрасте практически не выявляется существенных отклонений в клиническом состоянии небных миндалин (суммарный средний балл – 0,32), тогда как у детей с ХТ средний балл составляет 1,38. У практически здоровых взрослых доноров имеют место отклонения в состоянии небных миндалин по ряду параметров от аналогичной группы детского возраста и средний балл по клиническим признакам составляет 0,28. Число отклонений по клиническим признакам нарастает у больных ХТ и у взрослых пациентов составляет 1,52.

Таблица 4.10. Балльная оценка клинических признаков у практически здоровых доноров и больных хроническим тонзиллитом различного возраста

| Признаки | Средний балл | | | |
|---------------------------|--------------|-----------|--------------|---------------|
| | К – дети | ХТ – дети | К – взрослые | ХТ – взрослые |
| Гиперемия дужек | 0,3 | 1,2 | 1,0 | 2,2 |
| Казеозный детрит | 0,4 | 2,1 | 0,5 | 2,1 |
| Размеры миндалин | 1,6 | 0,9 | 0,2 | 1,1 |
| Лимфоузлы | 0 | 1,8 | 0,3 | 1,9 |
| Обострения | 0 | 0,5 | 0 | 0,8 |
| Сопутствующие заболевания | 0 | 0,6 | 0 | 0,6 |
| Температура | 0 | 2,1 | 0 | 2,0 |
| Суммарно | 0,32 | 1,31* | 0,28 | 1,52* |

Примечание: * – достоверно по отношению к группе контроля в каждой возрастной группе ($p < 0,02$); К – контроль.

Таблица 4.11. Балльная оценка отклонений в иммунограммах у практически здоровых доноров и больных хроническим тонзиллитом различного возраста

| Признаки | Средний балл | | | |
|---|--------------|-----------|--------------|---------------|
| | К – дети | ХТ – дети | К – взрослые | ХТ – взрослые |
| Местный иммунитет | 0 | 1,7 | 0,8 | 2,3 |
| Системный гуморальный | 0 | 0,9 | 0,6 | 2,1 |
| Системный клеточный | 0,2 | 0,8 | 0,7 | 2,8 |
| Врожденный иммунитет | 0,2 | 0,9 | 1,2 | 2,6 |
| Факторы иммунопатологической направленности | 0 | 0,2 | 0,8 | 2,1 |
| Аллергия | 0 | 0,5 | 0,5 | 1,6 |
| Тест на функциональный резерв | 0 | 0,7 | 0,3 | 1,3 |
| Суммарно | 0,057 | 0,814* | 0,700 | 2,114* |

Примечание: * – достоверно по отношению к группе контроля в каждой возрастной группе ($p < 0,02$).

Самым выраженным клиническим признаком состояния небных миндалин у здоровых детей были размеры миндалин (1,6 балла), в меньшей степени гиперемия дужек (0,3 балла) и наличие казеозного детрита в лакунах (0,4 балла). У взрослых здоровых доноров самыми выраженными клиническими признаками состояния небных миндалин были: гиперемия дужек (1 балл), казеозный детрит (0,5 балла), увеличение переднешейных лимфоузлов (0,3 балла) и размеры небных миндалин (0,2 балла) (рис. 4.1).

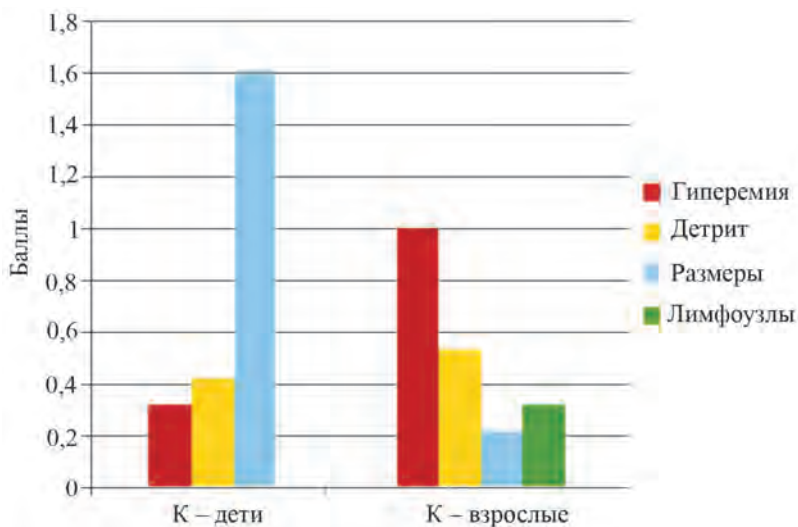


Рис. 4.1. Различия в клинических признаках небных миндалин здоровых детей и взрослых

У больных ХТ детей и взрослых выраженность клинических признаков состояния небных миндалин существенно отличалась только по одному критерию — гиперемия передних небных дужек (1,2 и 2,2 балла соответственно). По другим клиническим признакам достоверных различий не выявлено (рис. 4.2). Согласно критерию «t» все описанные отклонения являются достоверными.

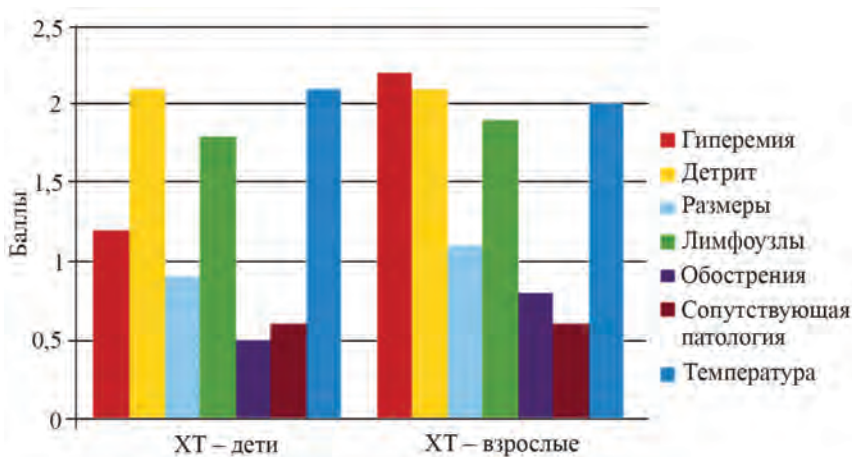


Рис. 4.2. Различия в клинических признаках небных миндалин детей и взрослых с хроническим тонзиллитом

Более выраженные различия между практически здоровыми донорами выявлены при изучении у них иммунологических параметров местного и системного иммунитета (см. табл. 4.11). Если у доноров (контрольная группа) детского возраста выявлены незначительные отклонения (среднее значение балльной оценки отклонений в иммунограммах – 0,057 балла), то у практически здоровых доноров взрослых это значение составляло 0,7 балла ($p < 0,001$). Иммунологические показатели детей, больных ХТ, достоверно не отличались от иммунологических показателей здоровых взрослых доноров (0,814 и 0,7 балла соответственно). У больных ХТ взрослых отклонения по всем параметрам иммунной системы превышали значение в 2 балла (2 и более отклонений в показателях состояния иммунной системы) и составляли средний бал, равный 2,114 ($p < 0,01$).

Объединение балльных показателей клинического обследования и иммунологических исследований сохранило ту же выявленную тенденцию – отклонения в клинико-имму-

нологической оценке у взрослых здоровых доноров (группа контроля) в 12,25 раза выше, чем у здоровых детей, тогда как при ХТ различия между пациентами детского возраста и взрослыми по уровню интегральных отклонений составили 2,59 раза (рис. 4.3). По всей вероятности, выявленные отклонения у практически здоровых взрослых доноров обусловлены наличием сопутствующих заболеваний, ухудшением нервной трофики и сосудистой регуляции, о чем было известно уже давно (Д.Е. Альперн, 1966) и подтверждено исследованиями последних лет (И. Трахтенберг, А. Поляков, 2007).

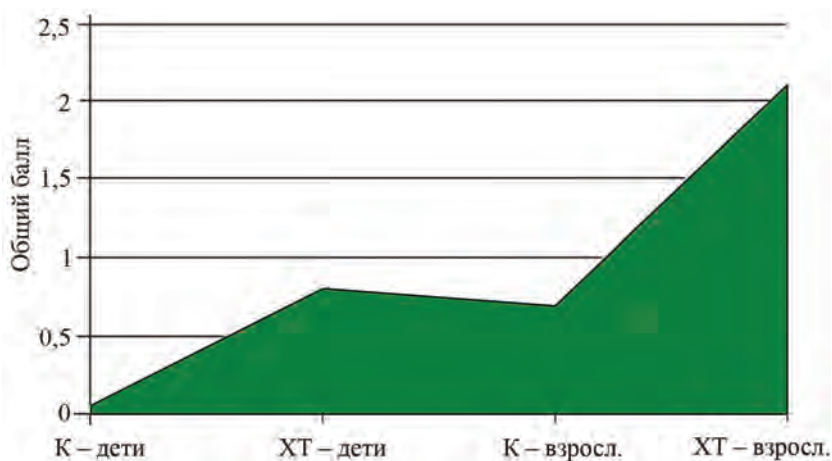


Рис. 4.3. Интегральное выражение отклонений по клинико-иммунологическим показателям у больных ХТ и пациентов контрольных групп различного возраста

Как можно видеть (см. рис. 4.1), ведущими клиническими признаками у здоровых доноров в детском возрасте являются размеры небных миндалин, а у взрослых доноров – гиперемия дужек.

Как можно видеть (см. рис. 4.2), ведущими клиническими признаками у пациентов с ХТ в детском возрасте являются наличие казеозного детрита небных миндалин и тем-

пературная реакция, а у взрослых пациентов с ХТ – гиперемия дужек.

Как можно видеть (см. рис. 4.3), ведущими клиническими признаками у пациентов с ХТ в детском возрасте являются наличие казеозного детрита небных миндалин и температурная реакция, а у взрослых пациентов с ХТ – гиперемия дужек.

Заключение по главе 4

Авторами на основе анализа клинического и иммунологического обследования больных ХТ и практически здоровых лиц различного возраста предложена балльная система оценки клинико-иммунологического состояния пациентов, позволяющая объективизировать статус пациентов и оценивать эффективность лечебных мероприятий. Для объективной оценки состояния организма больных ХТ различного возраста следует использовать балльную шкалу оценки клинических и иммунологических параметров. Определение эффективности лечебных мероприятий проводить по уровню приближения среднего балла у больных ХТ (дети – 0,814; взрослые – 2,114) к показателям здоровых доноров (дети – 0,057; взрослые – 0,7).

Представленные материалы свидетельствуют о том, что используя предлагаемую балльную систему оценки клинических и иммунологических показателей, можно более интегрально и объективно оценивать состояние больных патологическими процессами в небных миндалинах и, соответственно, эффективность проводимого лечения. Чем ближе значение среднего балла стремится к контролю, тем эффективнее проводимое лечение.

Глава 5. ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Одной из самых трудных задач в тонзиллярной проблеме является выбор эффективного лечения больных ХТ. В этом плане самым важным моментом является стратегический вопрос: как лечить больного – консервативно или оперативно? При консервативном лечении больных также необходимо среди огромного количества методов найти тот (или те), который даст наилучший клинический эффект. В 70–80-е годы были созданы методы, которые отнесены к «полухирургическим», – криотонзиллотомия, лазеротерапия, криоультразвуковое лечение. В настоящее время хирургическое лечение ХТ значительно усложнено и включает не только собственно диагностические, хирургические мероприятия, но и необходимость дальнейшей консервативной терапии в постоперационном периоде (В.М. Моренко, 1999; В.Н. Верес, 2003; О.Ф. Мельников и соавт., 2007).

Выбор стратегии лечения больных ХТ всегда был субъективным и базировался на данных анамнеза, клинической картине заболевания, его классифицировании, наличии сопутствующих или сопряженных заболеваний и включал некоторые лабораторные общеклинические тесты.

5.1. Консервативная терапия больных хроническим тонзиллитом

Не перечисляя существовавшие и ныне используемые методы консервативного лечения, следует сказать, что все они отражали идеологические взгляды медицины и биологии на сущность процессов в миндалинах и возможности фармакологии. На первом этапе доминировали взгляды на

этиопатогенез как единое целое, поэтому в период до антибиотиков преобладали антисептические промывания, полоскания (М.Ф. Цытович, 1925; С.С. Гробштейн и соавт., 1965). Появление антибиотиков было новым словом в лечении ХТ, особенно в период обострения. Наряду с их общим использованием при ХТ применяли и местные аппликации антибиотиками, промывания, электрофорез и фонофорез (Б.С. Преображенский, Г.Н. Попова, 1970). Были разработаны и специальные антисептические пасты, содержащие, помимо антисептических средств, глюкокортикоиды (А.Т. Костышин, 1965), которые, как установлено, обладают противовоспалительным действием. В последующем были предложены и другие методы «пломбирования» лакун – использование декаметоксиновой пасты парафинобальзамических и медово-антисептических паст (С.И. Мостовой и соавт., 1973; М.Ф. Кравченко, 1979). При всей обоснованности применения антисептических материалов и других стимулирующих компонентов, согласно современным взглядам на роль лакунарного аппарата миндалин (Slipka et al., 1996), при использовании методологии «пломбирования» нарушалась одна из основных функций миндалин – рецепция из лакун антигенного материала для формирования гуморальных факторов защиты слизистой и клеток памяти для системного иммунного ответа. Не случайно в последние годы наметилась тенденция к проведению операции рассечения лакун (Г.И. Буренков и соавт., 1999) для улучшения их дренирования, что является, по мнению А.К. Покотиленко (1978), основным элементом в эффективной терапии ХТ. Автор полагает, что как такового воспаления паренхимы миндалин при ХТ не существует, весь процесс «разыгрывается» исключительно в лакунах, особенно 3-го и 4-го порядков, где создаются благоприятные условия «термостата» для культивирования микроорганизмов, особенно в тех случаях, когда нарушено

дренирование лакун, а изменения в ткани миндалин носят реактивный характер.

Другим направлением в консервативном лечении ХТ явилось использование различных по природе стимуляторов реактивности как местного, так и системного характера. Эти идеи, особенно с использованием природных веществ, реализовались уже давно (И.А. Лопотко, О.Ю. Лакоткина, 1963; С.И. Мостовой и соавт., 1973). Применялись препараты пчеловодства, лиманных грязей, этония, глицерина, и результаты этих исследований обобщены в монографии В.А. Попа (1984).

Наряду с аппликациями на поверхность миндалин многие авторы предлагали наиболее активный и патогенетически обоснованный метод – промывание лакун миндалин различными препаратами. Эффективность такой консервативной терапии была достаточно высокой; по мнению Л.Б. Дайняк (1981), она достигала 87%, однако длительность эффекта от лечения была невысокой и требовалось повторять такие манипуляции минимум дважды в год с изменением промывающих составных, поскольку к ним быстро формируется толерантность (В.А. Попа, 1986). Эти методы пропагандируются и в настоящее время в виде вытяжек из лечебных трав с противовоспалительным и иммуномодулирующим действием (В.В. Власова, Е.Л. Попов, 1995). Перспективным методом считалось одновременное с промыванием использование и внутриминдаликового введения антисептических, противовоспалительных средств и иммуномодуляторов (К.Г. Шукурян, 1984), что предлагается до настоящего времени с различными вариациями (В.Д. Яковенко, 1990; А.А. Скрыбин, 1994; В.Р. Деменков и соавт., 1997; Т.А. Щетинина, 1999).

В связи с появлением новых данных об иммунокомпетентных клетках миндалин, их иммунологических функци-

ях и развитием учения об иммунодефицитных состояниях (А.Е. Вершигора, 1980; О.Ф. Мельников, 1981, 1986, 1993, 1995; Йегер, 1985; Пол, 1989; Г.Н. Дранник и соавт., 1994, 1999; А.М. Борисова, 1998; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999) появилось большое количество методов консервативного лечения с применением различных видов модификаторов иммунного ответа. Это препараты широкого иммуномодулирующего спектра, такие как группа имидазола, изопринозина, истинно иммуностропные препараты в основном тимического происхождения, факторы физической природы, вещества природного происхождения и комбинации между собой в самом разнообразном сочетании.

Было отмечено, что при определенных схемах применения иммуномодуляторов, как при общем, так и местном применении, достигается хороший терапевтический эффект. Так, обоснование для применения препаратов типа левамизола при локальном использовании было сделано О.Ф. Мельниковым и соавторами (1981, 1990, 1995), в последующем руководимая им группа врачей и исследователей обосновала местное применение и других иммуномодуляторов – т-активина, тималина, тимогена (О.Ф. Мельников и соавт., 1995, 1998; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999), что подтвердилось и в исследованиях других авторов, например использование т-активина, тималина и их синтетического аналога тимогена при ХТ (А.В. Чернышов, 1991; А.В. Цимар, 1994; В.В. Кищук, 1996; В.М. Фролов и соавт., 1997; Т.А. Щетинина, 1999). Среди других веществ следует выделить распространившиеся в последние годы различные комбинации иммуномодуляторов с антиоксидантными и антибактериальными средствами (В.М. Фролов и соавт., 1997; Т.А. Щетинина, 1999), различные гомеопатические и фитопрепараты, например тонзилгон и тонзиллотрен (Г.Э. Тимен, 1998; Ю.В. Митин и соавт., 1999), новые препараты антигомотоксической терапии

Рекевега (С.В. Андреев, А.А. Сквирская, 2000), комплексное лечение больных ХТ с применением антибактериальных промываний лакун, нестероидных противовоспалительных средств общего воздействия, растительных иммуномодуляторов и адаптогенов (М.Б. Крук и соавт., 1999). Имеются сообщения о хорошей эффективности консервативной терапии больных ХТ при использовании спленина в комбинации с виллозеном (В.А. Скрябин, 1994; Т.В. Дьяченко, 1994).

Наряду с этим у виллозена выявлено сильное митогенное действие на клетки лимфоидного ряда в структурах плоточного кольца, сочетающееся с выраженным иммуноингибирующим влиянием (О.Ф. Мельников, 1981), что делает использование этого препарата нежелательным. При общем воздействии на организм при ХТ помимо общеукрепляющих веществ, адаптогенов и витаминов перспективными считались и различные природные соединения типа мумие или пентоксила, сочетания травяных вытяжек и гомеопатических препаратов (А.Г. Швецкий и соавт., 1978; О.Ф. Мельников, 1981; К.В. Яременко и соавт., 1993; М.Б. Крук и соавт., 1999; Г.Г. Качный и соавт., 1999; Ю.В. Митин, Ю.В. Деева, 2000; Ф.А. Тышко и соавт., 2000).

Наряду с большим разнообразием лекарственных препаратов различного происхождения для целей терапии ХТ предложено много устройств, использующих лечебные свойства физических факторов различной природы. Как предполагается О.Ф. Мельниковым (1986) в обзоре, посвященном иммуномодулирующим свойствам физических факторов, все они являются для организма и той ткани, на которую воздействуют, стрессорами неантигенной природы, реакция на них носит стереотипный неспецифический характер и при определенных параметрах физических факторов может быть активирующей либо ингибирующей. Одним из первых в этом направлении был применен ультразвук низких интенсивностей

и моночастоты (Н.П. Фейгин, 1964; А.И. Цыганов и соавт., 1977). Устройства, использующие этот физический фактор, применяются и в настоящее время как самостоятельно, так и для целей фонофореза лекарственных препаратов при ХТ.

Из полуконсервативных средств лечения ХТ с использованием физических факторов большое внимание на протяжении последних десятилетий уделялось использованию низких температур (В.Д. Драгомирецкий, Т.А. Яловенко, 1977; Т.А. Яловенко, 1978; Ю.И. Бажора, 1987; О.В. Дюмин, А.И. Манюта, 2000).

В дальнейшем были предложены методы воздействия на миндалины больных ХТ криоультразвуковых устройств, где были существенно изменены параметры ультразвука, действие которого осуществлялось в широкой полосе частот со сканирующим эффектом (Д.И. Заболотный и соавт., 1990; О.Г. Рыльская, 1990; Т.А. Елисеева, 1993). Были получены высокие терапевтические результаты, однако этот метод не получил широкого распространения в силу сложности аппаратуры и методик ее использования.

С появлением в медицине оптических квантовых генераторов (лазеров) были предприняты попытки применить их для целей лечения больных ХТ (В.Ф. Филатов и соавт., 1984; А.В. Змеев, 1988; В.Ф. Филатов, 1995), однако не было выявлено достаточно высокой терапевтической эффективности при использовании низкоэнергетических лазеров, а эффективность их применения существенно возростала при их сочетании с низкотемпературными воздействиями на миндалины и была непродолжительной (А.В. Змеев, 1988). Наряду с этим имеются сообщения об эффективном применении CO_2 -лазеров для полухирургического лечения ХТ (Е.И. Сенку, Г.Э. Тимен, 2000).

Уже сравнительно давно исследователей и врачей привлекают факторы физической природы, которые окружают

человека на протяжении его жизни. Это прежде всего магнитные поля. Было известно, что низкочастотные магнитные поля при общем воздействии на организм могут усиливать его противодействие агрессивным факторам внешней среды (Н.В. Васильев, Л.Ф. Богинич, 1973; И.Л. Чарская, 1976; О.Ф. Мельников и соавт., 1980). Местное применение переменного магнитного поля промышленной частоты для локального воздействия на небные миндалины больных ХТ было детально изучено в эксперименте и при клиническом применении О.Ф. Мельниковым (1980, 1981), где автор показал, что ПЭМП обладает широким спектром иммуномодулирующих влияний на различные типы иммунокомпетентных клеток системы иммунитета – ЕЦК, фагоциты миндалин, антителопродуцирующие клетки и клетки-регуляторы.

Им были отработаны оптимальные режимы и схемы применения этого физического фактора, что в дальнейшем было подтверждено и развито другими исследователями (А.Н. Абдуллаев, 1982; Г.С. Датов и соавт., 1990; В.В. Кишук, 1996; Yamabe, Osawa et al., 1996). В последние годы эффективность магнитотерапии больных ХТ подкрепляется данными и о сочетанном использовании различных магнитотерапевтических устройств с частотой более промышленной в сочетании с использованием лазеров или иммуномодуляторов (Д.И. Заболотный и соавт., 1995; В.В. Кишук, 1996).

В арсенале консервативных способов лечения ХТ еще остается немало средств, отличающихся от изложенных составом или физическим фактором, однако все они не превышают по своей терапевтической эффективности уже изложенных средств и связаны с основными тремя направлениями в лечении ХТ, а именно:

- 1) воздействие на «разгрузку» лакунарного фрагмента структуры плоточного кольца;

2) воздействие на организм в целом;

3) и наконец, что привилось в последние десятилетия, – нормализация иммунного статуса организма (О.Ф. Мельников, 1995, 1998, 2000).

Наряду с этим имеются и отрицательные выводы в отношении некоторых видов лечения, прежде всего ультрафиолетового облучения как слизистой, так и крови. Уже сравнительно давно показано, что ультрафиолетовый спектр света может при определенных условиях и длине волны приводить к снижению защитного потенциала факторов противоопухолевой резистентности (Р.М. Висьтак, 1993), что существенно ограничивает применение этого физического фактора в лечебной практике. Во-вторых, применение низких температур, особенно в сочетании с деструктивными влияниями, способно запускать аутологичные иммунные реакции против своих клеток эритроцитарного и лимфоцитарного рядов (О.Г. Рыльская, 1990).

Что касается сравнения по эффективности консервативного и оперативного методов (подходов) лечения ХТ, то следует сказать, что во многих случаях тонзиллэктомия не решает вопросов дальнейшего прогрессирования таких заболеваний, как пиелонефрит, ревматизм, миокардит, полиартриты. Специальные исследования, проведенные В.А. Попа (1986), Tabata и соавторами (1996) на значительном клиническом материале, показали, что тонзиллэктомия не приводит к существенному улучшению течения заболеваний почек, сердца и суставов, тогда как консервативное лечение, особенно индивидуально подобранное, обладало явными преимуществами перед тонзиллэктомией.

Отчасти, это может быть связано с тем, что процесс включения аутоиммунных механизмов альтерации тканей при ХТ уже прошел свой критический момент и дальнейшее присутствие или отсутствие миндалин уже не определяет ха-

рактар течения сопутствующего заболевания (А.И. Цыганов и соавт., 1977; В.Т. Пальчун, Б.М. Сагалович, 1995). В свое время подобные высказывания были сделаны еще Б.С. Преображенским (1964). В настоящее время в связи с новым уровнем знаний о роли и функциях миндалин глоточного кольца (Brandtzaeg, 1995; Weiner et al., 1996), разработкой методов индивидуального подбора эффективных способов иммунокоррекции (О.Ф. Мельников и соавт., 1985, 1997) предпочтение в выборе методов лечения ХТ явно сместилось в сторону более щадящих методов, т.е. консервативного метода лечения, особенно в детском возрасте (Т.И. Гарщенко, 1999; Д.И. Заболотный и соавт., 1999, 2000). Однако вопрос о точных критериях того, когда миндалины из органа с полезными функциями становятся опасным источником инфекции или аутореактивных клонов В-клеток в организме, остается открытым. В разделе, посвященном иммунодиагностике при ХТ, приведены данные об ориентировочном выборе метода лечения ХТ, разработанного в Институте отоларингологии НАМН Украины и основанного на определении секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете больных ХТ до и после стимулирующих локальных воздействий.

Диагностическое значение при ХТ цитологического содержимого ротоглотки, детально исследованное в 50–60-е годы, достаточно сильно преувеличено и не нашло распространения в лабораторной практике, хотя и использовалось длительное время, особенно при применении метода последовательных промываний по М.С. Ясиновскому и его модификаций (С.И. Мостовой и соавт., 1973; В.А. Попа, 1984). Следует признать, что этот метод может быть использован при изучении различных влияний на характер трансмиграции элементов через слизистую оболочку глотки, в том числе и при ХТ (Ю.И. Бажора, 1987; Т.А. Елисеева, 1993). На количественную характеристику клеточно-

го состава ротоглоточного секрета могут влиять различные экзогенные и эндогенные факторы, поэтому относить все выявленные изменения на счет хронически воспаленных миндалин не представляется полностью оправданным. Более того, исследование содержимого лакун и его цитологические вариации при различных формах ХТ могут быть обусловлены не только воспалением тонзилл, но и состоянием эпителиального покрова и характера лейкограммы в периферической крови. Важно отметить, что решающим моментом является увеличенное содержание в лакунах миндалин нейтрофильных лейкоцитов, которое при ХДТ более выражено (Е.П. Попов, П.Н. Пущина, 1982; Д.И. Тарасов и соавт., 1984; Ю.И. Бажора, 1987; Т.А. Щетинина, 1999). По мнению О.В. Дюмина и соавторов (1990), клеточный состав ротоглоточного секрета даже в условиях нормы достаточно вариабелен – флюктуации значений эпителиальных клеток могут различаться даже в условиях нормы в 1,5–2 раза, а нейтрофильных лейкоцитов, являющихся основным индикатором обострения процесса, более чем в 2,2 раза.

Появление новых методов иммунологических исследований открывает новые перспективы в расшифровке состояния различных звеньев иммунитета при заболеваниях небных миндалин, являющихся самым крупным лимфоидным коллектором в системе лимфоглоточного кольца. Накопленные к настоящему времени методические приемы экспериментальной и клинической иммунологии позволяют охарактеризовать широкий спектр реакций системного и местного иммунитета, включая иммунофункциональное состояние клеток самих миндалин.

Такое многоплановое исследование позволит не только дать объемную характеристику иммунитета при ХТ, но выделить те наиболее характерные изменения при этом заболевании, которые могут стать основой лабораторного имму-

нодиагностического алгоритма ХТ, играющего важную роль в выборе стратегии лечения.

В качестве примеров достаточно эффективных подходов к лечению больных ХТ приводим несколько разработок.

5.1.1. Применение гомеопатического препарата «Тонзилотрен»

Предметом настоящих исследований является гомеопатический препарат «Тонзилотрен», который представляет собой сложный комплекс из 5 гомеопатических препаратов в виде таблетированной формы. Каждая таблетка образуется путем гранулирования гомеопатических компонентов с добавлением таких связывающих веществ, как лактозы моногидрат, сахарозы и магния стеарат.

Составные компоненты препарата «Тонзилотрен»:

Atropinum sulfuricum (атропина сульфат) – алкалоид, является основным компонентом растения белладонна (*Atropa belladonna*), следовательно, тесно связан с препаратом «Белладонна» и проявляет сходную активность при острых заболеваниях. *Atropinum sulfuricum* особенно эффективен при остром воспалении, особенно в течение начального лихорадочного периода, характеризующегося покраснением, отеком слизистой глотки, жжением и затрудненным глотанием.

Hepar sulfuris (кальция сульфид) представляет собой внутреннюю часть раковины устрицы, состоящую преимущественно из сульфида кальция и фосфата кальция. Препарат является чрезвычайно полезным для лечения хронических рецидивирующих инфекций, сопровождающихся образованием абсцессов и выделением гноя. Эти заболевания включают в себя подострый, хронический и гнойный тонзиллиты. Типичными симптомами являются жгучая колющая боль, часто с иррадиацией в уши при глотании и зевоте. *Hepar*

Тонзилотрен

Базисна терапія тонзиліту

- 80 років світового досвіду & успіху застосування
- Висока прихильність і довіра в Україні як лікарів так і пацієнтів¹
- Доведена ефективність та безпеку



- зменшує частоту ангін ~ в 2 раза²
- зменшує частоту ГРВІ ~ в 3 раза²



Тонзилотрен. Інформація для спеціалістів медичної та фармацевтичної сфери для використання у професійній діяльності. Перед застосуванням ознайомитись з інструкцією. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. РП Тонзилотрен № UA/3781/01/01 від 20.08.2015. ¹Система дослідження ринку «Фармстандарт», 12.2015; ²А.Л. Косаковський та співав. Хронічний тонзиліт. Підсумки впровадження першого етапу Всеукраїнської програми «Здорове дитинство» // Здоров'я України, Педіатрія N3 – 2014

ЦИНАБСИН

СТВОРЕНИЙ САМЕ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РИНОСИНУСІТІВ

гострий
риносинусит

хронічний
риносинусит



ДІЄ НА ОСНОВНІ ЛАНКИ
ПАТОГЕНЕЗУ РИНОСИНУСІТУ



РОЗРІДЖУЄ
ГУСТИЙ СЛИЗ

НОРМАЛІЗУЄ
МУКОЦИЛІАРНИЙ
ТРАНСПОРТ

ЗМЕНШУЄ
НАБРЯК СЛИЗОВОЇ,
ВІДНОВЛЮЄ
ПРОХІДНІСТЬ СПІВУСТЬ

ЗМІЦНЮЄ
ІМУНІТЕТ



Виробник -
DHU (Німеччина)
www.dhu.de

Представительство «Альпен Фарма АГ» (Швейцарія) в Україні
г. Киев, Пушча-Водина ул. Лесная, 303, 04075,
тел. +38(044)-401-8-100, www.alpenpharma.com



Інформація для спеціалістів медичної та фармацевтичної сфери для використання у професійній діяльності. Перед застосуванням ознайомитися з інструкцією. Зберігати у місці, недоступному для дітей. РП Цинабсин №1246790101 від 03.08.2017.
Лікарська форма: таблетки для розсмоктування. Склад лікарського засобу: діючі речовини: 1 таблетка містить Cinnabsin D2 - 25,0 мг; Набряк D3 - 25,0 мг; Каліум Вазерсольс D3 - 20,0 мг; Естивація D1 - 20,0 мг. Фармакологічна група: комплексний гомеопатичний препарат. Всі три складові сприяють зменшенню набрятливості слизової оболонки і відновленню носового дихання. Єдиною наслід загальної дії на імунну систему. Побічна дія, в рідко випадках можливі реакції гіперчутливості, виключаючи висипання на шкірі, шлуноково-кишкові розлади, виключаючи нудоту, блювоту.

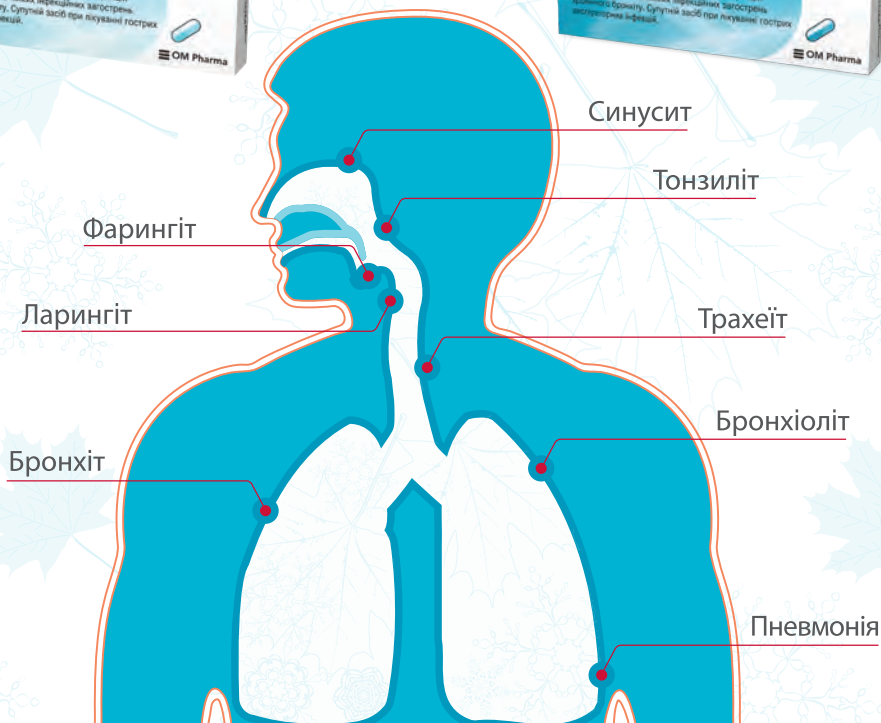
Бронхо-Ваксом

BRONCHO-VAXOM®

для запобігання рецидивуючим інфекціям дихальних шляхів



для дітей від 6 місяців та дорослих



Інструкція для застосування медичного імунологічного препарату

Бронхо-Ваксом Дорослі / Бронхо-Ваксом Діти (Broncho-Vaxom® Adults / Broncho-Vaxom® Children)

ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД: 1 капсула Бронхо-Ваксом Дорослі містить: діючі речовини: стандартизований ліофілізат OM-85, що містить 7 мг ліофілізату бактеріальних лізатів: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae and ozaeae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes and viridans, Moraxella catarrhalis. 1 капсула Бронхо-Ваксом Діти містить: діючі речовини: стандартизований ліофілізат OM-85, що містить 3,5 мг ліофілізату бактеріальних лізатів: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae and ozaeae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes and viridans, Moraxella catarrhalis. **Допоміжні речовини:** пропілгалат безводний (E 310), натрію глутамат (що відповідає натрію глутамату безводному), маніт (E 421), крохмаль кукурудзяний прежелатинізований модифікований, магію стеврат, складові оболонки капсули: індиготин (E 132), титану діоксид (E 171), желатин. **ФОРМА ВИПУСКУ.** Капсули. **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ:** Імунотерапія. Запобігання рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів та тяжких інфекційних загострень хронічного бронхіту. Супутній засіб при лікуванні гострих респіраторних інфекцій. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗИ:** Дорослі та підлітки віком від 12 років: Превентивна терапія/комплексна терапія: по 1 капсулі на день натщесерце протягом 10 послідовних днів у місяць, 3 місяці поспіль. Лікування загострень: по 1 капсулі на день натщесерце, до зникнення симптомів (мінімальний курс – 10 днів). У випадку супутнього призначення з антибіотиками, Бронхо-Ваксом рекомендується застосовувати з самого початку лікування. **Педіатрична популяція (діти віком від 6 місяців до 12 років):** курс терапії не відрізняється від курсу для дорослих. Бронхо-Ваксом Діти містить дозу (3,5 мг), відвіч меншу від дорослої. **Примітка:** капсули Бронхо-Ваксом Діти можна відкривати. Якщо дитині важко проковтнути капсулу, її вміст можна розмішати у відповідному напої (воді, фруктовому соку, молоці).

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Гіперчутливість до активної речовини або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу Бронхо-Ваксому. **ПОБІЧНА ДІЯ:** Побічні явища, про які повідомлялося, класифіковані нижче відповідно до MedDRA за системами органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), включаючи поодинокі випадки, частота невідома (не можна оцінити за наявними даними). З боку імунної системи: нечасто – реакції гіперчутливості (еритематозні висипання, генералізовані шкірні висипання, еритема, набряк, набряк повік, набряк обличчя, периферичний набряк, притупленість, притупленість обличчя, свербіж, генералізований свербіж, задиханість). З боку нервової системи: часто – головний біль. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – кашель. З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, нечасто – нудота, блювання. З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипання; нечасто – кропив'янка, частота невідома – ангіоневротичний набряк. **Загальні розлади та стан мисля введення:** нечасто – підвищена втомиваність, рідко – гарячка. У випадку тривалого шлунково-кишкового або дихального розладу лікування необхідно припинити. При шкірних реакціях лікування також переривають, тому що ці прояви можуть носити алергічну природу. Бронхо-Ваксом діти Р.п. №UA/13058/01/02 від 20.11.2013. Бронхо-Ваксом дорослі Р.п. №UA/13058/01/01 від 20.11.2013.

sulfuris помогает предотвратить образование абсцессов, например тонзиллярного абсцесса.

Kalium bichromicum (бихромат калия) обладает высоким сродством к мембране клеток слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Его назначают при постепенно развивающемся устойчивом воспалении с покраснением, нарушением глотания и при повторных хронических гнойных повреждениях. Типичными симптомами являются боль, ограниченная небольшой областью и особенно выраженная по утрам, большие количества вязкого и гнойного секрета и отек язычка. Влияние *Kalium bichromicum* на гиперплазию глоточных и небных миндалин хорошо описано в литературе.

Mercurius bijodatus (бийодат ртути) – эффективное средство при заболеваниях слизистой оболочки, особенно ротовой полости и горла. Наличие йода усиливает действие гомеопатической ртути при заболеваниях горла. *Mercurius bijodatus* показан при острой и хронической боли в горле с маленькими, белесовато-желтыми пятнышками и налетом на миндалинах. Более того, компонент используется для успешного лечения увеличенных миндалин.

Экспериментально-лабораторные исследования

Исследования, направленные на выяснение способности препарата изменять количественные и функциональные характеристики клеток врожденного и адаптивного иммунитета, были проведены в условиях *in vitro* и *in vivo*.

К факторам врожденного иммунитета относили состояние ключевых параметров иммунитета – лейкоцитарный состав крови, количественные и фенотипические характеристики различных групп лимфоцитов, активность фагоцитирующих и естественных цитотоксических клеток небных миндалин и периферической крови.

Изменения в состоянии факторов приобретенного иммунитета оценивали по уровню локальной и системной анти-

телопродукции, формированию активных специфических цитолитических клеток в организме экспериментальных животных и по продукции клетками крови лимфокина типа ФТМ при контакте лимфоцитов крови со специфическим антигеном.

При проведении данных иммунофармакологических исследований придерживались рекомендаций ученых, работающих в области изучения иммуномодулирующих свойств различных препаратов (О.Ф. Мельников, 1981; Г.Н. Дранник и соавт., 1994; Р.М. Хаитов и соавт., 2002; Г.М. Бутенко, 2007). Одним из достаточно эффективных лекарственных средств, которые используются в отоларингологии для лечения воспалительных заболеваний лимфаденоидного глоточного кольца, является гомеопатический препарат «Тонзилотрен» (И.А. Борзенко и соавт., 1998; Friese, 1997). Вместе с тем данные о его иммуномодулирующих свойствах базируются на сведениях о свойствах кремния (составная часть препарата), способного изменять активность фагоцитирующих клеток (А. Альберт, 1989). Однако многоплановых исследований как экспериментального, так и клинко-иммунологического плана в литературе найти не удалось. Поскольку наиболее корректные и доказательные данные об иммуномодулирующих свойствах препарата могут быть получены в условиях эксперимента, нами были проведены исследования *in vitro* на клетках небных миндалин человека и на нормальных и иммунодефицитных животных с целью выявления влияния препарата на изменение фенотипа и функции клеток в культуре клеток, на иммуногенез и факторы врожденного иммунитета в условиях *in vivo*.

Исследования *in vitro* были проведены на культурах клеток небных миндалин (18- и 26-часовые культуры). Клетки получали из небных миндалин механически, как это рекомендовано О.Ф. Мельниковым (1981), взвешивали в питательной

среде RPMI-1640 с добавками (эмбриональная телячья сыворотка, L-глутамин, концентрат аминокислот, гентамицин) и культивировали с препаратом в течение часа или без него (контроль естественных киллеров и фагоцитов тонзилл).

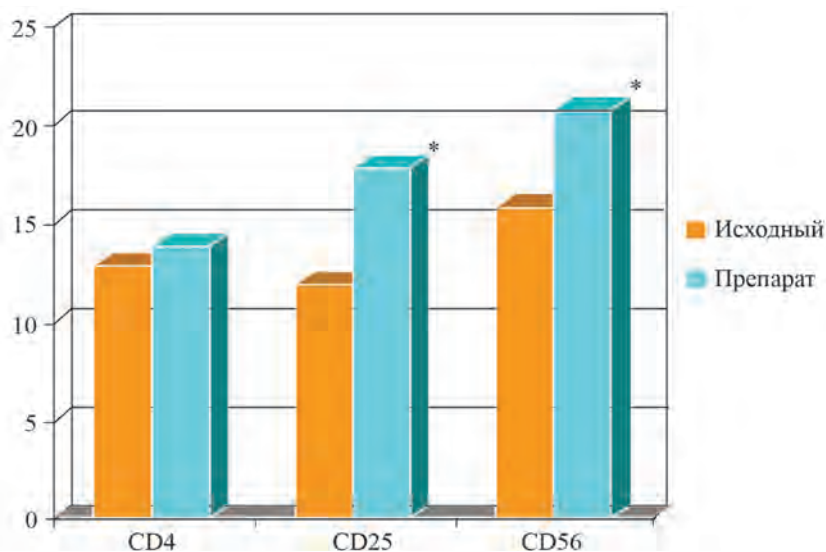
Фенотип клеток определяли по количеству клеток с маркером CD4 (Т-лимфоциты-хелперы), CD25 (активированные клетки) и CD56 (естественные цитотоксические клетки – NK – *nature killer cells*). Функциональную активность оценивали по способности разрушать ксеногенные мишени (эритроциты кур – ЭК) и по активности фагоцитоза (захват частиц латекса). Всего поставлено 40 проб с изучением фенотипа клеток и 22 пробы на функциональную активность.

Исследования *in vivo* проведены на 21 крысе линии Wistar массой 220–250 г, разделенных на три группы. Группам I и II за сутки до начала приема препарата вводили внутрибрюшинно циклофосфан из расчета 40 мг/кг массы, после чего в течение 10 дней животные I группы получали препарат «Тонзилотрен» (DHU, Германия) по 1 таблетке 3 раза в день (в первый день 8 таблеток), а животные II группы – аналогичное по массе и объему количество крахмального раствора. Животные III группы служили «чистым» контролем. Через 5 дней от начала приема препарата животных всех групп внутрибрюшинно иммунизировали ЭК (25 млн клеток на животное) и на 8-й день после иммунизации определяли уровень активности антителообразования, иммунных киллеров, клеток с рецептором к Fc-фрагменту иммуноглобулина, активности фагоцитирующих клеток в отношении частиц латекса.

Антителообразование определяли по уровню антител в сыворотке крови к ЭК в реакции гемагглютинации (Э. Зигль, 1979), степень иммунного цитолиза оценивали спектрофотометрически по выходу гемоглобина из ЭК при культивировании их с лимфоцитами крови крыс согласно рекоменда-

ям О.Ф. Мельникова и Т.А. Заяц (1999). Количество клеток с рецептором к Fc-фрагменту иммуноглобулинов изучали методом В.П. Лескова и соавторов (1981), активность фагоцитоза микроскопически, определяя число фагоцитирующих клеток на 100 (фагоцитарный показатель – ФП) и среднее число захваченных частиц латекса одним фагоцитом (фагоцитарный индекс – ФИ), используя при этом рекомендации И.П. Кайдашева (2003).

Результаты изучения влияния препарата *in vitro* на относительное содержание клеток с указанными фенотипами показали (рис. 5.1), что тонзилотрен статистически достоверно увеличивал число клеток с антигенами CD25 и CD56. В то же время не выявлено существенного изменения в функциональной активности фагоцитов миндалин. Препарат не из-



Примечание: * – достоверно по отношению к исходному уровню.

Рис. 5.1. Влияние тонзилотрена на экспрессию антигенов на клетках небных миндалин

менял ни число клеток, участвующих в фагоцитозе (стадия захвата), ни интенсивность фагоцитоза; ФИ: число частиц, поглощенное одним фагоцитом. Наряду с этим деструктивная активность естественных киллеров после контакта с препаратом достоверно возросла (рис. 5.2).

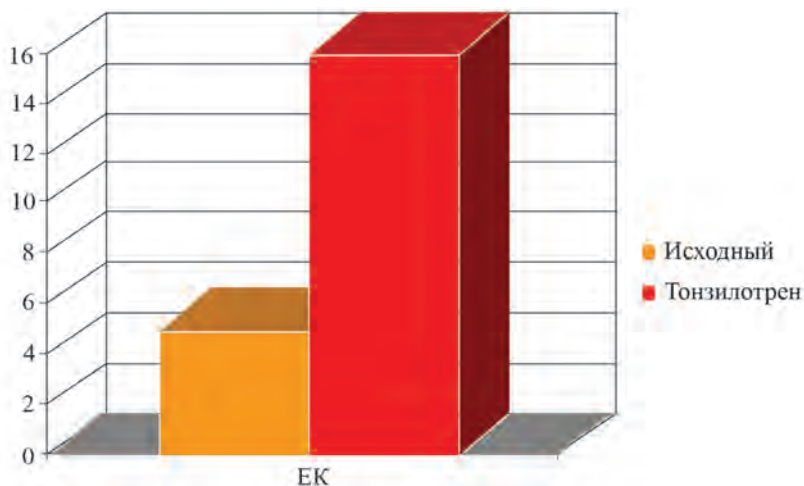


Рис. 5.2. Влияние препарата на деструктивную активность естественных киллеров (ЕК) небных миндалин

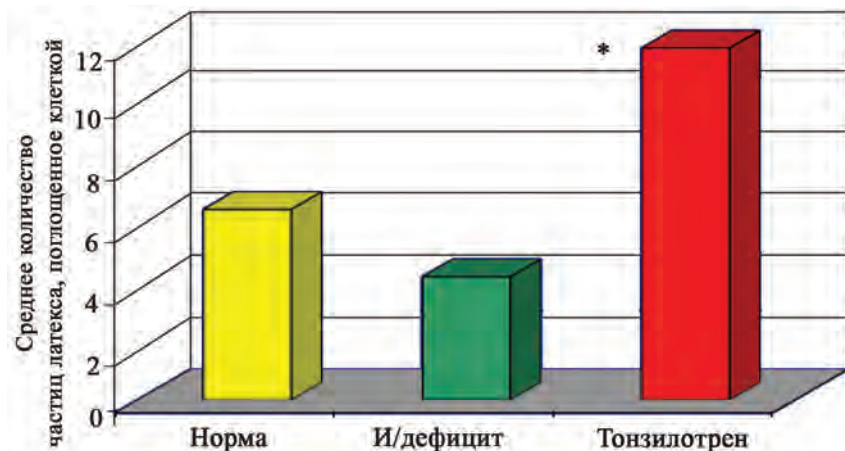
Изучение влияния препарата «Тонзилотрен» в условиях *in vivo* на активность иммунных киллеров показало, что введение циклофосфана существенно снижало цитотоксический потенциал лимфоцитов крови, а введение тонзиллотрена способствовало восстановлению клеточной реактивности (табл. 5.1). В этой же таблице представлены данные по содержанию клеток к Fc-фрагменту иммуноглобулина в интактных животных, при моделированном иммунодефиците и при применении у иммунодефицитных животных препарата. Установлено стимулирующее влияние препарата на восстановление относительного содержания данной группы клеток.

Таблица 5.1. Влияние препарата на иммунную цитотоксическую активность клеток крови и содержание в ней FcR+ клеток у различных групп экспериментальных животных

| Группы | Активность цитолиза клеток-мишеней, % | Относительное содержание FcR+ клеток, % |
|--------------------------------|---------------------------------------|---|
| Интактные | 28,9 (11–75) | 11,2 (9–17) |
| Иммунодефицитные | 13,8 (2–45)* | 5,2 (4–6)* |
| Иммунодефицитные + тонзилотрен | 22,2 (15–32) | 7,7 (3–10) |

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Не было отмечено существенного влияния препарата на антителогенез у иммунодефицитных животных, который был достоверно снижен у животных, получавших иммунодепрессант циклофосфан. Тонзилотрен не влиял на фагоцитарный показатель при изучении активности фагоцитоза, т.е. не увеличивал числа фагоцитов, однако стимулировал поглотительную активность клеток, о чем свидетельствует достоверно более высокий ($p < 0,05$) фагоцитарный индекс (рис. 5.3).



Примечание: * – достоверно по отношению к исходному уровню

Рис. 5.3. Влияние тонзилотрена на фагоцитарный индекс клеток крови животных

Представленные данные свидетельствуют о наличии у препарата «Тонзилотрен» иммуномодулирующих свойств, которые в значительной степени связаны с влиянием на формирование реакций клеточного иммунитета и активацией факторов врожденного иммунитета, прежде всего фагоцитарной активности и количества FcR+ клеток крови. Препарат способен усиливать экспрессию некоторых поверхностных антигенов, свидетельствующих, по современным данным (Л.В. Ковальчук, 2003), о стимулирующем влиянии прежде всего на активность цитотоксических клеток, как естественных, так и иммунных. Отсутствие влияния препарата на активность фагоцитоза *in vitro* может быть связано с тем, что клетки небных миндалин больных ХТ находятся уже в состоянии повышенной стимуляции и не способны адекватно реагировать на активационные стимулы. Однако при создании иммунодефицитного состояния препарат достоверно активировал уже имеющиеся фагоцитирующие клетки и не вовлекал в рекрутирование новых фагоцитов.

Таким образом, определена способность тонзилотрена восстанавливать указанные типы иммунных и неспецифических защитных реакций у животных с наличием иммунодефицита, что может объяснить наличие положительного эффекта от приема препарата при инфекционно-воспалительных заболеваниях носо- и ротоглотки, имеющих при их клинико-иммунологической оценке признаки вторичного иммунодефицита (Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999; О.Ф. Мельников, Д.И. Заболотный, 2003).

Далее в условиях эксперимента было установлено, что важным компонентом действия препарата является его способность снижать проявления отека, вызванного действием флогогенных полисахаридов, что продемонстрировано в условиях эксперимента по способности снижать отек лимфоузлов, число воспалительных клеток, уровень СРБ и провоспа-

лительного цитокина в крови. Выявленное противоотечное действие тонзилотрена делает его патогенетически обоснованным средством для лечения воспалительных процессов в миндалинах глоточного кольца, в патогенезе которых существенная роль принадлежит процессам экссудации.

*5.1.2. Клинико-иммунологическая оценка
эффективности препарата «Тонзилотрен»
при лечении больных с хроническим тонзиллитом*

Первое проспективное исследование, включавшее 51 пациента с острым тонзиллитом, было проведено в 1991–1992 годах (Becker et al., 1995). Средняя продолжительность лечения составила 14 дней. Уменьшение воспаления и быстрое улучшение клинического состояния были очевидны уже в течение первой недели. Благоприятный терапевтический исход оценивался как «очень хороший» и «хороший» у 56,8 и 27,5%, соответственно.

С того времени были проведены последовательно несколько клинических исследований влияния препарата на острые и хронические, как правило рецидивирующие, процессы в области ротоглотки.

Н.В. Нагорная, И.Ю. Муравская и соавторы (2006) показали, что при профилактическом осмотре 122 детей (62 девочки и 60 мальчиков) от 13 до 16 лет, обучающихся в Донецком специализированном лицее для одаренных детей «Эрудит» санаторного типа с круглосуточным пребыванием учащихся, был выявлен 31 ребенок (19 девочек и 12 мальчиков), имевший компенсированную (11 чел.) и декомпенсированную (20 чел.) формы ХТ. Всем детям проводилась местная терапия путем промывания лакун небных миндалин 0,02% раствором фурацилина (100–120 мл на процедуру) в течение 10 последовательных дней, исключая выходные дни. После каждого сеанса промывания лакун применялось ульт-

развуковое воздействие на небные миндалины по общепринятой в физиотерапии методике. Основную группу составили 15 детей (8 девочек и 7 мальчиков), получавших тонзилотрен по 1 табл. 3 раза в день в течение 60 последовательных дней. В контрольную группу вошли 16 детей (11 девочек и 5 мальчиков), не получавшие указанный препарат. Контрольные осмотры проводились: исходно; после окончания курса тонзилотрена; через 2 мес. после окончания курса тонзилотрена; перед началом 2-го курса тонзилотрена; через 2 мес. после окончания 2-го курса тонзилотрена; через 4 мес. после окончания 2-го курса тонзилотрена; перед началом 3-го курса лечения.

Комплекс обследования включал углубленный сбор и анализ жалоб по специально разработанным опросникам с визуальной аналоговой 4-балльной шкалой общих симптомов (0 – отсутствие симптома у больного, 1 – симптом легко выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – сильно выражен) и 5-балльной шкалой симптомов, типичных для ХТ (0 – отсутствие симптома у больного, 1 – симптом легко выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – сильно выражен, 4 – очень сильно выражен), которые заполнялись педиатром и отоларингологом соответственно. Также учитывались анамнестические данные, результаты электрокардиографии, доплерэхокардиографии, при необходимости – 24-часового мониторинга ЭКГ по Холтеру. Определение содержания секреторного IgA в слюне проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на фотометре-анализаторе SUNRISE («TECAN», Австрия) с использованием тест-системы sIgA-ИФА (ЗАО «Вектор Бест», Россия). Помимо указанного, осуществляли микробиологическое исследование слизи с поверхности миндалин. Определение уровня IgA в слюне и микробиологическое исследование слизи с поверхности миндалин проводили до начала лечения и через 2 мес.

после завершения курса терапии. Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионного программного пакета для статистического анализа «MedStat». Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий χ^2 и тест Шапиро-Уилка.

Во время первичного клинического обследования дети основной и контрольной групп предъявляли разнообразные жалобы. Наиболее частой жалобой была боль в области сердца колющего или давящего характера, которая отмечалась у 13 ($86,7 \pm 8,8\%$) и 14 ($87,5 \pm 8,3\%$) пациентов соответственно (средний балл качественной оценки – 1,79 и 1,44). У 9 ($60,0 \pm 12,6\%$) и 10 ($62,5 \pm 12,1\%$) больных с ХТ наблюдались повышенная утомляемость, плохая переносимость физической нагрузки (средний балл качественной оценки – 2,36 и 2,07). Половина детей ($53,3 \pm 12,9\%$ и $50,0 \pm 12,5\%$ соответственно) отмечали снижение аппетита (средний балл качественной оценки – 1,79 и 1,43). Перебои в работе сердца отмечали 6 ($40,0 \pm 12,6\%$) больных основной группы и 7 ($43,8 \pm 12,4\%$) контрольной (средний балл качественной оценки – 0,86 и 0,72). По 3 чел. в каждой группе периодически отмечали повышение температуры до субфебрильных цифр ($20,0 \pm 10,3\%$ и $18,8 \pm 9,8\%$ соответственно, средний балл качественной оценки – 0,72 и 0,75).

При клиническом осмотре обращало внимание наличие признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у 19 ($61,3 \pm 8,7\%$) детей, при этом у 14 ($46,6 \pm 9,1\%$) детей выявлена II степень, а у 5 ($16,7 \pm 6,8\%$) – I степень фибродисплазии. Нарушение осанки имело место у 20 ($64,5 \pm 8,6\%$) детей: у 12 чел. ($40,0 \pm 8,9\%$) обнаружен сколиоз грудного или поясничного отделов позвоночника, у 4 чел. ($13,3 \pm 6,2\%$) кифоз и у 4 чел. ($13,3 \pm 6,2\%$) кифосколиоз грудного отдела позвоночника. У 2 мальчиков ($6,7 \pm$

$\pm 4,6\%$) было плоскостопие. У 3 чел. ($10,0 \pm 5,5\%$) имело место нарушение прикуса, у 4 ($13,3 \pm 6,2\%$) – диспластический рост зубов, у 2 ($6,7 \pm 4,6\%$) – астигматизм и у 2 ($6,7 \pm 4,6\%$) – гиперэластичность кожи.

Изменения со стороны кардиоваскулярной системы были представлены: приглушенностью тонов сердца у 4 чел. ($13,3 \pm 6,2\%$), наличием щелчка открытия митрального клапана у 8 ($26,7 \pm 8,1\%$), систолическим шумом в I и V точках у 21 ($70,0 \pm 8,4\%$), систолическим шумом над аортой у 4 ($13,3 \pm 6,2\%$), дыхательной аритмией у 3 ($10,0 \pm 5,5\%$) обследованных.

При отоларингологическом обследовании были выявлены: валикообразное утолщение дужек ($93,3 \pm 6,4\%$ и $93,8 \pm 6,1\%$ соответственно), разрыхленная поверхность миндалин ($86,7 \pm 8,8\%$ и $75,0 \pm 10,8\%$ соответственно), казеозный детрит в лакунах ($73,3 \pm 11,4\%$ и $75,0 \pm 10,8\%$ соответственно), спайки с небными дужками ($60,0 \pm 12,6\%$ и $62,5 \pm 12,1\%$ соответственно), региональный лимфаденит ($86,7 \pm 8,8\%$ и $87,5 \pm 8,3\%$ соответственно).

На фоне проводимого лечения у всех больных отмечена положительная динамика жалоб и фарингоскопических признаков ХТ, которая была более выраженной у пациентов, получавших тонзилотрен (О.Ф. Мельников, Д.Д. Заболотная, 2012).

По данным стандартной ЭКГ, у 24 ($80,0 \pm 7,3\%$) детей выявлены различные изменения. У детей, получавших тонзилотрен, при повторном исследовании, проведенном через 2 мес. после окончания курса лечения, явления синусовой тахикардии, брадикардии, атриовентрикулярной блокады I степени не регистрировались, а в контрольной группе достоверно уменьшилось ($p < 0,05$) число детей с синусовой тахикардией.

У 29 (93,5 ± 4,4%) детей с ХТ, по данным доплер-ЭхоКГ, при первичном осмотре выявлены диспластические изменения со стороны сердца. Всего с пролапсом митрального клапана (ПМК) было 20 (64,5 ± 8,6%) детей, из них у 6 (20,0 ± 7,3%) выявлено открытое овальное окно, при этом у 4 (13,3 ± 6,2%) в сочетании с ПМК и дополнительной хордой в левом желудочке, у 1 (3,3 ± 3,3%) с удлинённым веннозным клапаном в правом предсердии. У 5 чел. (16,7 ± ± 6,8%) обнаружен ПМК с регургитацией I степени, у 7 (23,3 ± ± 7,7%) – ПМК с митральной недостаточностью I степени, у 4 (13,3 ± 6,2%) – ПМК и дополнительная хорда в левом желудочке, у 4 чел. – удлинённая хорда в левом желудочке. Краевое уплотнение клапанов имело место у 3 чел. (9,7 ± ± 5,3%). Только у 2 (6,5 ± 4,4%) детей отсутствовали патологические ЭхоКГ-изменения. При повторном исследовании через 6 мес. ЭхоКГ-картина у всех детей оставалась без изменений.

Анализ микробного пейзажа возбудителей при ХТ до начала лечения позволил установить бактериальную полиэтиологичность данной патологии. Дисбиоз слизистых оболочек определялся у всех наблюдаемых больных: у 58,1% детей выявлена комбинация 2-х и более условно-патогенных и/или патогенных штаммов микроорганизмов (чаще других *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolyticus*). В среднем на каждого ребенка приходилось по 1,65 вида микроорганизмов.

При контрольном микробиологическом исследовании выявлено изменение спектра флоры у всех детей с ХТ. Так, значительно уменьшилась частота встречаемости *Streptococcus pneumoniae* (на 32%), *Streptococcus hemolyticus* (на 10,9%) и *Streptococcus faecalis* (на 5,4%), при этом в группе детей, получавших тонзилотрен, последние два не определялись.

В динамике наблюдения выявлено отсутствие патогенной микрофлоры в носоглоточной слизи у 5 (16,1%) пациентов, 3 (9,7%) из них получали тонзилотрен. На фоне лечения у детей основной группы снизилась частота встречаемости золотистого стафилококка, в то время как в контрольной группе инфицированность возросла. Изменение спектра носоглоточной флоры позитивно повлияло на заболеваемость респираторными инфекциями и ангинами в школьном коллективе. Если до проведения исследования каждый ребенок болел острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) от 2 до 5 раз в год и у части из них регистрировались эпизоды ангин, то за период наблюдения отмечались легкие катаральные явления у 2 детей основной и у 4 детей контрольной групп, случаев ангин зарегистрировано не было.

Важным этапом в обследовании детей с ХТ было определение уровня sIgA, синтезируемого плазмócитами подслизистого слоя миндалин и клетками *lamina propria*. Этот иммуноглобулин ингибирует способность вирусов и бактерий к адгезии на поверхности эпителиальных клеток, препятствуя их попаданию во внутреннюю среду организма. Помимо указанного, В-лимфоциты, выходя из миндалин, мигрируют в слизистые оболочки носа, глаз, бронхов, молочной и слюнных желез, мочевыводящих путей и синтезируют антитела, на которые были запрограммированы после контакта с антигеном. Согласно полученным данным, до начала лечения и спустя 2 мес. после его завершения четкой закономерности в содержании sIgA не выявлено. Исходно в основной группе среднее значение sIgA находилось в пределах нормальных значений и составляло $126,6 \pm 17,3$ мг/л, в контрольной – $140,8 \pm 16,4$ мг/л. Через 2 мес. после завершения курса терапии уровень sIgA снизился до $115,3 \pm 17,8$ мг/л и $113,6 \pm 17,8$ мг/л соответственно. Анализ его индивидуальных изменений показал, что при лечении тонзилотреном ис-

ходно низкие уровни sIgA повысились, а изначально высокие – снизились, что указывает на коррегирующее влияние препарата на местный иммунитет ротоглотки.

Во время проведенного лечения с использованием тонзилотрена нежелательных побочных эффектов не выявлено. Во всех случаях детьми и их родителями отмечена хорошая переносимость и дана положительная оценка результатам лечения данным препаратом.

Авторы пришли к выводу о том, что увеличение продолжительности ремиссии ХТ, снижение частоты и тяжести переносимых детьми ОРЗ, положительная динамика фарингоскопических признаков воспалительных изменений миндалин, микробной колонизации ротоглотки, клинико-инструментальных показателей состояния сердечно-сосудистой системы свидетельствуют об эффективности лечебно-профилактического действия тонзилотрена, а также о том, что положительное влияние тонзилотрена может быть связано с улучшением показателей местного иммунитета и микробиоценоза ротоглотки.

В Украине с 2006 по 2008 год было проведено мультицентровое открытое рандимизированное исследование клинической эффективности тонзилотрена при лечении детей с ХТ, которое проводилось в шести городах.

Исследовательские центры: Киев, Донецк, Полтава, Харьков, Симферополь, Винница. Исследование продолжалось с ноября 2006 по ноябрь 2008 года. Возраст пациентов был от 6 до 18 лет, длительность участия каждого пациента в исследовании – 18 месяцев.

ХТ, компенсированная форма – 37 пациентов.

ХТ, декомпенсированная форма – 34 пациента.

ХТ, декомпенсированная форма, кардиопатия – 38 пациентов.

Пациенты были распределены на 2 группы (основную и контрольную). Всем проводилась местная терапия, а в основной группе к лечению был добавлен тонзилотрен по 1 табл. 3 раза в день 60 последующих дней тремя курсами с интервалом 4 мес. В течение этого времени было 7 визитов:

- визит 1 (день 0, 1-й курс приема тонзилотрена);
- визит 2 (день 60 ± 5 дней);
- визит 3 (день 180 ± 5 дней – 2-й курс приема тонзилотрена);
- визит 4 (день 240 ± 5 дней);
- визит 5 (день 360 ± 5 дней – 3-й курс приема тонзилотрена);
- визит 6 (день 420 ± 5 дней);
- визит 7 (день 540 ± 5 дней, заключительная оценка).

Критерии эффективности – динамика показателей:

- общее состояние (каждый визит);
- динамика общих и местных симптомов ХТ;
- ЭКГ (каждый визит), Холтер-ЭКГ (индивидуально), ЭхоКГ (визиты 3, 5);
- уровень секреторного IgA (визиты 1, 4);
- частота и степень тяжести ОРЗ, ангин (каждый визит);
- переносимость и безопасность препарата «Тонзилотрен»: контроль нежелательных явлений (каждый визит).

Основные характеристики изменений приведены на рис. 5.4 и 5.5. Из этих данных видно, что динамика как местных, так и общих симптомов ХТ более позитивной была в основной группе при однонаправленном векторе изменений. При этом по характеристике симптомов достоверные различия были выявлены при четвертом визите пациентов ($p < 0,02$).

Важнейшим показателем эффективности проводимого лечения являются показатели заболеваемости детей ОРВИ.

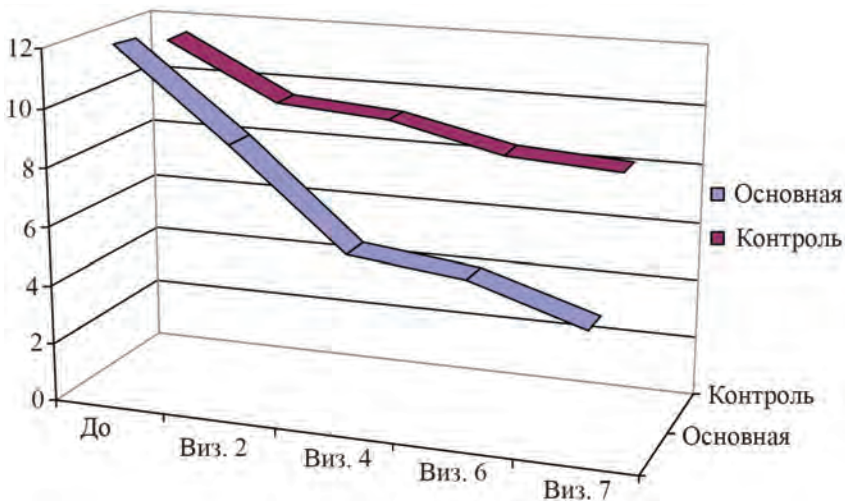


Рис. 5.4. Динамика изменений местных симптомов хронического тонзиллита при различных вариантах консервативной терапии

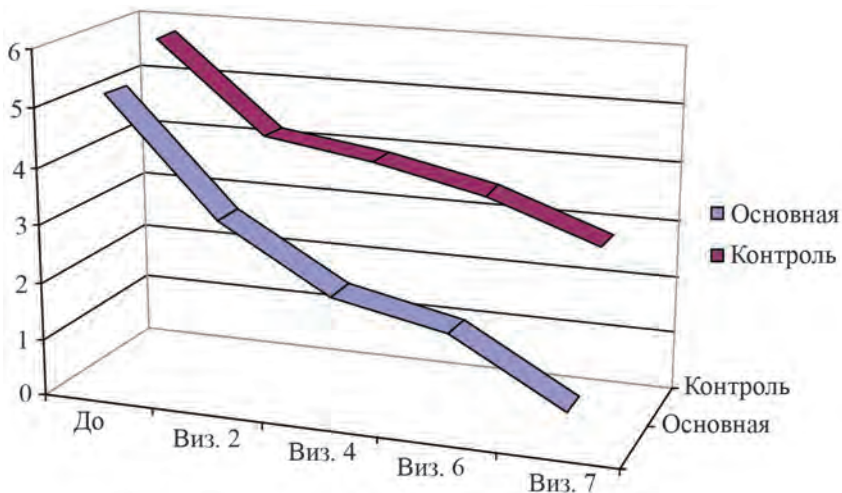


Рис. 5.5. Динамика изменений общих симптомов хронического тонзиллита при различных вариантах консервативной терапии

Было установлено, что существенные различия были отмечены между 60 и 240 днями от начала лечения в контрольной и опытной группах и что в опытной группе уровень заболеваемости ОРВИ был в три раза ниже, чем в контроле.

Поскольку единственным отличием в медикаментозном сопровождении консервативного лечения больных ХТ был прием препарата «Тонзилотрен», можно с большой долей достоверности говорить, что более эффективное лечение связано с приемом тонзилотрена (табл. 5.2).

Таблица 5.2. Частота ОРВИ на фоне приема тонзилотрена у детей (динамика 0–540 дней)

| День 0 | Основная | | Контрольная | |
|----------|----------|------------|-------------|-------------|
| | n | 80,6% | n | 79,8% |
| День 60 | 63 | 10 (15,8%) | 55 | 13 (23,6%) |
| День 240 | 61 | 6 (9,8%) | 55 | 17 (30,9%)* |
| День 540 | 53 | 3 (5,8%) | 42 | 6 (14,2%) |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю.

Подтверждением клинической эффективности лечения были данные исследований уровня секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете обследованных групп (рис. 5.6).

Как показали исследования, уровень секреторного IgA приближался к значениям у здоровых доноров именно в группе, получавшей тонзилотрен, но не в контрольной группе.

Поскольку сам препарат не влияет существенно на уровень продукции антител, что показано в наших экспериментальных работах (О.Ф. Мельников и соавт., 2007, 2008), можно полагать, что он способствует активации репаративных процессов в ткани миндалин и слизистых оболочках, что и способствует более активному процессу формирования секреторных димерных молекул IgA.

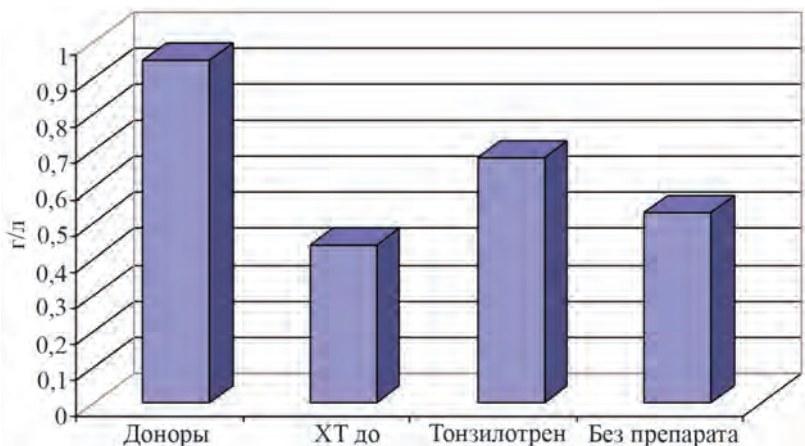


Рис. 5.6. Уровни sIgA на 240-й день от начала лечения больных хроническим тонзиллитом с применением препарата и без него

В 2017 году опубликованы результаты международного, прагматического, рандомизированного, контролируемого клинического исследования «Эффективность тонзилотрена у пациентов 6–60 лет с рекуррентным тонзиллитом» (Украина, Германия, Испания).

Пациенты были рандомизированы на две группы: тестовая группа (131 пациент) получала тонзилотрен в дополнение к симптоматической терапии (местные антисептики и анестетики), контрольная группа (123 пациента) – только симптоматическое лечение.

Тонзилотрен достоверно снижает количество и риск возникновения повторных ангин (коэффициент риска 0,45, $p = 0,0002$), потребность в применении антибиотиков при повторных ангинах (антибиотики были необходимы лишь 37% пациентов с острой инфекцией горла в группе, которая принимала тонзилотрен, против 58,2% пациентов в контрольной группе ($p = 0,0008$)), уменьшает местные проявления рекуррентного тонзиллита ($p < 0,0001$).

Глава 6. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ

В настоящем разделе работы были исследованы и проанализированы такие клинические аспекты после тонзиллэктомии:

- количественная оценка ЛОР-заболеваемости;
- количественная характеристика заболеваемости дыхательных путей, зубодесневой системы и желудочно-кишечного тракта, суставного аппарата, сердечно-сосудистой системы;
- влияние давности тонзиллэктомии на уровень и спектр заболеваемости.

Лабораторные исследования включали определение СОЭ, количественную и качественную характеристики форменных элементов крови. Дополнительно в сыворотке крови определяли содержание микроэлементов, активно участвующих в иммунологических реакциях, – Zn, Mg. Кроме этого, исследовали состав и количественное содержание микроорганизмов на слизистой оболочке ротовой полости. Изучали также уровни сахара в крови и артериального давления.

6.1. Клинические аспекты тонзиллэктомии

С учетом данных о том, что после тонзиллэктомии может возрастать число заболеваний ЛОР-органов, нами было исследовано влияние тонзиллэктомии на заболеваемость хроническими воспалительными процессами верхних дыхательных путей в группе больных ХТ, которым по медицинским показаниям была проведена тонзиллэктомия с различной давностью ее проведения. Для этого при осмотрах ото-

ларингологом или терапевтом фиксировали заболеваемость на протяжении периода после операции. Кроме того, часть исследований по определению связи между заболеваниями различной локализации и давностью проведенной тонзиллэктомии была выполнена на основе анализа данных историй болезни.

Ретроспективный анализ заболеваемости по историям болезни показал (табл. 6.1), что частота выявления воспалительных заболеваний после тонзиллэктомии существенно увеличилась.

Таблица 6.1. Частота возникновения хронических заболеваний в области верхних дыхательных путей до и через 1–2 года после тонзиллэктомии

| Заболевания | До операции | После тонзиллэктомии |
|-------------|---------------------|----------------------|
| Фарингит | 27,5 ± 5,2 (n = 48) | 42,1 ± 7,2 (n = 39)* |
| Бронхит | 4,3 ± 2,9 (n = 48) | 12,8 ± 3,1 (n = 35)* |
| Ринит | 16,4 ± 4,1 (n = 48) | 26,8 ± 5,1 (n = 30) |
| Синуит | 9,2 ± 3,1 (n = 48) | 16,2 ± 3,3 (n = 27) |

Примечание: * – статистически достоверно при каждом заболевании до и после тонзиллэктомии.

Из представленных в таблице данных следует, что достоверные изменения произошли в период после операции в отношении заболеваемости фарингитом и бронхитом. Эти воспалительные процессы увеличились количественно в 1,5 раза для фарингита и в 3 раза для бронхита. Заболеваемость ринитом и синуситом до и после операции не выявила достоверной тенденции.

Имеющиеся единичные сообщения о том, что удаление миндалин, как небной, так и носоглоточной, может влиять на состояние зубодесневой системы (В.И. Шматко, 1988; О.В. Тырса, 2000), были подтверждены в наших исследованиях (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Заболеваемость зубодесневой системы у лиц без патологии небных миндалин, с хроническим тонзиллитом и после тонзиллэктомии

| Заболевания | Без патологии небных миндалин | ХТ | После тонзиллэктомии |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Кариес | 2,1% (0–5%) (n = 22) | 15,6% (10–19%)* (n = 18) | 22,4% (15–28%)* (n = 30) |
| Пародонтит | 20,5 ± 4,4 | 50,8 ± 10,4* | 70,0 ± 11,6* |

Примечания: в скобках даны пределы колебаний; * – достоверно по отношению к контролю ($p < 0,05$).

При этом, по сравнению с упомянутыми работами, дополнительно было произведено исследование состояния зубодесневой системы у лиц, не имеющих патологии со стороны небных миндалин (не болевших ангинами, не имевших в анамнезе субфебрильного подъема температуры и казеозного отделяемого из лакун).

Было показано, что как при ХТ, так и после удаления миндалин отмечалась повышенная заболеваемость кариесом и пародонтитом. Различие между уровнем заболеваемости кариесом и пародонтитом в группах «хронический тонзиллит» и «после тонзиллэктомии» было недостоверным, несмотря на увеличение числа случаев пародонтита в группе тонзиллэктомированных лиц в течение 2 лет после удаления небных миндалин.

Наряду с исследованием хронической патологии воспалительного характера представлялось целесообразным изучить заболеваемость ОРЗ на протяжении года у лиц с ХТ и после тонзиллэктомии (табл. 6.3).

Изучение числа случаев ОРЗ и гриппа, приходящихся на одного больного, было достоверно большим при наличии тонзиллэктомии (рис. 6.1). Так, на одного больного ХТ число эпизодов заболеваний острыми инфекционными заболе-

Таблица 6.3. Частота острых респираторных инфекционных заболеваний у больных хроническим тонзиллитом до и после тонзиллэктомии на протяжении года

| Заболеваемость | ХТ | После тонзиллэктомии |
|----------------|------------------|----------------------|
| ОРЗ | 16,4% ± 3,7 (28) | 33,3% ± 11,2 (42)* |
| Грипп | 31,2% ± 7,5 (30) | 58,5% ± 12,2 (40)* |

Примечание: * – статистически значимо ($p < 0,05$) по отношению к группе с ХТ.

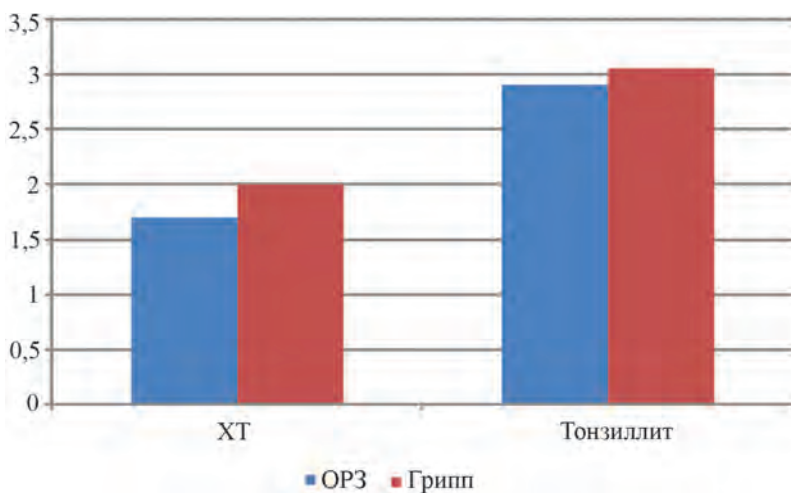


Рис. 6.1. Среднее число эпизодов катара дыхательных путей и заболевания гриппом у больных хроническим тонзиллитом и после тонзиллэктомии в течение года

ваниями (ОРЗ + грипп) в течение года было в три раза меньше, нежели после тонзиллэктомии.

Известно, что небные миндалины обеспечивают IgA-антителопродуцентами верхние отделы желудочно-кишечного тракта и слезные железы (В.П. Быкова, 1995; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999), в связи с чем представлялось целесообразным исследовать влияние тонзиллэктомии на уровень заболеваемости желудочно-кишечного тракта и

слизистых оболочек глаз. В табл. 6.4 представлены данные о проявлениях гастрита, дуоденита и колита в группах больных ХТ до и после тонзиллэктомии.

Установлено, что среди 32 больных ХТ гастрит выявлен у 3 (9,3%), дуоденит у 2 (6,1%), колит у 4 (12,3%). После тонзиллэктомии в течение первого года среди 28 больных гастрит выявлен у 6 (21,4%), дуоденит и колит проявились у 3 чел., что не является достоверным отличием от данных в группе больных с ХТ (см. табл. 6.4).

Таблица 6.4. Частота симптомов гастрита, дуоденита и колита до и после тонзиллэктомии

| Заболевание | Абсолютные значения до/после | Относит. значения до/после |
|-------------|------------------------------|----------------------------|
| Гастрит | 3/6 | 9,3%/21,4% |
| Дуоденит | 2/3 | 6,1%/10,7% |
| Колит | 4/3 | 12,3%/10,7% |

Примечание: первая цифра представляет показатель до операции, вторая – в течение 1 года после нее.

Что касается заболеваний конъюнктивы, то можно отметить несколько большую частоту случаев инфекционного конъюнктивита после тонзиллэктомии в течение ближайшего срока наблюдений (табл. 6.5).

В табл. 6.6 представлены данные по частоте выявления заболеваний различной локализации, которые связывают с патологией небных миндалин. Это такие воспалительные и воспалительно-аллергические заболевания, как пиелонефрит, аллергический дерматит, ревматоидный артрит, эндомиокардит.

Из представленных данных следует, что на протяжении 2 лет после тонзиллэктомии не выявлено новых случаев возникновения указанных заболеваний, а число больных ревматоидным артритом даже сократилось. При этом имелось

Таблица 6.5. Число случаев возникновения воспалительных и аллергических процессов в слизистой оболочке конъюнктивы до и после тонзиллэктомии (на протяжении года)

| | Аллергический конъюнктивит (до) | Аллергический конъюнктивит (после) | Инфекционный конъюнктивит (до) | Инфекционный конъюнктивит (после) |
|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Больные (n = 32) | 6 (18,7%) | 7 (21,8%) | 2 (6,25%) | 6 (18,7%)* |
| Контрольная группа (n = 20) | 0 | | 1 (5%) | |

Примечание: * – достоверно по отношению как к группе «до», так и к контрольной группе ($p < 0,05$).

Таблица 6.6. Число случаев выявления заболеваний различной локализации на протяжении 2 лет после тонзиллэктомии

| | Пиелонефрит | Аллергодерматит | Ревматоидный артрит | Эндомиокардит |
|-------------------------|-------------|-----------------|---------------------|---------------|
| До операции (n = 32) | 2 (6,2%) | 2 (6,2%) | 4 (12,4%) | 1 (3,1%) |
| После операции (n = 30) | 1 (3,2%) | 2 (6,2%) | 2 (6,2%) | 1 (3,1%) |

в виду не снятия больных с учета, а значительное улучшение в их состоянии, что проявлялось отсутствием симптомов заболевания.

С учетом того факта, что наиболее часто у больных ХТ после операции увеличивалось число случаев заболеваний гриппом и возрастало число больных фарингитом, что совпадало с данными других авторов (В.Н. Горбачевский, 1980; В.А. Попа, 1984; Т.И. Гаращенко, 1999), представлялось целесообразным провести ретроспективный анализ данных по заболеваемости гриппом и фарингитом среди

тонзиллэктомированных лиц с различной давностью перенесенной операции по поводу удаления небных миндалин.

Было установлено, что среди 102 тонзиллэктомированных лиц, которые условно разделены на 2 возрастные группы (8–14 лет, до периода полового созревания, и 15–45 лет), наибольшая заболеваемость в обеих группах отмечалась в первый год после тонзиллэктомии (табл. 6.7). Так, в обеих возрастных группах наибольший процент заболевших гриппом (> 60%) приходился на первый год после операции. В последующем эти показатели существенно снижались, особенно во второй группе, и находились на уровне 30% и ниже.

Таблица 6.7. Заболеваемость гриппом в течение года среди тонзиллэктомированных лиц различного возраста в зависимости от давности тонзиллэктомии

| Возраст | Давность проведенной тонзиллэктомии (годы) | | |
|-----------|--|-----------|---------------|
| | до 2 (26) | 5 (16) | более 10 (20) |
| 8–14 лет | 17 (65,3%)* | 5 (31,2%) | 6 (30%) |
| | 16 | 15 | 20 |
| 15–45 лет | 10 (62,5%)* | 5 (33,3%) | 4 (20%) |

Примечание: * – данные статистически достоверны по сравнению с результатами в других группах.

Подобная закономерность обнаруживается и при анализе числа случаев обострений фарингита в течение года. У тонзиллэктомированных больных число обращений по поводу обострений фарингита (или возникновения острого фарингита) было более высоким в первые годы после проведения тонзиллэктомии (табл. 6.8).

Частота обращений по поводу обострений хронического фарингита у тонзиллэктомированных лиц остается более высокой, чем при ХТ, даже по истечении пяти лет после операции. Достоверные данные с уровнем вероятности 99% получены при анализе данных в течение первого года после

Таблица 6.8. Обращаемость по поводу обострений хронического фарингита на протяжении года у больных хроническим тонзиллитом и у тонзиллэктомированных пациентов

| Число случаев обращений | Хронический тонзиллит (n = 47) | Тонзиллэктомированные в различные сроки (годы) (n = 58) | | |
|-------------------------|--------------------------------|---|------------|-------------|
| | | 1 (26) | 2–5 (16) | 10 и > (16) |
| 1 раз | 17 (36,1%) | 16 (61,6%)* | 10 (62,5%) | 3 (18,7%) |
| 2 и более | 5 (10,6%) | 10 (38,4%)* | 6 (37,6%) | 3 (18,7%) |

Примечание: * – достоверно по отношению к аналогичной группе у больных ХТ.

тонзиллэктомии. Так, по 1 разу в год при ХДТ обращалось 36,1% обследованных, в течение года после тонзиллэктомии – 61,6%, в период после проведенной операции от 2 до 5 лет – 62,5% обследованных. Только среди лиц, у которых со времени удаления тонзилл прошло 10 и более лет, частота обращаемости по поводу обострений фарингита и число обратившихся были близкими к аналогичным показателям, выявленным у больных ХТ.

Обращает на себя внимание, что у большинства обследованных после тонзиллэктомии пациентов преобладали явления субатрофии слизистой оболочки глотки и верхней трети трахеи (табл. 6.9).

Без явлений воспаления слизистой глотки было выявлено только 20,6% клинически обследованных лиц, у 10,3% выявлена гипертрофическая форма хронического фарингита, в остальных пациентов была определена атрофическая (субатрофическая) форма – 69,1%.

Статистический анализ этих результатов, проведенный по методу углового преобразования по Фишеру, показывает, что данные о том, что после тонзиллэктомии наиболее часто развивается субатрофическая форма тонзиллита, являются достоверными ($p < 0,01$).

Таблица 6.9. Соотношение клинических форм хронического фарингита у пациентов после тонзиллэктомии (с давностью проведенной операции от 1 до 30 лет, суммарно)

| Клинические формы хронического фарингита | Показатели | |
|--|------------|---------------|
| | абсолютные | относительные |
| Без фарингита | 12 | 20,3% |
| Гипертрофическая форма | 6 | 10,8% |
| Субатрофическая форма | 40 | 68,9% |
| Всего | 58 | 100,0% |

Все 6 случаев гипертрофической формы ХТ выявлены у лиц молодого (до 25 лет) возраста и в ближайшем периоде после тонзиллэктомии (до 2 лет).

Проанализировав возрастной спектр пациентов после тонзиллэктомии в сочетании с давностью проведенной операции, можно констатировать, что у лиц, перенесших тонзиллэктомию более 10 лет тому, практически всегда выявляется атрофическая (субатрофическая) форма хронического фарингита. Для дальнейшего анализа нами были отобраны 32 человека в возрасте от 40 до 60 лет с сохраненными миндалинами, не имевших признаков ХТ и без оперативных вмешательств на структурах глоточного кольца, для выявления у них признаков хронического субатрофического фарингита. Было установлено (табл. 6.10), что у лиц, перенесших в молодом возрасте тонзиллэктомию, субатрофическая форма хронического фарингита выявлялась в 2,3 раза чаще, чем у лиц без оперативного вмешательства на структурах лимфаденоидного глоточного кольца Пирогова – Вальдейера.

Таким образом, основными клиническими негативными проявлениями последствий операции удаления небных миндалин являются повышенная заболеваемость гриппом и ОРЗ в первый год после операции и развитие атрофических процессов в слизистой верхних дыхательных путей.

Таблица 6.10. Частота выявления признаков субатрофического фарингита у лиц среднего возраста с наличием миндалин и без них

| Группы | Абсолютные числа | Относительные показатели, % |
|--|------------------|-----------------------------|
| Без операций на структурах лимфоглоточного кольца (n = 32) | 11 | 34,3 |
| Тонзиллэктомированные свыше 10 лет назад (n = 40) | 26 | 60,5% (p < 0,05) |

6.2. Лабораторные показатели после тонзиллэктомии

Изучение содержания форменных элементов крови после тонзиллэктомии показало, что «нормализация» показателей происходила уже в течение первых месяцев после тонзиллэктомии в том случае, если они были отличными от показателей нормы в период до операции. Из обследованных нами до операции 42 человек только у 12 были выявлены отклонения от показателей нормы. Они заключались в увеличении числа общего количества лейкоцитов или нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов. У 10 человек был выявлен относительный моноцитоз, а у 6, кроме того, повышенное относительное содержание эозинофилов. Более половины всех обследованных больных имели показатели количества лимфоцитов, близкие к верхним границам нормы.

При вычислении средних значений всех показателей не выявлено достоверных различий в тенденциях средних величин (табл. 6.11).

Что касается изменений в скорости оседания эритроцитов, то этот показатель приходил в пределы нормы в первый месяц после операции. Его среднее содержание в крови было повышенным (> 14 мм/час) у 36% обследованных до операции и оставалось таковым после операции у 21,2% на

Таблица 6.11. Динамика изменений в содержании клеток крови после тонзиллэктомии

| Время после тонзиллэктомии | Процентное и абсолютное содержание форменных элементов крови | | | | | | |
|----------------------------|--|----------|---------|---------|-----------|---------|-----------|
| | лейкоциты, Т/л | Б | Э | П | С | М | Л |
| 1 месяц | 7,2±1,6 | 0,5±0,1 | 2,8±0,4 | 5,1±1,1 | 42,5±12,3 | 6,5±2,1 | 42,6±14,4 |
| 1 год | 6,2±1,6 | 0,8±0,2 | 3,4±0,6 | 3,3±0,7 | 55,8±16,2 | 5,8±1,7 | 30,9±12,5 |
| 5 лет | 6,1±1,4 | 0,55±0,2 | 3,5±0,8 | 2,8±0,7 | 60,4±20,4 | 4,2±1,1 | 28,5±7,6 |

протяжении первого года после удаления небных миндалин и у 14,7% на протяжении второго года (рис. 6.2). Следует подчеркнуть, что у 5% лиц контрольной группы выявлялись уровни СОЭ, близкие или превосходящие верхнюю границу нормы (> 10 мм/час).

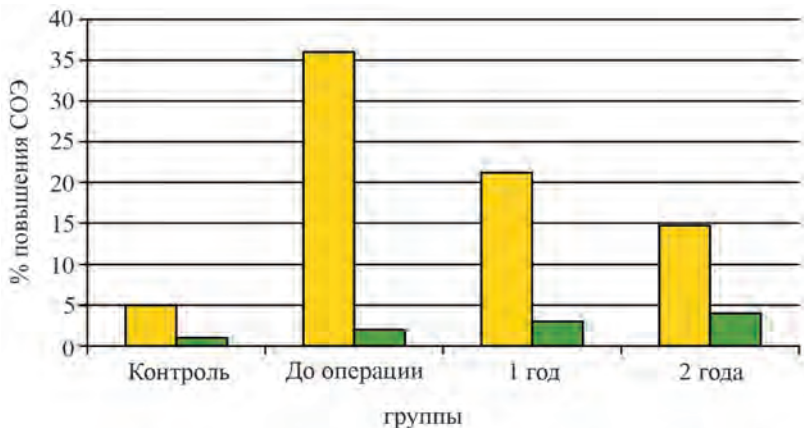


Рис. 6.2. Показатели повышенного содержания уровней СОЭ у больных хроническим тонзиллитом до и в различные сроки после операции

При исследовании содержания в плазме крови микроэлементов, имеющих значение в реализации иммунологических реакций, прежде всего цинка и магния (М.А. Мазе-

па, И.А. Мазепа, 2000), было установлено, что в ближайшем после операции периоде уровень этих элементов в плазме крови достоверно снижался и восстанавливался до исходного уровня в течение первого месяца при благоприятном протекании послеоперационного периода. В тех случаях, когда течение послеоперационного периода осложнялось присоединением дополнительных инфекционно-воспалительных заболеваний, восстановление уровня содержания цинка, но не магния, не наблюдалось и имелась достоверная тенденция к его дальнейшему снижению (табл. 6.12).

Таблица 6.12. Содержание в плазме крови тонзиллэктомированных больных цинка и магния в условиях осложненного послеоперационного периода (через неделю после выздоровления)

| Группы | Zn, мкмоль/л | Mg, ммоль/л |
|------------|--------------|-------------|
| Контроль | 10,4 ± 2,6 | 1,11 ± 0,21 |
| Лимфаденит | 4,2 ± 1,2* | 0,85 ± 2,2 |
| ОРВИ | 5,1 ± 2,2* | 0,78 ± 0,23 |

Примечание: * – статистически достоверно по отношению к контролю (p < 0,05).

Полученные данные свидетельствуют о том, что содержание в плазме крови микроэлементов магния и, особенно, цинка могут быть косвенными показателями благоприятного течения послеоперационного периода.

При исследовании высеваемости микроорганизмов с различных участков ротовой полости было выявлено, что в первый год после тонзиллэктомии количество и характер условно-патогенной флоры были значительно более высокими, чем до операции, и тем более у практически здоровых лиц (табл. 6.13), при этом повышение микробной обсемененности слизистой встречалось в 1,5 раза более, чем у 50% обследованных тонзиллэктомированных пациентов.

Таблица 6.13. Сравнение повышенных уровней микробной обсемененности среди больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом (А), тонзиллэктомированных в течение первого года после операции (Б) и практически здоровых лиц (В)

| Группы | n | Число случаев с повышенной микробной обсемененностью | |
|--------|----|--|------------------|
| | | абсолютное | относительное, % |
| А | 20 | 7 | 35 |
| Б | 26 | 14 | 53,7* |
| В | 17 | 2 | 11,7 |

Примечание: * – $p < 0,02$ по отношению к контролю.

Что касается общего уровня микробной колонизации слизистой оболочки дыхательного тракта, то имеются сведения о том, что она может существенно отличаться от данных микробиологического анализа по ряду причин (Ozawa, Sawamura, 1988), из которых главными являются невозможность определения всех видов микроорганизмов, их ассоциаций между собой (с вирусами, грибами), а также достаточно быстрая изменчивость антигенного «пейзажа» глотки (А.Е. Вершигора, 1978; Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев, 1991; Л.Ф. Азнабаева и соавт., 1996; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999).

Если сопоставить общий уровень аэробных микроорганизмов, высеваемых с различных участков слизистой ротоглотки, то получится, что в первый год после тонзиллэктомии общее число микроорганизмов, способных колонизировать слизистую оболочку только ротоглотки, семикратно превышает аналогичные показатели в контрольной группе. Повышенные уровни общей микробной обсемененности определяются более чем у половины обследуемых тонзиллэктомированных пациентов на протяжении первого года после оперативного лечения ХТ, тогда как при ХТ (ре-

цидивы ангин) повышенные уровни обсемененности выявлялись у 35%. Эти данные в обобщенном виде представлены (см. табл. 6.13).

Представлялось целесообразным определить длительность сохранения повышенных уровней микробного «загрязнения» слизистой оболочки дыхательных путей у тонзиллэктомированных пациентов. С этой целью с поверхности тонзиллярных ниш и задней стенки глотки были произведены посевы на выявление двух типов наиболее патогенных и часто высеваемых у этой категории пациентов микроорганизмов – *Str. haemolyt.* и *Klebs. pneum.* Исследования проведены в группах с давностью тонзиллэктомии 2 года, 5 и более 10 лет. В каждой группе было по 10 чел. различного возраста (от 11 до 50 лет). Условиями проведения данного исследования были:

- отсутствие органо-системной патологии;
- отсутствие ОРЗ;
- прекращение приема лекарств за неделю до обследования;
- внеменструальный период.

Результаты микробиологического анализа выражали в числе колоний на дм^2 , а также фиксировали наличие отрицательного результата. Данные, представленные в табл. 6.14, свидетельствуют о том, что уже ко второму году уровень высеваемости условно-патогенных микроорганизмов у всех обследованных групп выравнивается как по показателям абсолютной высеваемости, так и по количеству отрицательных результатов. Эти результаты косвенно могут указывать на развитие процессов адаптации в формировании защитных механизмов иммунитета слизистой, нарушенных в результате тонзиллэктомии.

Таким образом, результаты клинических наблюдений и анамнестических обследований, а также данные общелабо-

Таблица 6.14. Содержание микроорганизмов на слизистой ротоглотки в различные сроки после тонзиллэктомии

| Время после тонзиллэктомии | Число колоний на дм ² | | Число нулевых значений | |
|----------------------------|----------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| | <i>Str. haemol.</i> | <i>Kl. pneum.</i> | <i>Str. haemol.</i> | <i>Kl. pneum.</i> |
| 1 год (26) | 7,2 ± 2,2* | 12,3 ± 2,9* | 1 | 1 |
| 2 года (10) | 4,9 ± 1,8 | 7,4 ± 2,6 | 3 | 4 |
| 5 лет (10) | 3,1 ± 0,5 | 6,2 ± 1,3 | 5 | 4 |
| > 10 лет (10) | 2,7 ± 1,3 | 4,1 ± 1,1 | 6 | 7 |
| Контроль | 2,1 ± 0,5 | 4,5 ± 1,4 | 7 | 6 |

Примечание: * – достоверно по отношению к контролю.

раторных и микробиологических исследований свидетельствуют о том, что после тонзиллэктомии у части пациентов развивается состояние повышенной заболеваемости, особенно выраженной в течение первого года после тонзиллэктомии. У этой группы пациентов выявляются повышенная микробная обсемененность слизистой оболочки верхних дыхательных путей, снижение ряда показателей в крови, характеризующих состояние резистентности.

6.3. Иммунологические аспекты тонзиллэктомии

Как показано в предыдущих разделах работы, тонзиллэктомия может сопровождаться в последующем развитием инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей, а проблема патологических процессов в органах и системах, что существовала до хирургического лечения больных ХТ, решается с использованием тонзиллэктомии лишь наполовину (Kataura, Tsubota, 1996). Появились разработки, свидетельствующие о том, что проведение иммуно-реабилитационных мероприятий до хирургического вмешательства на тонзиллах существенно снижает риск возникновения заболеваний дыхательных путей в послеоперационном

периоде (Р.В. Гофман и соавт., 1998; В.М. Моренко, 1999; Г.Э. Тимен и соавт., 2000). Вместе с тем, объективных критериев оценки клинико-иммунологического состояния больных после тонзиллэктомии, которые бы определили группы возможного риска и необходимость проведения иммунореабилитации в настоящее время, не существует. В выборе спектра необходимых иммунологических тестов ориентиром были исследования, направленные на изучение иммунитета у больных с патологией небных миндалин (В.В. Кищук, 1996, 2001; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999; Г.Э. Тимен и соавт., 2000).

Представлялось необходимым определить состояние системы иммунитета не только в ближайшем, но и отдаленном периодах после тонзиллэктомии, как это было проведено в предыдущем разделе. Поэтому группы тонзиллэктомированных лиц для иммунологического анализа были сформированы по давности проведения тонзиллэктомии: 1–2 года, 5 лет, 10 и более лет.

Спектр иммунологических тестов составлен на основе предварительных исследований и выглядел следующим образом.

Количественная оценка основных иммунокомпетентных клеток:

- Т-лимфоциты периферической крови (метод МКАТ – CD3, Е-РОК);
- В-лимфоциты периферической крови (метод МКАТ – CD20);
- ЕЦК (NK) периферической крови (цитохимический метод).

Функциональная оценка факторов неспецифической резистентности:

- активность ЕЦК периферической крови (спектрофотометрический метод);

- активность фагоцитирующих клеток крови (латексный метод).

Гуморальное звено иммунитета:

- определение иммуноглобулинов различных классов в сыворотке (метод радиальной иммунодиффузии);
- титрование антител в сыворотке крови к протеогликанам клебсиеллы и протеину А стафилококка (РПГА);
- исследование уровня АСЛ-О в сыворотке крови (реакция нейтрализации).

Местный иммунитет ротоглотки:

- определение концентрации в ротоглоточном секрете секреторного IgA и иммуноглобулинов других классов (метод радиальной иммунодиффузии);
- изучение клеточного состава ротоглоточного секрета (цитохимический метод).

Кроме указанных методов, применяли метод определения чувствительности Т-лимфоцитов и ЕЦК *in vitro* к различным иммуномодуляторам для ориентировочного подбора с целью проведения иммунореабилитационной терапии.

6.3.1. Оценка системного иммунитета после тонзиллэктомии

Было установлено, что содержание Т-лимфоцитов (Е-розеткообразующих клеток) в периферической крови тонзиллэктомированных лиц, прооперированных в различные сроки, по средним значениям существенно не отличалось от показателей у контрольной группы (рис. 6.3), хотя и представлялось сниженным в первый год после операции.

Можно полагать, что несмотря на количественные флуктуации значений Т-лимфоцитов у отдельных тонзиллэктомированных людей, достоверной тенденции в средних значениях не определяется, о чем свидетельствуют и данные табл. 6.15, в которой представлены результаты определения

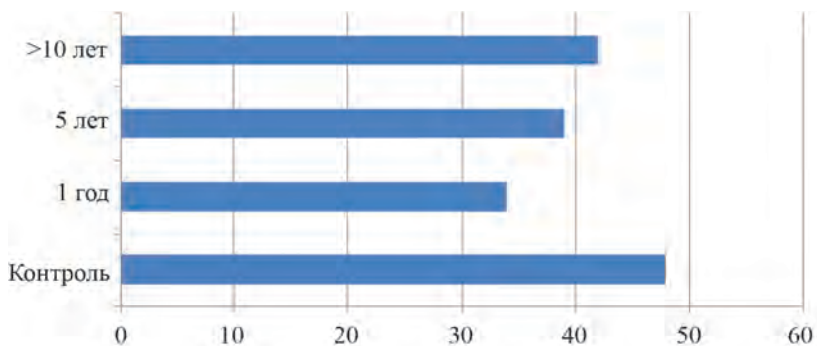


Рис. 6.3. Относительное содержание Т-лимфоцитов (%) в периферической крови тонзиллэктомированных в различные сроки пациентов

Таблица 6.15. Содержание Т-лимфоцитов в крови контрольных и тонзиллэктомированных в различные сроки пациентов

| Группы | Число Т-лимфоцитов, Т/л | Кол-во наблюдений | Достоверность различий |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------------|
| Контроль | $1,25 \pm 0,25$ | 18 | исходные |
| Тонзиллэктомированные 1 год назад | $0,92 \pm 0,24$ | 25 | $> 0,05$ |
| 5 лет –”– | $0,98 \pm 0,33$ | 20 | $> 0,05$ |
| 10 и более лет –”– | $1,15 \pm 0,42$ | 20 | $> 0,05$ |

Примечание: Т/л – терра в одном литре.

абсолютных величин содержания Т-лимфоцитов в крови обследованных лиц.

Подобные результаты были получены при определении числа БГЛ в крови цитохимическим методом (рис. 6.4). Как известно (К.П. Зак и соавт., 1992), БГЛ являются основным материальным носителем естественной цитотоксической активности и отражают большинство клеток типа НК.

Наиболее выраженные изменения в количественной оценке были отмечены среди популяции В-лимфоцитов,

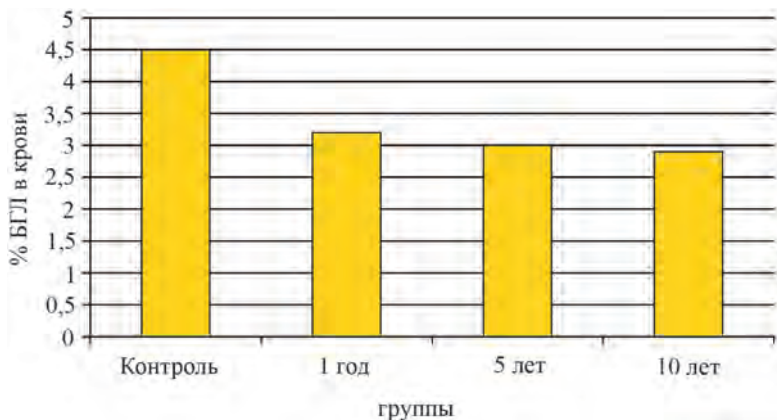


Рис. 6.4. Относительное содержание БГЛ в крови тонзиллэктомизированных пациентов (с различной давностью проведенной операции)

определяемых по кластеру дифференциации лимфоцитов CD20.

Было установлено, что после тонзиллэктомии в течение первого года достоверно снижалось относительное и абсолютное содержание этого типа лимфоцитов (табл. 6.16).

Таблица 6.16. Содержание В-лимфоцитов в периферической крови практически здоровых людей и тонзиллэктомизированных пациентов в зависимости от срока проведения операции

| Группы | Относительное содержание | Абсолютное содержание |
|----------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Контроль | $15,8 \pm 3,5$ (22) | $0,35 \pm 0,11$ |
| Сроки после тонзиллэктомии 1 год | $10,2 \pm 2,5$ (20) $< 0,05$ | $0,21 \pm 0,07$ $< 0,05$ |
| 5 лет | $13,5 \pm 2,5$ (20) $> 0,05$ | $0,41 \pm 0,11$ $> 0,05$ |
| 10 лет | $18,6 \pm 4,2$ (20) $> 0,05$ | $0,38 \pm 0,1$ $> 0,05$ |

Примечание: в скобках указано количество обследованных лиц.

Наряду с этим необходимо подчеркнуть, что снижение всех трех типов лимфоцитов – Т, В, БГЛ – наблюдалось не у

всех пациентов: количество лиц, у которых отмечалось снижение, было также наибольшим в первый год после хирургического лечения больных ХТ (табл. 6.17).

Таблица 6.17. Частота выявления снижений уровня различных типов лимфоцитов после тонзиллэктомии

| Группы | Процент сниженных уровней лимфоцитов | | |
|----------------------|--------------------------------------|-------------|------|
| | Т-лимфоциты | В-лимфоциты | БГЛ |
| До операции | 19,2 | 11,2 | 8,5 |
| 1 год после операции | 25,3 | 40,0* | 12,5 |
| 5 лет –’’– | 23,3 | 25,0 | 12,0 |
| 10 лет –’’– | 20,3 | 25,0 | 12,0 |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к уровню до операции.

С учетом данных о том, что заболевания дыхательных путей воспалительной природы встречаются далеко не у всех тонзиллэктомированных пациентов, представлялось целесообразным определить ту часть тонзиллэктомированных в ближайшие годы пациентов, у которых наблюдались отклонения в содержании основных типов лимфоцитов. При этом учитывали те показатели содержания иммунокомпетентных клеток, которые были ниже порогового уровня. Было установлено, что снижение Т-лимфоцитов определялось у 25% обследованных, В-лимфоцитов – у 40% и ЕЦК – у 12% (рис. 6.5; см. табл. 6.17).

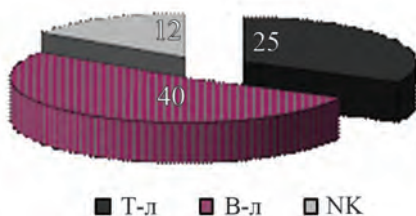


Рис. 6.5. Число больных с уровнем основных типов лимфоцитов (%)

Вместе с количественной оценкой основных типов иммунокомпетентных клеток было проведено исследование функциональной активности факторов естественной резистентности – активности ЕЦК и фагоцитирующих клеток (табл. 6.18).

Таблица 6.18. Активность ЕЦК и фагоцитирующих клеток крови у тонзиллэктомированных лиц и практически здоровых людей

| Группы | ЕЦК, % деструкции | Фагоцитарная активность | |
|---------------------------|-------------------|-------------------------|------------|
| | | ФП | ФИ |
| Контроль (20) | 40,5 ± 11,2 | 68,4 ± 14,5 | 6,8 ± 1,4 |
| 1 год после операции (20) | 20,6 ± 8,2 | 46,7 ± 11,5 | 7,8 ± 2,6 |
| 5 лет –”– (20) | 40,8 ± 11,5 | 55,5 ± 12,6 | 7,5 ± 2,3 |
| 10 лет –”– (20) | 33,3 ± 10,2 | 58,0 ± 10,4 | 8,3 ± 11,2 |

Было установлено, что активность клеточных факторов неспецифической резистентности у больных ХТ после оперативного вмешательства мало отличалась от таковой у лиц контрольной группы, т.е. удаление воспаленной ткани небных миндалин практически не затрагивало механизмы неспецифической резистентности клеточного типа.

Следующим этапом иммунологического обследования было определение гуморальных факторов иммунитета, среди которых определяли содержание иммуноглобулинов различных классов в сыворотке, титры антител к микробным антигенам и общий уровень ЦИК.

Данные по содержанию иммуноглобулинов классов М, G, А у лиц контрольной группы и тонзиллэктомированных в различные сроки пациентов представлены в табл. 6.19. При этом, дополнительно нами были обследованы больные ХДТ до проведения операции и частично материалы последующих обследований данной группы больных ХТ были пред-

Таблица 6.19. Содержание иммуноглобулинов классов М, G, А в сыворотке пациентов различных групп

| Группы | n | Содержание иммуноглобулинов, г/л | | |
|-----------------------|----|----------------------------------|-------------|-----------|
| | | gM | IgG | IgA |
| Контроль | 20 | 1,2 ± 0,2 | 9,6 ± 2,1 | 1,5 ± 0,3 |
| ХДТ | 20 | 2,6 ± 0,4* | 10,6 ± 3,1 | 1,9 ± 0,2 |
| После тонзиллэктомии: | | | | |
| 1 год | 20 | 2,2 ± 0,2* | 15,6 ± 3,5* | 2,0 ± 0,4 |
| 5 лет | 17 | 1,4 ± 0,3 | 10,6 ± 2,8 | 1,6 ± 0,4 |
| 10 лет | 12 | 1,1 ± 0,2 | 11,4 ± 2,9 | 1,3 ± 0,3 |

Примечания: * – статистически достоверно по сравнению с контролем; n – число обследованных пациентов.

ставлены спустя 1 год после операции. Данные этих исследований свидетельствуют о том, что у больных ХТ имеет место достоверное повышение уровня иммуноглобулинов класса М по сравнению с контролем. В течение 1 года после операции сохраняется высокий уровень иммуноглобулинов этого класса и достоверно увеличивается содержание IgG в сыворотке крови. Через 5 и 10 лет после операции удаления миндалин не выявляется существенных различий в содержании этих иммуноглобулинов в сыворотке крови у тонзиллэктомированных и контрольных лиц.

Что касается содержания общего уровня иммуноглобулинов класса Е в сыворотке крови, то было выявлено, что повышенное содержание этого иммуноглобулина было выявлено в 1 и 5 годах после тонзиллэктомии (рис. 6.6). Так, если в норме содержание IgE составило $65 \pm 9,2$ кЕ/л, при ХДТ – $88,4 \pm 12,5$ кЕ/л, то в течение 1 года содержание этого иммуноглобулина в среднем было $148,5 \pm 12,6$ ($p < 0,05$ по отношению к контролю), а через 5 лет после операции – $100,2 \pm 11,5$ ($p \sim 0,05$).

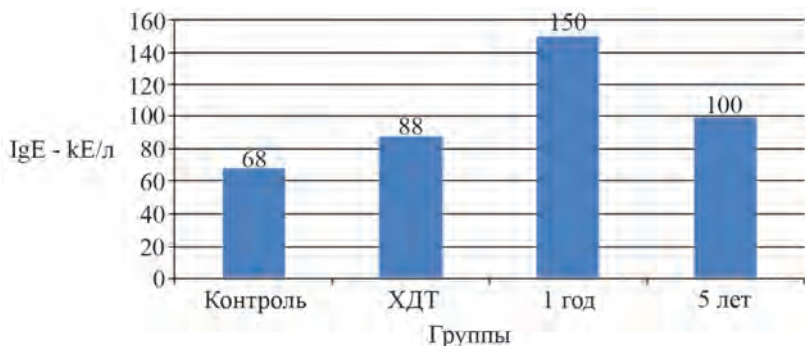


Рис. 6.6. Содержание общего IgE у различных групп обследованных

Эти данные соотносятся с результатами исследований А.В. Чернышова и соавторов (1993) по исследованию содержания IgE в крови у больных ХТ. Можно полагать, что небные миндалины оказывают супрессорное влияние на формирование В-IgE – антителопродуцентов к различным аллергенам, поступающим как с воздухом, так и алиментарно, а их удаление способствует дисрегуляции в процессах IgE-антителообразования и достаточно длительному периоду компенсации и адаптации (В.П. Быкова, 1999; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999).

При исследовании уровня ЦИК в сыворотке крови (рис. 6.7) было выявлено, что содержание иммунных комплексов было наибольшим у больных ХТ и постепенно снижалось, а у тонзиллэктомированных 5 лет назад пациентов находилось на уровне параметра у лиц контрольной группы.

В характеристике гуморального звена иммунитета, помимо определения классов иммуноглобулинов, большое значение имеют исследования по установлению титров антител к антигенам наиболее вероятных в этиологическом отношении микроорганизмов (А.М. Борисова, 1998). Учитывая пре-

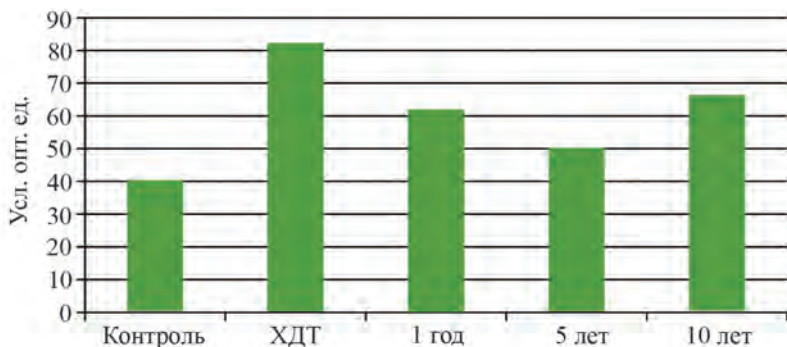


Рис. 6.7. Содержание ЦИК в сыворотке крови у различных групп обследованных (обозначения аналогичны предыдущему рисунку)

имущество в высеваемости из миндалин среди бактериальных инфектов таких микроорганизмов, как гемолитический стрептококк, и различных разновидностей стафилококков (Brock, Shah, 1999; Ortiz et al., 1999), было исследовано содержание антител к одному из антигенов гемолитического стрептококка – стрептолизину-О и общему антигену стафилококков – протеину А (табл. 6.20).

Таблица 6.20. Уровни антистрептолизина-О и агглютининов к протеину А в сыворотке крови лиц контрольной группы (А), больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом (Б) и у тонзиллэктомированных больных через 1 год (В), 5 (Г) и 10 лет (Д) после операции

| Группы | n | АСЛ-О, МЕ | Log титра антител к протеину А |
|--------|----|---------------|--------------------------------|
| А | 20 | 85,5 ± 22,5 | 2,1 ± 0,3 |
| Б | 20 | 328,6 ± 52,5* | 7,5 ± 1,5* |
| В | 20 | 259,5 ± 33,3* | 4,2 ± 1,2 |
| Г | 20 | 188,4 ± 32,5 | 3,8 ± 1,1 |
| Д | 20 | 155,5 ± 25,8 | 4,1 ± 1,4 |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что уровень антител к антигенам стрептококка и стафилококка выше всего у больных ХДТ, АСЛ-О снижается постепенно и по средним значениям даже спустя 5–10 лет не достигает уровня контрольных значений. Антитела к протеину А стафилококка снижаются после операции до уровня контрольных значений. Определение частоты выявления лиц с уровнем антистрептолизина-О более 250 МЕ до и после тонзиллэктомии показало, что в первый год число случаев выявления повышенных уровней АСЛ-О мало отличалось от дооперационного периода (табл. 6.20 и 6.21). Проведенные исследования показали, что число лиц после тонзиллэктомии с уровнем АСЛ-О более 250 МЕ было наибольшим в первый год после тонзиллэктомии и статистически значимо снижалось в период между 1 и 5 годами после тонзиллэктомии.

Таблица 6.21. Частота выявления лиц с уровнем АСЛ-О > 250 МЕ до и в различные сроки после операции тонзиллэктомии

| Группы | Всего наблюдений | Число случаев с повышенным уровнем АСЛ-О | Процент и достоверность различий |
|----------------------|------------------|--|----------------------------------|
| Контроль | 20 | 1 | 5,0 |
| ХДТ | 20 | 14 | 70,0 (< 0,05) |
| 1 год после операции | 20 | 10 | 50,0 (< 0,05) |
| 5 лет –”– | 20 | 4 | 20,0 (> 0,05) |
| 10 и более лет –”– | 20 | 2 | 10,0 (> 0,05) |

Таким образом, проведенные иммунологические исследования позволяют сделать заключение о том, что у части пациентов с ХДТ после оперативного лечения этого заболевания развивается прогрессирующее вторичное иммунодефицитное состояние, что диктует необходимость проведения иммунофармакологической реабилитации пациентов в ближайшем периоде после

операции с целью профилактики возможных дальнейших заболеваний. Поэтому у тонзиллэктомированных пациентов (через 1 и 5 лет после операции) помимо иммунологического тестирования определялась также чувствительность Т-лимфоцитов и ЕЦК периферической крови к иммуномодуляторам *in vitro* по методу О.Ф. Мельникова и соавторов (1998).

В качестве иммуномодулирующих средств использовали препарат вилочковой железы (т-активин), его синтетический аналог – тимоген, вещества из группы имидазола – левамизол, дибазол, а также представитель группы биогенных интерферонов – лаферон. Положительным считали влияние иммуномодуляторов, способное увеличивать на Т-лимфоцитах экспрессию CD2 и деструктивную активность клеточной взвеси на 33% по сравнению с исходной.

Было установлено, что наиболее активными препаратами в отношении Т-лимфоцитов были представители тимомиметиков, а также вещества из группы имидазола – левамизол и дибазол (табл. 6.22), добавляемые в культуру мононуклеаров крови больных в дозировках, которые были установлены в ряде предшествующих работ (О.Ф. Мельников, 1981; Р.И. Красий, 1989; М.Б. Самбур, 1994). Согласно данным приведенных авторов, увеличение экспрессии антигенов на поверхности лимфоцитов или усиление их функциональной активности под действием препаратов можно рассматривать как доказательство «потребности» клетки в активирующих стимулах и оно может служить ориентиром в выборе того или иного иммуномодулирующего средства.

В табл. 6.23 представлены результаты исследования влияния иммуномодуляторов на активность *in vitro* ЕЦК крови пациентов, у которых тонзиллэктомия была проведена 1 и 5 лет назад, а также данные по исследованию действия тех же иммуномодуляторов на активность данной группы клеток у практически здоровых лиц.

Таблица 6.22. Чувствительность Т-лимфоцитов периферической крови тонзиллэктомированных пациентов и лиц контрольной группы к различным иммуномодуляторам *in vitro*

| Препараты | Число розеткообразующих клеток, % | | |
|-----------|-----------------------------------|-------------|--------------|
| | контроль | 1 год | 5 лет спустя |
| Исходные | 46,8 ± 7,2 | 33,6 ± 6,2 | 39,0 ± 13,0 |
| Т-активин | 50,0 ± 10,0 | 52,8 ± 6,5* | 55,6 ± 12,4 |
| Тимоген | 51,2 ± 8,8 | 55,5 ± 9,5* | 48,6 ± 8,4 |
| Дибазол | 44,8 ± 7,3 | 49,0 ± 6,6* | 42,2 ± 8,5 |
| Лаферон | 37,9 ± 7,5 | 45,5 ± 8,8 | 43,6 ± 8,7 |
| Левамизол | 50,6 ± 9,1 | 54,4 ± 8,7 | 44,5 ± 7,8 |

Примечание: * – достоверно по отношению к исходным данным в каждой группе.

Таблица 6.23. Деструктивная активность ЕЦК крови у тонзиллэктомированных пациентов при воздействии различных иммуномодуляторов

| Препараты | Выход гемоглобина из эритроцитарных мишеней, % | | |
|-----------|--|-------------|--------------|
| | контроль | 1 год | 5 лет спустя |
| Исходные | 40,5 ± 11,2 | 20,6 ± 8,2 | 40,9 ± 11,5 |
| Т-активин | 42,0 ± 10,2 | 39,8 ± 4,2* | 44,5 ± 10,5 |
| Тимоген | 41,8 ± 6,8 | 29,6 ± 5,8 | 40,2 ± 6,6 |
| Дибазол | 37,8 ± 10,2 | 44,4 ± 6,4* | 38,6 ± 7,5 |
| Левамизол | 47,8 ± 8,6 | 48,1 ± 7,2* | 39,2 ± 6,6 |
| Лаферон | 30,4 ± 6,8 | 50,5 ± 7,6 | 44,6 ± 7,8 |

Примечание: * – достоверно по отношению к исходным данным в каждой группе.

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что практически все иммуномодуляторы, за исключением тимогена, обладали способностью активировать функцию ЕЦК *in vitro* у пациентов с давностью операции 1 год. В последу-

ющие сроки уровень активности, как и в контроле, под действием иммуномодуляторов не повышался, что может свидетельствовать о достаточном напряжении функций этих клеток и отсутствии потребности в активирующих стимулах.

Данные о влиянии иммуномодуляторов на функциональные возможности Т-лимфоцитов и ЕЦК крови могут служить ориентиром в проведении иммунореабилитационной терапии и свидетельствуют о том, что после тонзиллэктомии имеется достоверная тенденция к снижению иммуно-адаптационных механизмов у тонзиллэктомированных больных в течение первого года после удаления небных миндалин.

6.3.2. Состояние факторов гуморального местного иммунитета после тонзиллэктомии

Как показано в работах последних десятилетий, структуры глоточного кольца играют важную роль в формировании специфического мукозального иммунитета даже в условиях развития в них воспалительных процессов (О.Ф. Мельников и соавт., 1998, 2010, 2012; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999; В.П. Быкова, 2000; В.В. Кищук, 2001; Brandtzaeg, 1996, 2003, 2013; Narabushi et al., 2011). В связи с этим определение состояния главного фактора мукозального иммунитета – секреторного иммуноглобулина А – является важным параметром в оценке влияния операции на механизмы защиты слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Оценивая этот показатель у больных ХТ до операции, а также у тонзиллэктомированных в различное время пациентов, удалось установить, что у больных ХДТ концентрация этого белка в ротоглоточном секрете достоверно снижена у 50% обследованных и в первый год после операции не наблюдалось улучшения количественной характеристики этого показателя (табл. 6.24).

Таблица 6.24. Концентрация секреторного IgA в ротоглоточном секрете в различные сроки после тонзиллэктомии

| Группы | Показатели | | |
|----------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------|
| | число обследований | уровень sIgA, мг/мл | частота отклонений, % (< 0,8 мг/мл) |
| Контроль | 22 | 1,55 ± 0,4 | 0 |
| ХТ до операции | 20 | 0,42 ± 0,1* | 80,0 |
| 1 год после операции | 25 | 0,33 ± 0,05* | 80,0 |
| 5 лет –”– | 20 | 0,66 ± 0,1* | 50,0 |
| 10 лет и более –”– | 20 | 0,85 ± 0,2 | 20,0 |

Примечание: * – статистически достоверно по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Можно полагать, что оперативное удаление небных миндалин, даже в условиях обоснованных показаний к проведению операции, существенно нарушает процессы формирования гуморальных специфических факторов местного иммунитета и процессы адаптации и восстановления могут длиться годами, а в ряде случаев остаются ниже уровня контрольных значений. Такой недостаточный статус местного иммунитета предрасполагает к развитию воспалительных процессов во всех структурах верхних дыхательных путей, что частично показано в предыдущем разделе.

Наряду с определением секреторного иммуноглобулина А существенное значение в последнее время придается и выявлению других иммуноглобулинов – мономерного IgA, а также провоспалительного иммуноглобулина G, способного при взаимодействии с антигенными структурами фиксировать комплемент и вызывать деструкцию окружающих тканей. Поэтому в последние годы повышенное содержание мономерного иммуноглобулина А рассматривают как вариант деградации секреторной димерной молекулы этого белка под действием микробных протеаз либо как недоста-

точность трансэпителиального транспорта и изменение направления синтеза димеров (В.П. Быкова, 1999; О.Ф. Мельников и соавт., 2000). С учетом этих тенденций были определены уровни мономерной формы иммуноглобулинов А и G в ротоглоточном секрете после тонзиллэктомии, а также процентное содержание нейтрофильных лейкоцитов среди клеток ротоглоточного секрета. Определилось, что в первый год после тонзиллэктомии имеет место достоверная тенденция к повышению мономерной формы IgA и уровня IgG в ротоглоточном секрете, а также относительному увеличению содержания нейтрофилов (табл. 6.25 и 6.26). Однако уже к 5 годам после проведенной операции удаления небных миндалин не выявлено достоверных отклонений в содержании исследованных гуморальных и клеточных факторов ротоглоточного секрета по сравнению с нормой. Не исключено, что при пониженном содержании секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете после тонзиллэктомии компенсация антиинфекционных механизмов осуществляется в значительной степени за счет активации неспецифических факторов, таких как ферменты с антибактериальной активностью, например дефензины, элафин и др. (О.Ф. Мельников и соавт., 2009).

Таблица 6.25. Концентрация иммуноглобулинов классов А и G в ротоглоточном секрете тонзиллэктомированных пациентов

| Группы | Число обследований | IgA, г/л | IgG, г/л |
|----------------------|--------------------|----------------|-----------------|
| Контроль | 20 | 0,1 (0–0,4) | < 0,1 |
| 1 год после операции | 20 | 0,4* (0,1–0,7) | 0,35* (0,2–0,9) |
| 5 лет –??– | 20 | 0,25 (0,1–0,5) | 0,25 (0,1–0,4) |

Примечания: в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений; * – статистически значимо по отношению к контролю.

Таблица 6.26. Содержание нейтрофильных лейкоцитов в ротоглоточном секрете у различных групп обследованных

| Группы | Относительное содержание клеток, % | | Достоверность различий |
|----------------------------|------------------------------------|-------|------------------------|
| | | | |
| Контроль | 49,5 | 31–58 | исходные |
| 1 год после тонзиллэктомии | 73,8 | 48–92 | < 0,05 |
| 5 лет –?– | 58,6 | 49–74 | > 0,05 |

Заключение по главе 6

После тонзиллэктомии у части пациентов наблюдаются изменения в местном и системном гуморальном иммунитете, которые касаются прежде всего снижения уровня секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете. Изменения в уровне сывороточных иммуноглобулинов носят характер дисиммуноглобулинемии, а в клеточных факторах основным является снижение числа В-лимфоцитов.

После тонзиллэктомии часто встречается повышенная чувствительность Т-лимфоцитов и ЕЦК крови к активирующему влиянию тимомиметических средств, производных имидазола и биогенных интерферонов.

Из приведенных данных следует, что можно считать рациональным назначать оперированным больным иммуно-реабилитационную фармакотерапию в ближайшем периоде после операции с установлением иммунологического профиля каждого пациента и чувствительности основных типов лимфоцитов периферической крови к определенным фарм-препаратам иммуностропного характера.

Глава 7. ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ

7.1. Теоретические предпосылки необходимости иммунореабилитации после тонзиллэктомии

Несмотря на обоснованные ограничения к удалению небных миндалин при ХТ, часть больных нуждается в хирургическом лечении этого заболевания. С точки зрения клинической патофизиологии и иммунологии, оперативное лечение патологии небных миндалин, в том числе и тонзиллэктомию, можно рассматривать как хирургическую травму, способствующую гипофункциональному состоянию некоторых звеньев иммунитета (О.Ф. Мельников и соавт., 2000, 2012, 2013). Кроме того, удаление лимфоидной ткани при тонзиллите при наличии иммунологической недостаточности считается фактором, способствующим прогрессированию проявлений вторичного иммунодефицита, что согласуется с мнением других авторов (Л.И. Чернышова и соавт., 1998; Т.И. Гарашенко, 1999; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 2004; Paradisi et al., 1983).

Ухудшение состояния иммунитета в целом регистрируется примерно у 1/3 тонзиллэктомированных, что создает у этой группы предрасположенность к развитию инфекционно-воспалительных процессов в верхних дыхательных путях. Вопрос о необходимости проведения иммунотерапии у тонзиллэктомированных больных получает теоретическую поддержку и клиническое подтверждение (В.Н. Верес, 2003; Э.В. Потапов, 2004; А.А. Лайко, 2009; О.Ф. Мельников, 2015). Направление иммунореабилитации в медицинской практике получило международное признание, имеет собственные концепции, потенциал иммунотерапевтических

средств, методы иммунологической и клинической оценки ее эффективности (Р.И. Сепиашвили, 1998, 2004; Г.Н. Дранник, 1999; В.С. Смирнов, И.С. Фрейндлин, 2000).

Кроме того, арсенал иммунофармацевтических средств за последние 20 лет пополнился новыми природными и синтетическими препаратами как широкого спектра иммуномодуляции, так и веществ с селективным характером действия (Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехин, 1985; О.Ф. Мельников и соавт., 1995, 2015; Г.Н. Дранник, 2015). За последние десятилетия разработаны новые подходы к выбору препаратов на основе индивидуальной чувствительности к ним *in vitro* различных групп иммунокомпетентных клеток (Р.И. Красий, 1989; О.Ф. Мельников, 1993, 1998, 2012), отработаны принципы местного применения известных средств, что дало развитие новому направлению в иммунотерапии – локальной иммунофармакотерапии, оказавшейся особенно эффективной при воздействии на ассоциированную со слизистыми оболочками лимфоидную ткань (О.Ф. Мельников, 1981; Л.П. Калиновская, О.Ф. Мельников, 1983; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999; Г.Э. Тимен и соавт., 2000; Weiner, Meyer, 1996).

С учетом изложенного, целью данного раздела работы являлась апробация методики иммунореабилитации после тонзиллэктомии в ближайшие сроки после операции. Основой иммунореабилитационной терапии была схема реабилитации, разработанная в Институте отоларингологии имени проф. А.И. Коломийченко для пациентов с наличием вторичной иммунологической недостаточности. Основу иммунореабилитации после тонзиллэктомии составляет снятие интоксикации, применение антиоксидантных препаратов, например витаминов А и Е, способствующих восстановлению цитоструктур клеток после оперативных вмешательств (Т.О. Щетинина, 1999), активации естественных

цитотоксических клеток (Г.Н. Дранник и соавт., 1994). Высокоэффективным методом неспецифической активной иммунотерапии считается использование иммуномодуляторов с тимомиметическим характером действия, например тимогена, чувствительность к которому *in vitro* Т-лимфоциты пациентов с патологией миндалин выявляют довольно часто (О.Ф. Мельников и соавт., 1990, 1998; М.Б. Самбур, 1994; Д.И. Заболотный и соавт., 1996).

Авторы придерживались следующей схемы иммунореабилитации:

- местное применение раствора хлорофиллипта в течение 5 дней после операции;
- энтеросорбция в течение 10 дней с использованием активированного угля по 2 таблетки четыре раза в день;
- применение антиоксидантов прямого и непрямого действия – аевит перорально с содержанием витамина А в суточной дозе 50 000 МЕ и витамина Е 0,1 г, витамин С в виде инъекций в течение 15 дней;
- тимомиметики – тимоген или тималин в соответствующих дозировках, всего пять инъекций через день.

После окончания базовой терапии проводили иммуностимуляцию препаратом IRS-19 путем интраназального и орального распыления два раза в день на протяжении 5 дней. Окончательное заключение об эффективности иммунореабилитации выносили через месяц после окончания всех иммунотерапевтических процедур.

Методика апробирована у 44 больных ХТ, которым по показаниям была проведена тонзиллэктомия. Практически все больные были представлены лицами мужского пола в возрасте 16–20 лет, не имевшими жалоб на состояние здоровья, за исключением ХТ. Послеоперационный период у всех больных протекал без осложнений. Часть прооперированных больных (20 человек) была обследована иммуноло-

гически как до операции, так и через две недели после окончания лечения.

Предложенный комплекс иммунореабилитационных мероприятий начинали непосредственно после операции на 3–5-й день. После проведения иммуотропной терапии через две недели по ее окончании проводили повторное иммунологическое обследование по следующим тестам. Исследовали содержание в ротоглоточном секрете секреторного и мономерного иммуноглобулина А, IgG, а также число нейтрофильных лейкоцитов и лимфоидных клеток. В периферической крови определяли число Т- и В-лимфоцитов, содержание иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови, включая определение общего IgE. Кроме того, в крови исследовали содержание антистрептолизина-О и антител к протеогликанам *Kl. pneum.*

Группу сравнения составили 32 человека, из которых 17 человек были обследованы иммунологически, как и в предыдущей группе. После удаления небных миндалин лечение проводили без использования иммунокоррекции по общепринятой схеме с назначением в ближайший период антибактериальных средств (местно раствор хлорфиллипта, витаминотерапию (А, Е и С), а также антигистаминные препараты – диазолин по 0,1 г три раза в день на протяжении недели). Повторные иммунологические исследования проведены через 2 недели после окончания терапевтических мероприятий по указанным тестам и сравнивались с аналогичными показателями основной группы, а по некоторым тестам и с аналогичными показателями у группы практически здоровых доноров.

Клиническое наблюдение проводили через 6 месяцев после тонзиллэктомии с определением состояния слизистой верхних дыхательных путей, количества инфекционно-воспалительных заболеваний, возникших за период наблюде-

ния. В этот же период проводили оценку местного гуморального иммунитета по уровню секреторной и мономерной форм иммуноглобулина А и IgG в ротоглоточном секрете.

7.2. Клиническая оценка эффективности иммунореабилитации после тонзиллэктомии

Обе группы больных после тонзиллэктомии предъявляли на протяжении ближайшего месяца одни и те же жалобы с одинаковой частотой их выявления (табл. 7.1). Через неделю после прекращения процедур больные были опрошены повторно на наличие тех же жалоб.

Таблица 7.1. Основные жалобы тонзиллэктомированных больных через 1 месяц после тонзиллэктомии (до начала лечения / через неделю после прекращения иммунореабилитационного воздействия)

| Жалобы | Основная группа (44) | | Группа сравнения (32) | |
|--------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| | число больных | относительная частота, % | число больных | относительная частота, % |
| Боль при глотании | 11/5 | 25,0/11,3 | 9/4 | 28,3/12,5 |
| Неприятный запах изо рта | 22/2 | 50,0/4,5* | 18/3 | 56,2/9,3* |
| Чувство озноба | 10/0 | 22,7/0 | 9/1 | 28,3/3,1 |
| Головная боль | 6/2 | 13,6/4,5 | 4/2 | 12,5/6,24 |
| Головокружения | 3/0 | 6,8/0 | 2/0 | 6,2/0 |
| Повышенная утомляемость | 14/4 | 31,8/9,1* | 11/8 | 34,3/25,0 |
| Чувство комка в горле | 28/6 | 63,6/13,6* | 21/11 | 65,6/34,3 |

Примечание: * – достоверно по отношению к исходному показателю частоты жалоб в каждой группе.

Проведение реабилитационной иммунотерапии по предложенной схеме было более эффективным по таким предъявляемым жалобам, как повышенная утомляемость, чувство комка в горле, неприятный запах изо рта.

При объективном обследовании больных после проведенного лечения по различным схемам было установлено (табл. 7.2), что достоверные улучшения в объективной картине слизистой оболочки и структур ротоглотки касались гиперемии дужек, гиперемии задней стенки глотки и состояния десен.

Таблица 7.2. Объективная оценка состояния слизистой различных частей ротоглотки при орофарингоскопии после проведенного лечения

| Признаки | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--------------------------------|-----------------|---------|------------------|---------|
| | число случаев | процент | число случаев | процент |
| Гиперемия дужек | 3 | 6,8 | 5 | 15,6* |
| Отек дужек | 0 | 0 | 1 | 3,1 |
| Увеличение язычной миндалины | 2 | 4,5 | 5 | 15,6* |
| Гиперемия задней стенки глотки | 4 | 9,0 | 8 | 25,0* |
| Гиперемия десен | 1 | 2,2 | 2 | 6,2 |
| Разрыхленность десен | 3 | 6,8 | 6 | 18,7* |

Примечание: * – достоверно по каждому признаку между группами (метод углового преобразования по Фишеру).

Представленные данные по ряду признаков совпадают с данными В.А. Попа (1984), полученными при исследовании больных после хирургического лечения ХТ, а по таким, как увеличение язычной миндалины и состояние десен, дополняют объективную картину при орофарингоскопии у данной категории пациентов.

Дальнейшая клиническая оценка эффективности иммунореабилитационных мероприятий была проведена у пациентов через 6 месяцев после окончания иммунореабилитации по уровню заболеваемости ангиной (ангиноподобное заболевание, сопровождающееся гиперемией дужек, их отеком, температурной реакцией, болями при глотании), паратонзиллитом, а также ОРВИ и гриппом, т.е. по возникновению острых инфекционно-воспалительных процессов. Эти данные представлены в табл. 7.3.

Таблица 7.3. Острые воспалительные процессы в верхних дыхательных путях у тонзиллэктомированных больных с различными схемами восстановительной терапии в послеоперационном периоде (через 6 месяцев)

| Заболевание | Основная группа (41) | Группа сравнения (30) |
|---------------|----------------------|-----------------------|
| Ангины | 1 (2,5%) | 3 (10%)* |
| Паратонзиллит | 0 | 1 (3,3%) |
| ОРВИ | 4 (9,7%) | 10 (33,3%)* |
| Грипп | 3 (7,3%) | 6 (20%)* |
| Ринит | 6 (14,6%) | 8 (26,6%) |
| Фарингит | 6 (14,6%) | 12 (40%)* |
| Синуит | 0 | 1 (3,3%) |
| Ларингит | 0 | 1 (3,3%) |

Примечание: * – статистически значимо по данному заболеванию между группами.

Достоверно более высокой была заболеваемость фарингитом, а также бронхитом и пародонтитом (табл. 7.4).

Резюмируя проведенные клинические наблюдения, можно констатировать, что наиболее значимым в группах пациентов после тонзиллэктомии был уровень острых инфекционных заболеваний, а также острых фарингитов и бронхитов. По всей вероятности, проведение иммунореабилитационных мероприятий способствует улучшению ха-

Таблица 7.4. Заболеваемость зубодесневой системы и нижних отделов дыхательных путей у различных групп тонзиллэктомированных пациентов через 6 месяцев после проведенной иммунореабилитации (основная группа) и без нее (группа сравнения)

| Заболевание | Основная группа (41) | Группа сравнения (30) |
|---------------|----------------------|-----------------------|
| Острый кариес | 2 (4,8%) | 2 (6,6%)* |
| Пародонтит | 0 | 2 (6,6%) |
| Бронхит | 1 (2,4%) | 6 (20%)* |
| Пневмонии | 0 | 0 |

Примечание: * – статистически значимо по данному заболеванию между группами.

рактических характеристик системы иммунитета и повышению антиинфекционной резистентности организма. При этом необходимо подчеркнуть, что заболеваемость фарингитом носила инфекционный характер и без проведения иммунореабилитации приобретала характер субатрофической формы, которая и преобладала в группе сравнения (табл. 7.5).

Таблица 7.5. Характеристика форм фарингита у больных после тонзиллэктомии с проведением иммунореабилитации и без нее (через 6 месяцев после проведения иммунореабилитации)

| Формы фарингита | Основная группа | Группа сравнения |
|------------------|-----------------|------------------|
| Катаральная | 5 | 3 |
| Гипертрофическая | 1 | 2 |
| Субатрофическая | 0 | 7 |

При этом следует отметить, что заболевание фарингитом не было связано с предшествующим наличием гормональной фарингопатии, что проверялось клинически с использованием консультаций гастроэнтеролога и эндокринолога, как это рекомендовано И.Б. Содатовым и В.Р. Гофманом (2000).

Применение способа общей клинической оценки эффективности, предложенного В.Д. Драгомирецким (1982) для терапии ХТ, может дать следующую интегральную клиническую оценку проведению иммунореабилитации через 6 месяцев после ее окончания (табл. 7.6). При этом оценочный тест в модифицированном виде представлялся таким:

- хороший результат: отсутствие жалоб местного и общего характера, улучшение самочувствия, отсутствие местных объективных признаков воспаления слизистой оболочки верхних дыхательных путей, острых процессов в зубодесневой системе, дыхательном и пищеварительном трактах;
- удовлетворительный результат: имели место жалобы местного характера, некоторые объективные признаки воспаления отдельных участков слизистой оболочки, наличие единичных заболеваний в области дыхательных путей и зубодесневой системе;
- без эффекта: присутствовали жалобы местного и общего характера, объективные признаки локального воспаления отдельных структур верхних дыхательных путей, два и более острых воспалительных заболевания за период наблюдения.

Таблица 7.6. Клинический эффект применения иммунореабилитационной терапии в послеоперационном периоде после тонзиллэктомии

| Результат | С проведением иммунореабилитации | С использованием традиционной терапии |
|--------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Хороший | 60,7% | 40,0% |
| Удовлетворительный | 28,2% | 31,2% |
| Без эффекта | 11,1% | 28,8% |

С учетом этих вводных общая оценка тонзиллэктомированных больных с применением иммунореабилитации и без нее представлялась следующим образом.

7.3. Лабораторная оценка эффективности иммунореабилитации после тонзиллэктомии

Лабораторная оценка состояния реактивности организма после проведенного лечения с использованием иммуностропных средств, а также традиционного лечения проводилась, в основном, с использованием иммунологических методов.

Флюктуации скорости оседания эритроцитов и общего содержания лейкоцитов у обследованных пациентов обеих групп были достаточно выраженными и мало отличались между собой по средним величинам, которые, как правило, в период оценки эффективности терапевтических мероприятий были в пределах нормы.

Количество Т(СD3)- и В(СD20)-лимфоцитов в периферической крови было различным по окончании обеих видов терапии тонзиллэктомированных больных и отличалось от контрольной группы по содержанию Т-лимфоцитов только в группе сравнения (табл. 7.7).

Таблица 7.7. Содержание Т-лимфоцитов при проведении послеоперационной иммунореабилитации различными методами

| Время обследования | Обследованные группы (Т-лимфоциты, Т/л) | | |
|--------------------|---|----------------|------------------|
| | основная (20) | сравнения (17) | контрольная (18) |
| До иммунотерапии | 0,72 ± 0,2* | 0,65 ± 0,2* | 1,25 ± 0,25 |
| После –”– | 1,1 ± 0,3 | 0,85 ± 0,2* | |

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

До проведения иммунотерапевтических мероприятий количество В-лимфоцитов (табл. 7.8) в периферической крови было сниженным по сравнению с контролем и увеличилось более существенно в основной группе, где применялись препараты с иммуностропным характером воздействия.

Таблица 7.8. Содержание В-лимфоцитов в периферической крови при проведении иммунореабилитации различными методами

| Время обследования | Обследованные группы (В-лимфоциты, Т/л) | | |
|-----------------------|---|-------------------|------------------|
| | основная (20) | сравнения (17) | контрольная (18) |
| До иммунореабилитации | $0,14 \pm 0,03^*$ | $0,16 \pm 0,04^*$ | $0,31 \pm 0,11$ |
| После –?– | $0,28 \pm 0,08$ | $0,18 \pm 0,02$ | |

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

Что касается влияния проводимой терапии на уровень сывороточных иммуноглобулинов различных классов (табл. 7.9), то существенных отклонений по уровню средних значений выявлено не было, за исключением IgM, концентрация которых в исходном состоянии была повышена и быстрее приходила к норме у лиц основной группы. Это в значительной степени можно связать с возможной активацией макрофагов, усилением элиминации микроорганизмов, переключением синтеза на IgG и другими механизмами, связанными с усиленной элиминацией антигенов (Г.Н. Дранник, 2006; Л.В. Кузнецова и соавт., 2013).

Таблица 7.9. Уровень иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови тонзиллэктомированных лиц при проведении последующей терапии различными методами

| Классы иммуноглобулинов | Содержание иммуноглобулинов, г/л | | | |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Группы обследованных пациентов | | | |
| | до лечения | основная | сравнения | контрольная |
| IgM | $2,4 \pm 0,3$ (10)* | $1,6 \pm 0,3$ (12) | $2,0 \pm 0,3$ (11) | $1,2 \pm 0,2$ (20) |
| IgG | $15,6 \pm 3,3$ (10)* | $11,2 \pm 2,2$ (12) | $13,2 \pm 3,1$ (11) | $10,0 \pm 1,5$ (20) |
| IgA | $2,0 \pm 0,4$ (10) | $1,7 \pm 2,8$ (12) | $2,0 \pm 0,3$ (11) | $1,5 \pm 0,3$ (20) |

Примечания: в скобках указано количество обследований; * – достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

Наблюдаемая у тонзиллэктомированных больных повышенная IgE-сенсibilизация в течение первых месяцев после операции под влиянием проведенного лечения с использованием иммуностропных средств также нормализовалась быстрее, чем в группе сравнения (табл. 7.10). Можно полагать, что активация механизмов элиминации антигенов со слизистой оболочки будет способствовать снижению проявлений аллергического ответа (И.С. Гущин, 1999).

Таблица 7.10. Содержание суммарного иммуноглобулина класса Е в сыворотке крови при проведении иммунореабилитационной терапии у тонзиллэктомированных пациентов

| Время обследования | Содержание IgE в кЕ/л в отдельных группах | | |
|--------------------|---|-------------|-------------|
| | основная | сравнения | контрольная |
| До лечения | 122,6 ± 22,5* | | 65,2 ± 9,2 |
| После –”– | 74,5 ± 11,2 | 110 ± 21,6* | |

Примечание: * – достоверно по отношению к контрольной группе.

При исследовании уровня антителообразования к антигенам возможных этиотропных микроорганизмов – протеогликанам клебсиеллы и стрептолизину-О – было установлено, что при использовании комплексной иммунореабилитационной терапии титры антител к указанным антигенам достоверно снижались и практически не отличались от контрольных значений (табл. 7.11).

Таблица 7.11. Содержание антител к стрептолизину-О и протеогликанам клебсиеллы в сыворотке крови тонзиллэктомированных пациентов при использовании различных методов лечения в отдаленном послеоперационном периоде

| Группы | Число обследований | АСЛ-О, МЕ | Log ₂ титра антител к протеогликанам |
|----------------|--------------------|-------------|---|
| Исход. уровень | 20 | 259 ± 33,3* | 7,2 ± 1,2* |

| Группы | Число обследований | АСЛ-О, МЕ | Log ₂ титра антител к протеогликанам |
|-----------|--------------------|---------------|---|
| Основная | 12 | 102,5 ± 22,5 | 2,6 ± 0,5 |
| Сравнения | 11 | 180,5 ± 27,5* | 4,1 ± 1,5 |
| Контроль | 20 | 85,5 ± 22,5 | 2,1 ± 0,3 |

Примечание: * – статистически значимо по отношению к контролю.

7.4. Определение состояния местного иммунитета

При исследовании содержания иммуноглобулинов в ротоглоточном секрете, характеризующих уровень местного гуморального иммунитета, было установлено, что у больных после тонзиллэктомии при использовании иммунотропных препаратов общего и местного воздействия существенно увеличивается содержание секреторной формы иммуноглобулина А, которое по средним значениям приближается к уровню контрольных значений. В то же время снижается содержание мономеров этого класса иммуноглобулинов, а также провоспалительного иммуноглобулина G (табл. 7.12 и 7.13). В группе сравнения также отмечено повышение секреторной и мономерной форм иммуноглобулина А, которое однако не достигало значений, выявленных у основной группы, а содержание IgG практически не изменилось.

При этом, как следует из данных таблицы, число случаев содержания секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете с уровнем < 0,8 мг/мл в группе сравнения было в 4,8 раза выше, чем в основной, что свидетельствует в пользу того факта, что проведение системной и локальной иммунокорректирующей терапии в отдаленном послеоперационном периоде является эффективным мероприятием по восстановлению местного гуморального иммунитета.

Таблица 7.12. Содержание секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете у тонзиллэктомированных пациентов после иммунореабилитационной терапии

| Группы | Число наблюдений | Показатели уровня sIgA | |
|-----------|------------------|--------------------------|---|
| | | концентрация sIgA, мг/мл | абсолютное и относительное число случаев – sIgA < 0,8 мг/мл |
| Контроль | 20 | 1,55 ± 0,4 | 0 |
| Основная | 26 | 0,92 ± 0,2 | 3 (11,5%) |
| Сравнения | 22 | 0,58 ± 0,2* | 12 (54,5%)** |

Примечания: * – достоверно по отношению к контролю; ** – достоверно между основной и группой сравнения.

Таблица 7.13. Концентрация сывороточных IgA, IgG в ротоглоточном секрете тонзиллэктомированных пациентов, которых лечили различными методами, и практически здоровых лиц

| Группы | n | IgA, г/л | IgG, г/л |
|---------------------------------------|----|----------------|------------------|
| Контрольная | 20 | 0,1 (0–0,4) | ~ 0,1 (0–0,2) |
| После тонзиллэктомии (в течение года) | 20 | 0,4 (0,1–0,7)* | 0,35 (0,3–0,9)* |
| Основная (иммунореабилитация) | 26 | 0,15 (0,1–0,3) | 0,1 (0–0,3) |
| Сравнения | 22 | 0,65 (0,4–0,9) | 0,42 (0,3–0,65)* |

Примечания: * – достоверно по отношению к контролю; в скобках указаны пределы колебаний индивидуальных значений.

При определении мономерной формы IgA в ротоглоточном секрете обследованных групп было выявлено увеличение уровня этого иммуноглобулина в ротоглоточном секрете в группе сравнения и снижение в основной группе (см. табл. 7.13). Исходя из основных механизмов формирования в слюне мономерной формы IgA (В.П. Быкова, 1999), можно полагать, что иммунотропная терапия способствует

уменьшению уровня микробов, обладающих способностью вырабатывать активные гидролазы, которые расщепляют димерную структуру секреторного иммуноглобулина или препятствуют синтезу димерной молекулы IgA.

В то же время уровень IgG при проведении обычной терапии (группа сравнения) практически не изменялся, что косвенно может свидетельствовать о возможности пролонгации воспалительного процесса в слизистой. У тонзиллэктомированных пациентов, которым была проведена иммунореабилитационная терапия, отмечалось снижение уровня этого белка до физиологических колебаний его концентрации в слюне здоровых людей.

Косвенно выводы о возможности пролонгации воспалительного процесса в присутствии повышенной концентрации мономерного IgA и особенно IgG подкрепляются и данными исследований клеточного состава ротоглоточного секрета у обследованных категорий (табл. 7.14). Было установлено, что клеточный состав ротоглоточного секрета у пациентов основной группы в значительной степени приближается по уровню лейкоцитов к таковому у здоровых доноров, тогда как у пациентов группы сравнения среди клеток осадка секрета преобладают лейкоциты и лимфоциты, что,

Таблица 7.14. Некоторые клеточные элементы ротоглоточного секрета у тонзиллэктомированных лиц после применения различных методов терапии. Относительное содержание клеток на 100

| Группы | Число наблюдений | Лейкоциты | Лимфоциты |
|-------------|------------------|---------------|------------|
| Контрольная | 10 | 39,5 (30–58) | 3,3 (2–5) |
| До терапии | 14 | 82,6 (75–95)* | 0,5 (1–4) |
| Основная | 14 | 55,5 (45–70) | 6,8 (3–10) |
| Сравнения | 12 | 74,4 (52–70)* | 2,5 (2–6) |

Примечание: * – достоверно по отношению к контролю.

по мнению О.В. Дюмина и соавторов (1990), Д.И. Заболотного, О.Ф. Мельникова и соавторов (2008), свидетельствует о наличии воспалительного процесса в слизистой оболочке.

В плане сравнения клинических показателей с данными по состоянию местного гуморального иммунитета часть пациентов была обследована на содержание секреторного иммуноглобулина А через 6 месяцев после проведения иммунотерапевтических мероприятий. Было установлено, что секреторный IgA в ротоглоточном секрете тонзиллэктомированных пациентов, прошедших курс иммунореабилитации, был ниже, чем непосредственно после окончания, однако существенного снижения этого белка не выявлено. В группе сравнения уровень секреторного иммуноглобулина А в слюне оставался на прежнем уровне, что предполагает недостаточную защиту слизистой оболочки и развитие воспалительных процессов (табл. 7.15).

Таблица 7.15. Сравнительное содержание секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете тонзиллэктомированных пациентов до проведения терапии и через 6 месяцев спустя

| Группы | Число | Секреторный IgA, мг/мл | % случаев с уровнем IgA < 0,8 |
|-------------|-------|------------------------|-------------------------------|
| Контрольная | 20 | 1,55 ± 0,4 | 0 |
| Основная | 12 | 0,85 ± 0,2 | 20,0 |
| Сравнения | 12 | 0,55 ± 0,15* | 42,2* |

Примечание: * – достоверно по отношению к контролю.

Заключение по главе 7

Проведенные клиничко-иммунологические исследования у тонзиллэктомированных пациентов, которых лечили различными методами в отдаленном послеоперационном периоде, показали, что использование предложенной нами схе-

мы иммунореабилитации с иммуностропными средствами, антиоксидантов, витаминов и проведение детоксикации на первом этапе с последующей локальной вакцинацией бактериальными лизатами имеет существенные преимущества перед лечением больных по общепринятой ранее схеме – общеукрепляющая терапия, назначение витаминов, антигистаминных средств и локальной антибактериальной терапии.

Эти преимущества проявляются в нормализации показателей местного и системного иммунитета и достоверно меньшим количеством последующих заболеваний полости рта и верхних дыхательных путей. Эффект иммунореабилитационной терапии после тонзиллэктомии сохраняется на протяжении 6 месяцев.

Глава 8. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

В поисках иммунологических механизмов в патогенезе ХТ большое внимание уделяли разработке экспериментальных моделей этого заболевания. Как известно, в классической патофизиологии моделирование распространено достаточно широко и считается, что модель патологического процесса (болезни) должна отражать 1–2 основных черты заболевания, что позволяет выделять ведущие патогенетические факторы (И.Р. Петров, 1960; А.М. Чернух, 1979). Принимая во внимание, что ХТ в клинике представляет собой вялотекущий инфекционно-воспалительный процесс, основные попытки моделирования этого заболевания сводились, как правило, к использованию агрессивного микробного материала и различного рода воздействиям на ткань миндалин (химическим, иммунологическим, физическим) для снижения ее антиинфекционной резистентности. Так, введение суточной культуры гемолитического стрептококка в миндалины собак на протяжении 2 недель сопровождалось воспалительными изменениями, характерными для пролиферативной фазы воспаления через 2 месяца после окончания инъекций микробов, тогда как введение убитых микроорганизмов к такому состоянию ткани не приводило (А.Е. Вершигора, 1969; А.Ф. Федотов, 1972). Вместе с тем иммунологическое тестирование ткани как на специфический (стрептолизин-О), так и инертный материал (ксеноэритроциты) не выявило изменений в антителообразующей способности

небных миндалин (Э.В. Гюллинг, О.Ф. Мельников, 1972, 1976; В.Н. Горбачевский, 1980).

Вместе с тем было установлено, что миндалины животных как в условиях нормы, так и при микробном воспалении достаточно устойчивы к антигенной перегрузке даже с увеличением дозы в 10–100 раз (Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999), что авторы рассматривают как особенность лимфоэпителиальных структур верхних дыхательных путей.

Моделирование патологических реакций и процессов всегда было основой экспериментальной медицины, поскольку только в условиях эксперимента возможно исследовать механизмы развития того или иного заболевания (И.Р. Петров, 1966). Модели, как правило, отражают далеко не полный спектр изменений, которые имеют место в условиях клиники, однако позволяют выделить ведущий патогенетический фактор, которым при формировании воспалительного процесса в миндалинах, безусловно, является изменение иммунологической реактивности как местного, так и общего плана (Э.В. Гюллинг, О.Ф. Мельников, 1976).

Родоначальником попыток моделирования воспаления в небных миндалинах был немецкий врач Mangubi (1895), который помещал собак в холодную яму с нечистотами и затем описывал те изменения, которые наблюдались в зеве животных. Дальнейшие попытки были связаны с блокадой факторов врожденного иммунитета, в частности структур ретикулоэндотелиальной системы, с использованием угля и частиц китайской туши (В.Н. Никитин, 1903), однако стойких изменений в небных миндалинах и слизистой оболочке глотки кроликов и собак молодого возраста выявлено не было.

Рассматривая ХТ как следствие острого инфекционного процесса, были предприняты попытки моделировать тонзиллит путем аппликации живых микроорганизмов или их интритонзиллярным введением, однако такие эксперимен-

ты заканчивались лишь кратковременной реакцией ткани миндалин и околоминдаликовой слизистой (В.Ф. Ундрец, 1933; Б.М. Сагалович, 1958; Б.С. Преображенский, 1970; Helmann, 1930).

Наиболее убедительные модели с проявлениями пролонгации воспалительного процесса в миндалинах были получены при изменении реактивности организма. Так, используя сенсibilизацию всего организма на инертные антигены (сыворотки животных, альбумин быка или человека), особенно при воспроизведении анафилактической реакции, удавалось продлить до одного месяца морфологические изменения в миндалинах, которые могли свидетельствовать о наличии воспалительного процесса (Д.А. Пигулевский, 1960; В.И. Андрейченко, 1964; О.Ф. Мельников, 1971). Другие попытки были связаны с изменением реактивности путем переохлаждения организма и последующим инфицированием, однако не удавалось поддерживать в небных миндалинах длительный воспалительный процесс (К.Н. Борщёв, 1975). Более длительным воспалительный процесс в миндалинах достигался за счет введения в ткань миндалин микробно-масляной взвеси (Э.В. Гюллинг, 1964; А.Ф. Федотов, 1969), состоящей из полного стимулятора Фрейнда (с микробактериями) и суточной культуры β -гемолитического стрептококка группы А. Морфо-гистохимические исследования ткани миндалин и исследование состава «воспалительных» клеток крови указывали на достаточно длительный период воспалительного процесса – до 90 суток от момента моделирования. Вместе с тем при использовании такой модели клинические признаки воспалительного процесса – наличие выделений из лакун, увеличение размеров миндалин – были выражены слабо, регионарный лимфаденит отмечался у 30% в отдаленном периоде, а гиперемия дужек – лишь на начальном (до 2-х недель) этапе. При этом с учетом того факта, что

при ХТ у людей, особенно длительно болевших и имевших неоднократные обострения заболевания, имеет место увеличение площади межфолликулярной соединительной ткани (А.К. Покотиленко, 1978; В.Д. Яковенко, 1985; Т.А. Приставко, 2001), можно утверждать, что предложенная модель занимала промежуточное положение между острым и хроническим инфекционно-воспалительным процессами.

Кроме того, в иммунологическом плане описанная модель сопровождалась подъемом уровня антител к микобактериям и к гемолитическому стрептококку с выраженной активацией фагоцитоза в самих миндалинах и крови животных, что не соответствовало иммунодепрессивному состоянию ткани и клеток небных миндалин при ХТ у человека.

Более приближенной к состоянию тонзилл при ХТ у человека была модель, предложенная О.Ф. Мельниковым (1981), в основу которой был положен принцип изменения реактивности организма животных в сторону его депрессии, вызываемой химическими цитостатиками или гормонами. При этом при снижении базовых параметров иммунитета (лейкоцитов и лимфоцитов) в крови моделировали острый тонзиллит по методу Э.В. Гюллинга (1964), однако в качестве адьюванта использовали неполный стимулятор Фрейнда (без микобактерий). Длительный экспериментальный тонзиллит (более 6 месяцев) моделировали последующим введением каждые 2 месяца суточной культуры бета-гемолитического стрептококка. Через месяц после последнего введения микробов у животных имелись все признаки ХТ, хотя исследование специфического гуморального иммунитета к неэтиологическим антигенам у них мало отличалось от животных контрольной группы (интактные животные). В качестве примера на рис. 8.1 приведены данные иммунного ответа животных опытной и контрольной групп на ксеногенные эритроциты.

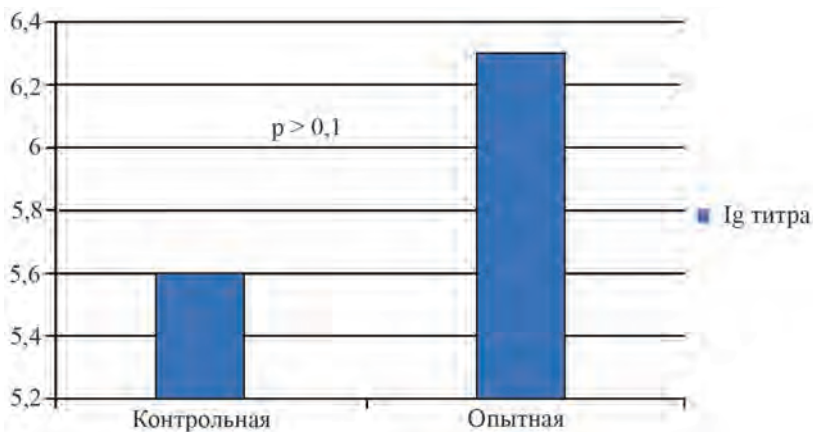


Рис. 8.1. Титры (в логарифмах) антител в сыворотке крови к гетерогенным антигенам у животных различных групп

Наиболее значимыми в условиях моделирования ХТ были изменения в содержании хроматина в лимфоцитах миндалин животных, которые свидетельствовали о существенной деструкции клеток лимфоидного ряда и их старении (Л.П. Калиновская, О.Ф. Мельников, 1984). Микрофотографии представлены на рис. 8.2 и 8.3.

Что касается специфического гуморального иммунитета к антигенам гемолитического стрептококка (этиологический фактор), то титры антител к стрептолизину-О были достоверно более высокими, чем у животных контрольной группы.

Одной из интересных по замыслу является модель ХТ у кроликов, предложенная В.Д. Яковенко и соавторами (1985). Метод, разработанный авторами, основан на направленном изменении местного и системного иммунитета и перестройке биологических свойств потенциального возбудителя с учетом придачи ей органотропной патогенной активности.

В иммунологическом плане предложенная модель экспериментального ХТ представляет собой двухстадийный процесс – в первой компенсаторной стадии преобладают реак-

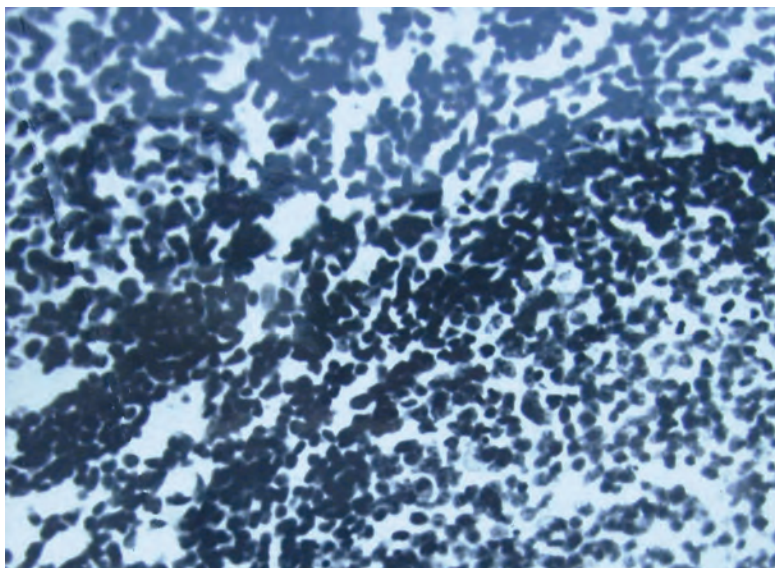


Рис. 8.2. Миндалина контрольной собаки. Окраска препарата по методу Фельгена

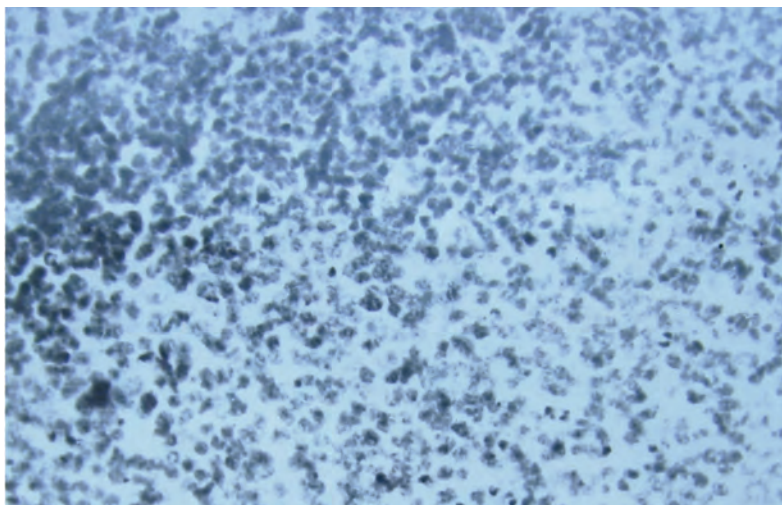


Рис. 8.3. Участок миндалины собаки с хроническим гиперпластическим тонзиллитом

ции на аллергенный потенциал этиологического фактора с последующим переходом в стадию декомпенсации, основанную на реакции на собственную соединительную ткань, антигенные свойства которой модифицированы инфекционным воспалением. В плане критических высказываний в отношении данной модели важно отметить, что кролики как объект моделирования выбраны не совсем верно – у них не выявлено воспалительных заболеваний небных миндалин, которые имеют всего одну широкую лакуну, которая хорошо дренируется. Двустадийность процесса, которую отстаивают авторы, более всего привязана к еще недавней классификации ХТ в клинике – компенсированный и декомпенсированный – и, строго говоря, не была доказана во временных отрезках моделирования. Кроме того, не исключено влияние перекрестных аллергенов в микробном антигене и тканевом.

В целом, резюмируя данные по экспериментальным моделям ХТ, изложение их является неполным, поскольку, на наш взгляд, представлены наиболее близкие по клинико-иммунологическим и иммуногистохимическим признакам модели, которые являются достаточно трудоемкими и не всегда воспроизводимыми процессами.

8.1. Анализ наиболее важных составных научного досье по хроническому тонзиллиту за последние 50 лет

Более чем 100-летняя история исследований так называемой тонзиллярной проблемы в своей практической части приближается к упрощенно драматическому завершению не только в отрицании наличия хронического воспаления в миндалинах лимфоглочного кольца, примитивизации обоснованности к проведению тонзиллэктомии, но и в сомнительности научных исследований в отношении иммунологической миссии структур лимфоглочного кольца.

Безусловно, за последние полвека значение проблемы ХТ было «раздуто», начиная с многочисленных клинических классификаций, основанных без участия иммунологов, создания малоэффективных технологий консервативного лечения, отсутствия научно-обоснованных подходов в выборе лечебной стратегии ХТ. Компенсация или декомпенсация воспалительного процесса в миндалинах не имела, с точки зрения классической патофизиологии, материального субстрата, а в иммунологическом плане показатели локального и системного иммунитета были близкими как при ХКТ, так и ХДТ (О.Ф. Мельников, В.В. Кищук, 2002).

В современной концепции роли миндалин глоточного кольца в организме достаточно аргументировано сформулировано мнение о существенном вкладе этих лимфоэпителиальных образований в становление и функционирование локального и системного гуморального иммунитета, особенно в период онтогенеза (В.П. Быкова, 1995; Т.И. Гаращенко, 1999; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999; Brandtzaeg, 1988, 1996). Структуры лимфаденоидного глоточного кольца играют ведущую роль в становлении иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей на протяжении первых 10–15 лет жизни и продолжают активно участвовать в реализации различных механизмов гомеостаза.

В органически взаимосвязанном комплексе различных медико-социальных задач, определяющих научную и практическую стратегию в решении проблемы ХТ, центральное место занимают вопросы диагностики заболевания, которые, в свою очередь, базируются на подходах к определению функционального состояния небных миндалин при различной патологии миндалин.

Отсутствие четких морфологических критериев между состоянием нормы и патологии небных миндалин с точки зрения классической морфологии (А.К. Покотиленко, 1978;

Altemani et al., 1996), а также принадлежность миндалин к органам системы иммунитета с особой функцией позволяют предположить, что основные изменения в небных миндалинах могут быть определены с помощью методов экспериментальной и клинической иммунологии.

Следует констатировать, что до начала нынешнего столетия не существовало сколько-нибудь обоснованных методов объективной оценки состояния миндалин, а отдельные новые попытки определения состояния декомпенсации процесса в миндалинах по уровню общих реакций системы иммунитета организма (В.М. Моренко, 1999) или содержимого (микробного или клеточного) лакун не соответствуют современным взглядам на проблему (Н.М. Хмельницкая и соавт., 2001).

Нынешний уровень знаний и методические возможности общей и клинической иммунологии, биохимии, гистохимии позволяют на сегодняшний день проводить объективную оценку как состояния тонзилл, так и связанных с их функциями уровней защитных механизмов местного и общего плана. Изложенное свидетельствует о необходимости разработки таких клинико-лабораторных тестов, на основании которых можно было бы определить степень сохранения функциональных возможностей небных миндалин при ХТ, чувствительность лимфоидных и нелимфоидных клеток к действию различных средств с иммунорегуляторными и регенераторными свойствами. Кроме того, дополнительные исследования различных реакций иммунитета как защитного, так и иммунопатологического характера помогут определить основные механизмы генеза ХТ, его связи с другими заболеваниями. Такой комплекс локальной и системной иммунодиагностики при ХТ позволит выработать объективную оптимальную стратегию лечения ХТ у каждого конкретного больного.

Проведенные исследования показали, что при ХТ имеются определенные сдвиги в показателях системного иммунитета, которые, в основном, касаются специализированных иммунокомпетентных клеток (Т- и К-киллеры), уровня гуморальных реакций (антитела к стрептолизину-О, лимфоцитам небных миндалин), активности цитокинопродукции (продукция LIF на микробные антигены).

Вторым выводом при проведении этих исследований явилось то обстоятельство, что выявленные отклонения в большей степени связаны не с количественной характеристикой иммуноцитов, а их функциональными проявлениями, которые чаще были сниженными при декомпенсированной форме тонзиллита. Эти различия между формами тонзиллита и по сравнению с так называемой нормой индивидуальны и зависят в значительной степени от давности последнего обострения процесса, т.е. от наличия «инфекционного следа», и могут служить основанием для утверждения о том, что состояние иммунологической недостаточности или гиперреакции по факторам иммунопатологической направленности может, при определенных условиях, играть патогенетическую роль. Это положение подкреплено результатами изучения состояния местного гуморального иммунитета в области ротоглотки.

По мнению ряда исследователей, состояние гиперергии при ХТ может быть объяснено действием супрессорных факторов хронического воспаления, имеющего продуктивный характер (О.Ф. Мельников и соавт., 1993, 2012). Можно полагать, что для определения подходов к патогенетическому лечению ХТ важным представляется не столько установление формы ХТ согласно старой классификации, а определение функционального резерва небных миндалин и возможностей системы иммунитета в целом. Первая часть этого вывода сформулирована нами впервые, а вторая со-

гласуется с мнениями, которые высказывались неоднократно при изучении одного или более показателей системного иммунитета. Проведение такого разделения иммунологических показателей основано на современных тенденциях в оценке иммунологического статуса (Л.В. Ковальчук и соавт., 2011) и дает достаточно полное представление о состоянии локальных и системных факторов клеточного и гуморального иммунитета.

Следует отметить, что системный иммунный ответ не исчерпывает всех возможностей иммунодиагностики даже при самой широкой панели выявляемых отклонений от нормы. Нужно признать целесообразным проводить и иммуногенетические исследования, поскольку достоверно выявлено, что определенный тип антигенов главного комплекса гистосовместимости в крови больных может свидетельствовать о высоком риске безуспешного оперативного лечения ХТ, например HLA-B12, Cw2 (А.В. Черныш и соавт., 1995; И.Б. Солдатов, В.Р. Гофман, 2000).

Используя представленный набор тестов, нами были выявлены онтогенетические особенности в иммунограммах больных ХТ. Возрастная недостаточность иммунитета известна уже давно (А.Е. Вершигора, 1980) и может служить благоприятным фоном для развития хронических заболеваний в детском возрасте, таких как тонзиллит (Adam et al., 1999). Нами было выявлено, что у детей, болеющих ХТ, уровень секреторного IgA в ротоглоточном секрете в 1,5–2 раза ниже, чем у практически здоровых детей, и находится на уровне, отмечаемом у взрослых, болеющих ХТ. Наряду с этим отмечалось крайне низкое содержание мономерной формы IgA в слюне у детей контрольной группы (< 0,1 мг/мл) в отличие от детей с ХТ (0,22 мг/мл). Эти данные и новый подход в оценке слюны как индикатора мукозального иммунитета по уровню различных иммуноглобулинов, особенно

в классе А, существенно отличают наши исследования от исследований предыдущих лет (Б.П. Штеренгарц и соавт., 1977; Ю.А. Гриневич, 1978; А.Е. Вершигора, В.В. Овод, 1981; А.Г. Третьяков и соавт., 1986; Lamm, 1998) и являются продолжением исследований роли мономерной формы IgA в реакциях мукозального иммунитета (О.Ф. Мельников и соавт., 1993, 2010, 2013, 2016; В.П. Быкова, 1999, 2005; Renegar et al., 1998; Harabushi et al., 2011).

Значительный уровень флюктуации количественных и функциональных характеристик Т-звена иммунитета позволяет лишь утверждать, что эти изменения связаны с наличием очагов внетонзиллярной патологии, которые за более длительный период жизни получает взрослый и которые могут оказывать депрессорное влияние на Т-систему иммунитета. У детей также выявлен и более низкий уровень клеточной сенсibilизации (по активности LIF) на микробные антигены стрептококка и стафилококка.

При проведении иммунологического анализа у больных ХТ следует учитывать возможность влияния на уровень различных параметров других сопутствующих заболеваний. Для выяснения правомочности таких положений нами были обследованы лица с ХТ, страдающие еще и некалькулезным холециститом или хроническим бронхитом, а также больные ХТ без признаков внетонзиллярной патологии. Проведенные исследования показали, что при таких сочетаниях сопутствующие заболевания, этиотропно не связанные с ХТ, могут оказывать влияние на некоторые параметры иммунитета, что далеко не всегда принимается во внимание при проведении клинико-иммунологических исследований в отоларингологии. Полученные данные свидетельствовали о том, что при сочетании ХТ с хроническим бронхитом или хроническим холециститом некоторые показатели изменяются мало (уровень IgM, ЦИК в сыворотке, фагоцитарная

активность нейтрофилов), активируются или усиливаются (К-активность лимфоцитов крови, уровень антистрептолизина-О) либо снижаются (число Т-лимфоцитов с антигенами CD2+, CD3+). Эти данные свидетельствуют о том, что показатели системного иммунитета могут изменять свои значения не только при взаимодействии хронически воспаленных миндалин и системы иммунитета, но и быть обусловлены влияниями со стороны патологических процессов в других органах. Можно предполагать, что сказанное в значительной степени относится к большинству случаев ХТ у взрослых, поскольку за время жизни они успевают «набирать» больший спектр патологических процессов в различных органах и системах. Поэтому при проведении анализа иммунограммы, определяющей параметры системного иммунитета у больных ХТ, следует тщательно обследовать больного для выявления внетонзиллярных патологических очагов. В самой иммунограмме следует выделять те моменты, которые являются характерными для ХТ. Это прежде всего уровень антистрептолизина-О и наличие антител к тонзиллярным лимфоцитам. В сочетании с данными микробиологического анализа, проведенного нами по данным научной литературы (Burduk et al., 1999; Ortiz et al., 1999), о персистенции в миндалинах таких микроорганизмов, как бета-гемолитический стрептококк группы А, *Hem. influenzae*, *Morax. catarrhalis*, аденовирусы 1–5 типов, позволяет полагать, что иммуно-микробиологические факторы являются ведущими в патогенезе ХТ и отражают типичные для этого заболевания изменения в параметрах иммунитета.

Теоретически предпосылки к созданию теста на определение функционального резерва миндалин состоял в определении способности миндалин обеспечивать слизистую оболочку дыхательного тракта и глаз достаточным количеством антител секреторного класса А, которые в сумме определя-

ются в виде секреторного димерного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете и слезе. По данным Brandtzaeg (1988, 1995), около 60% всех иммуноцитов миндалин в условиях нормы и около 20% при ХТ направлены на продукцию секреторного иммуноглобулина А. Логично полагать, что проведение стимулирующих воздействий на ткань миндалин больных ХТ сможет выявить их реакцию в виде продукции sIgA и служить основанием для заключения о наличии в них уровня функционального резерва.

В качестве агентов физической природы для стимуляции были выбраны гелий-неоновый лазер ЛГ-75 и переменное магнитное поле промышленной частоты (Магнитер, АМТ-0,1), а также биомодуляторы: тимоген, т-активин и спленин. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при обеих формах ХТ происходит активация клеточно-гуморальных факторов иммунитета в клетках миндалин в культуре *in vitro*. Наиболее активным стимулирующим действием обладали магнитное поле, биомодуляторы т-активин и тимоген, а также специфический раздражитель – микробный антиген стрептолизин-О.

Для выяснения достоверности в частоте возможной депрессии функциональных проявлений активности клеток миндалин у больных с декомпенсированной формой ХТ были проанализированы все проведенные исследования, в которых проводилось воздействие на клетки миндалин различными иммуномодулирующими средствами. Было установлено, что в 69,5% наблюдений клетки миндалин от больных так называемой декомпенсированной формой могут быть активированы в том или ином аспекте проявления иммунореактивности (клеточном, гуморальном, по факторам неспецифической резистентности) *in vitro* под действием сочетанного воздействия физических факторов с микробными антигенами или тимомиметика с микробными антигенами.

Можно считать, что такая стимуляция до известной степени отражает функциональный резерв ткани небных миндалин при ХТ.

Нужно полагать, что реакции клеточного типа в ближайшие после стимуляции сроки в силу недостаточно быстрого формирования ответа на антиген в применяемых тестах едва ли могут быть использованы для создания иммунодиагностического алгоритма при стимулирующих нагрузках на ткань небных миндалин. Данные экспериментов *in vitro* подкрепляют современные взгляды на роль миндалин как основного поставщика иммунокомпетентных комитированных лимфоцитов для системы гуморальной части иммунитета слизистой (В.П. Быкова, 1995; Brandtzaeg, 1996), В-клеток памяти для системы иммунитета к определенным антигенам (Koscard-Varo, 1964; Э.В. Гюллинг, О.Ф. Мельников, 1971; В.Н. Горбачевский, 1980), а также и то, что они (миндалины) могут выступать в роли лимфоидного органа-антителопродукента (О.Ф. Мельников, 1972, 2004, 2009; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999). Надо полагать, что основной индикаторной системой для оценки функционального резерва миндалин при ХТ является определение усиления локальной, а возможно и системной антителопродукции, тестируемое как по интегральным показателям (уровень иммуноглобулинов), так и спектру антител к отдельным антигенам микроорганизмов, применяемых для стимуляции.

Анализируя имеющийся в составе фармакопеи спектр разрешенных к применению антигенов, было принято считать целесообразным использовать для антигенного раздражения миндалин полимикробный лизат типа IRS-19 (Solvey Farma, Франция). Учитывая наши экспериментальные данные о стимулирующем влиянии переменных магнитных полей низкой частоты на тканевые структуры небных миндалин при ХТ, а также единичное сообщение Yamabe, Osawa,

Ипуга и соавторов (1996) о том, что высокочастотное магнитное поле также может стимулировать тканевые процессы в миндалинах больных ХТ при IgA-нефропатии и сопровождаться усилением продукции sIgA, было решено использовать оба фактора – специфический (IRS-19) и неспецифический (ПЭМП) для стимуляции ткани миндалин при ХТ.

Число положительно прореагировавших больных было 15 из 25, т.е. можно полагать, что имеет место параллелизм между уровнем sIgA в слюне и числом BlgA+ лимфоцитов в ткани небных миндалин как до стимуляции, так и после нее. Было установлено, что продукция цитокина типа LIF клетками миндалин или крови является при постановке нагрузочных тестов недостаточно информативной и оперативной. Данные проведенных исследований дают основание полагать, что неинвазивным методом регистрации изменений, происходящих в миндалинах, может быть наличие секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете, коррелирующего с увеличением В-лимфоцитов в ткани небных миндалин, дифференцирующихся в направлении синтеза IgA. Таким образом, оптимальным является воздействие непрямым методом на миндалины магнитным полем в сочетании с микробными антигенами, характерными для верхних дыхательных путей.

Полученные данные были подкреплены и результатами морфогистохимического изучения ткани на содержание РНК в клетках лимфоидного ряда после проведенной комбинированной локальной стимуляции миндалин, а также методами обзорной морфологии (гематоксилин – эозин). Полученные данные свидетельствуют об увеличении числа клеток, синтезирующих белки в лимфоидных клетках миндалин, по сравнению с контролем.

Данные иммунологического анализа показывают, что около 60% больных декомпенсированной формой ХТ реа-

гируют повышением в ротоглоточном секрете общего секреторного иммуноглобулина А при стимуляции небных миндалин. Этот факт подтверждает данные, полученные ранее (О.Ф. Мельников, 1981, 1993), об обратимости функциональной депрессии в миндалинах больных ХТ, даже его декомпенсированной формой, и открывает новые перспективы их иммунореабилитации методами консервативной терапии и сохранения лимфоидных образований, особенно в детском возрасте.

При проведении тестов имеются определенные сдвиги и в клеточном содержимом ротоглоточного секрета, полученного и исследованного по методу О.В. Дюмина и соавторов (1990). Клеточный состав ротоглоточного секрета содержал выявляемые методами обзорной цитохимии следующие клетки: эпителиальные, лейкоцитарные и лимфоциты. ХДТ по этому параметру характеризовался большим содержанием нейтрофильных лейкоцитов по сравнению с контролем (преобладание на 30–44%). Вариабельность показателей уровня лимфоцитов не позволяла сделать определенного заключения о характерном для тонзиллитов уровне этих клеток в ротоглоточном секрете. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что проведение тестов существенно не изменяло количество эпителиальных клеток в ротоглоточном секрете, тогда как количество нейтрофильных лейкоцитов достоверно уменьшалось, что можно рассматривать как стихание явлений нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки миндалин, лакун и, возможно, всей слизистой ротоглотки. Следует подчеркнуть, что наличие в структуре воздействий ПЭМП давало достоверные результаты и было более рельефным не только в отношении уменьшения числа лейкоцитов, но и повышения лимфоидных клеток. Количество лимфоцитов (или лимфоцитоподобных клеток) имело четкую тенденцию к повышению, которая выглядела досто-

верной лишь в группе с использованием магнитного поля или внутритонзиллярного введения тимогена. Факт увеличения числа лимфоидных клеток наряду со снижением числа нейтрофильных лейкоцитов может свидетельствовать об усилении иммунологических механизмов, участвующих не только в элиминации антигенного материала, но и репаративных процессах в ткани небных миндалин, а возможно, и окружающих миндалины участках слизистой оболочки.

Изучение влияния локальной стимуляции небных миндалин при ХТ показало, что кратковременная стимуляция миндалин сопровождается рядом позитивных сдвигов в показателях системного клеточного и гуморального иммунитета, которые были представлены иммуноглобулинами различных классов, антителами к антигенам стрептококка, включая IgE-антитела, а также факторами неспецифической резистентности. Это позволяет отнести данный метод не только к иммунодиагностическому методу, но считать весь комплекс воздействий лечебно-диагностической процедурой.

Среди больных ХТ остается значительный контингент, при лечении которого консервативными методами не удается достичь длительной ремиссии в течение заболевания, а нарастающие объективные признаки внетонзиллярных осложнений создают угрозу системных и органных поражений. Согласно патогенетической концепции развития ХТ (Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, 1999), это заболевание формируется в условиях развития локально-системной иммунологической недостаточности, которая при проведении операции существенно усугубляется за счет стрессовых факторов. Кроме того, выключение лимфоидной ткани из системных иммунологических взаимоотношений также может неблагоприятно сказываться на состоянии местного и системного иммунитета (Л.И. Чернышова и соавт., 1998; В.Н. Верес, 2003). Таким образом, данные отдельных ис-

следований по различным аспектам оперативного лечения, в том числе и ХТ, свидетельствуют о необходимости проведения иммунореабилитационных мероприятий, существенно снижающих риск возникновения и углубления состояния иммунодефицита и возможных послеоперационных осложнений. Исследования в этом направлении уже начались, и первые результаты свидетельствуют о более благоприятном течении послеоперационного периода у больных после тонзиллэктомии, когда в этом периоде применяли некоторые методы иммунореабилитации, в основном иммунозаместительную терапию (В.М. Моренко, 1999).

Десятилетний опыт использования теста на функциональный резерв миндалин показал, что в повышении уровня секреторного IgA в смешанной слюне до и после воздействия составных теста могут принимать участие и другие структуры, например лимфатические узлы, которые попадают в зону действия физического фактора, а также диффузная лимфоидная ткань слизистой оболочки в зоне действия антигенного аэрозоля. Дополнительные исследования по применению данной модели иммунодиагностического приема, проведенные у тонзиллэктомированных пациентов, также показали повышение секреторного IgA у части пациентов. Эти данные свидетельствовали о необходимости создания более точного метода определения функционального резерва небных миндалин при ХТ.

Авторами разработан новый современный метод определения функционального резерва небных миндалин при ХТ (патент Украины UA № 112528 (2016)).

Перед тестом определяется уровень sIgA и α -интерферона в ротоглоточном секрете. Лакуны небных миндалин промываются физиологическим раствором для санации от патологического содержимого в течение 3 дней. После этого одна доза Бронхо-Ваксома 3,5 мг разводится физраствором и

вводится с помощью тонзиллярной канюли в лакуны небных миндалин с последующим воздействием ультразвуком частотой 880 кГц в течение 20 секунд непосредственно на миндалину аппликатором аппарата Тонзилор-М. Выполняется 7 процедур с последующим определением уровня sIgA и α -интерферона в ротоглоточном секрете.

Наряду с этими достаточно сложными разработками по оценке функционального резерва миндалин для решения стратегии лечения больных ХТ вновь реанимируются примитивные подходы для решения тех же практических задач, например шкала Мак Айзека и соавторов (2004) по всего нескольким признакам или критерии для хирургического лечения типа Парадизи (7 эпизодов ангин за 2 года или другие эквиваленты), где совершенно не учитывается значение иммунологических факторов. Несмотря на растущее число поклонников реанимации тонзиллэктомии по клиническим шкалам Сентора, Мак Айзека, Парадизи (С.А. Левицька та співавт., 2017; В.И. Попович, 2017; Windfuhr et al., 2016), которые исключают в этих подходах значение иммунологических факторов защиты, в Украине разрабатываются более глубокие подходы к оценке функционального резерва небных миндалин и других составных лимфаденоидного кольца Пирогова – Вальдейера, основанные на комплексном учете всех защитных и приспособительных реакций локального и системного характера – иммунологических, клинических и микробиологических (Д.И. Заболотный и соавт., 2012; А.Ю. Бредун, О.Ф. Мельников, 2014; В.В. Кіщук та співавт., 2016; О.Ф. Мельников и соавт., 2017).

При всей «практицизации» сложных вопросов тонзиллярной проблемы структуры лимфоглоточного кольца как составные компоненты иммунной системы, ее «пограничные заставы» оставляют еще много нерешенных задач не только практической медицины, но и научных исследований

иммунитета слизистых оболочек, потому неспроста симпозиумы по тонзиллам и аденоидам приобрели другое звучание – «Тонзиллы и мукозальный барьер верхних дыхательных путей». Именно успешное исследование роли и функций этих структур сможет создать новые подходы к оценке их состояния и созданию эффективных технологий лечения.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|-----------------------------|---|
| АСЛ-О | – антистрептолизин-О |
| ЕК | – естественные киллеры |
| Е-РОК | – клетки крови, образующие розетки с эритроцитами барана |
| ЕЦК | – естественные цитотоксические клетки |
| ИВЛ | – индекс взаимодействия лимфоцитов |
| ИК | – иммунные комплексы |
| ИКК | – иммунокомпетентные клетки |
| К-киллеры (К-активность) | – цитотоксическая активность лимфоцитов, реализуемая в присутствии антител к мишени |
| ЛАГК | – лимфаденоидное глоточное кольцо |
| МКАТ | – моноклональные антитела |
| ПЭМП | – переменное электромагнитное поле |
| ТБ | – тканевые базофилы |
| ХДТ | – хронический декомпенсированный тонзиллит |
| ХКТ | – хронический компенсированный тонзиллит |
| ХТ | – хронический тонзиллит |
| ЭБ | – эритроциты барана |
| ЭТС | – эмбриональная телячья сыворотка |
| СД | – кластеры дифференциации клеток |
| Ig | – иммуноглобулины |
| LIF, MIF | – факторы ингибиции лейкоцитов и макрофагов соответственно |

ЛИТЕРАТУРА

1. *Комплексная терапия у больных до и после тонзилэктомии / Е.А. Андреев, М.С. Чернявская, И.П. Соколова, В.В. Ковтуненко / Матеріали щорічної традиційної осінньої конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів «Нові технології в оториноларингології» // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2012. – № 5-с. – С. 5–6.*

2. *Влияние длительности воспалительного процесса на степень гиперплазии аденоидных вегетаций и местный иммунитет у часто болеющих детей / Ю.А. Джамалудинов, Х.Ш. Даудов, М.З. Саидов и др. // Рос. ринология. – 2008. – № 3. – С. 20–22.*

3. *Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Бредун А.Ю.* Балльная оценка клинико-иммунологического состояния больных хроническим тонзиллитом различного возраста // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2012. – № 3. – С. 15–18.

4. *Кишук В.В.* Клініко-імунологічні підходи до оцінки функціонального стану піднебінних мигдаликів для діагностики та лікування хворих на хронічний тонзиліт: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.19 / Інститут отоларингології АМН України. – К., 2001. – 35 с.

5. *Кишук В.В., Дмитренко І.В., Барциховський А.І., Бондарчук О.Д., Лобко К.А., Гришун Я.П.* Сучасний підхід до консервативного лікування рекурентного (хронічного) тонзиліту на засадах доказової медицини // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – № 5-с. – С. 62–65.

6. *Мельников О.Ф.* Современные представления о роли лимфоэпитоциального кольца в реакциях иммунитета в норме и при патологии // Імунологія та алергологія. – 1998. – № 1–2. – С. 64–66.

7. *Мельников О.Ф., Заболотный Д.И., Шматко В.И., Кишук В.В.* Иммунодиагностика хронического тонзиллита // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2000. – № 5. – С. 5–8.

8. *Мельников О.Ф., Заболотный Д.И., Тимченко С.В., Заболотная Д.Д.* та ін. Дослідження зв'язку між станом структур лімфадене-

ноїдною глотковою кільцею та клініко-імунологічними проявами алергічних захворювань // Ринологія. – 2012. – № 4. – С. 3–8.

9. *Мельников О.Ф.* Роль імунодіагностики у підвищенні ефективності лікування хворих на хронічний тонзиліт / О.Ф. Мельников, Д.І. Заболотний, В.В. Кіщук // Буков. мед. вісн. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 115–118.

10. *Мельников О.Ф.* Современные подходы к консервативной терапии хронического тонзиллита / О.Ф. Мельников, Д.Д. Заболотная. – К.: ООО «Вістка», 2012. – 80 с.

11. *Покотиленко А.К.* Морфо-функциональные особенности небных миндалин // Иммунобиология небных миндалин. – К.: Здоров'я, 1978. – С. 5–17.

12. *Рыльская О.Г.* Клинико-иммунологические параллели при воздействии криоультразвука на небные миндалины больных хроническим тонзиллитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04–14.00.36 / Киевский НИИ отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко. – К., 1990. – 23 с.

13. *Gunter O.* Appendectomy und Tonsillektomie in immunologischer Sicht // DMW. – 1966. – b. 96. – S. 1241–1246.

14. *McIsaac W., Goel V., To T., Low D.* Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults // JAMA. – 2004. – b. 291. – P. 15–87.

15. *Parkinson A.* Tonsills and allied problems. – N.-York, 1951. – P. 140–147.

16. *Windfuhr J., Toepfner N., Steffen G., Waldfahrer F., Berner R.* Clinical practice guideline: tonsillitis 1. Diagnostics and nonsurgical management // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2016. – b. 273. – P. 974–989.

17. *Yokoyama Y., Harabuchi Y.* Decreased serum and pharyngeal antibody levels specific to streptococcal lipoteichoic acid in children with recurrent tonsillitis / Y. Yokoyama, Y. Harabuchi // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2002. – Vol. 63, N 3. – P. 199–207.



Промивати ніс просто!

ПРОТИАЛЕРГІЧНИЙ ЕФЕКТ
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМОЇ ДІЇ
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ

Флікс ^{Flix}

Спрей назальний, суспензія
Мометазону фуруату 50 мкг



ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ:

- гострого та загострення хронічного риносинуситу
- алергічного риніту з 2-х років

ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ

- сезонного алергічного риніту

Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1

Показання: лікування симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту у дорослих і дітей віком від 2 років; профілактичне лікування сезонного алергічного риніту середнього та тяжкого перебігу у дорослих і дітей віком від 12 років; як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситу у дорослих (у тому числі пацієнтів літнього віку) і дітей віком від 12 років; лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років; лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладеність носа та втрату нюхових відчуттів, у пацієнтів віком від 18 років. **Протипоказання:** відома гіперчутливість до одного з інгредієнтів препарату, наявність невилікуваної локалізованої інфекції з ураженням слизової оболонки носа, нещодавно перенесені хірургічні втручання на носі або травми носа. **Спосіб застосування та дози:** тривалість курсу лікування визначає лікар. Перед кожним застосуванням слід ретельно очистити ніс від слизу. **Застосування для лікування і профілактики сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 12 років.** Дорослим (у тому числі пацієнтам літнього віку) і дітям віком від 12 років рекомендована профілактична і терапевтична доза препарату становить 2 впрорскування (по 50 мкг кожне) у кожному ніздрі 1 раз на добу (загальна добова доза – 200 мкг). Після досягнення лікувального ефекту для підтримуючої терапії доцільно зменшити дозу до 1 впрорскування в кожному ніздрі 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг). Якщо послаблення симптомів захворювання не вдається досягти шляхом застосування препарату в рекомендованій терапевтичній дозі, добову дозу можна збільшити до максимальної: по 4 впрорскування у кожному ніздрі 1 раз на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зниження дози. Препарат продемонстрував клінічно значущий початок дії протягом 12 днів після першого застосування деяким пацієнтам із сезонним алергічним ринітом. Однак повну користь від лікування не можна отримати у перші 48 годин, тому пацієнту необхідно продовжувати регулярне застосування для досягнення повного терапевтичного ефекту. Для дітей віком 2–11 років рекомендована терапевтична доза становить 1 впрорскування (50 мкг) у кожному ніздрі 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг). Лікування пацієнтів з відомим сезонним алергічним ринітом слід розпочинати з профілактичного застосування препарату протягом 2–4 тижнів до сезону цвітіння. **Додаткове лікування гострих епізодів синуситу.** Дорослим (у тому числі пацієнтам літнього віку) і дітям віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впрорскування (по 50 мкг) у кожному ніздрі 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Якщо послаблення симптомів захворювання не вдається досягти шляхом застосування препарату в рекомендованій терапевтичній дозі, добову дозу можна збільшити до 4 впрорскувань у кожному ніздрі 2 рази на день (загальна добова доза – 800 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зниження дози. **Гострий риносинусит.** Дорослим і дітям віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впрорскування (по 50 мкг) у кожному ніздрі 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після досягнення клінічного ефекту рекомендовано зменшити дозу до 2 впрорскувань у кожному ніздрі 1 раз на добу (загальна добова доза – 200 мкг). Побічні реакції: під час клінічних досліджень відзначалися головний біль (8%), носові кровотечі (8%), фарингіт (4%), відчуття печіння та подразнення (по 2%), виразкові зміни (1%) тощо. Докладний перелік побічних реакцій та застережень дивитися у інструкції до застосування.

Інформація про рецептурний лікарський засіб Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1. Р.п. № UA/13463/01/01 від 19.05.2014.
Представник: "Дельта Медікал Промоушнс АТ" (Швейцарія) в Україні.
Україна, 08132, м.Вишневе, вул. Чорновола, 43, тел.: +380(44)585-00-41.

Магія срібла проти нежитю та захворювань горла

Ag+

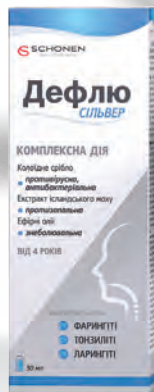


ДЛЯ НОСА

- Аденоїдити
- Риніти
- Риносинусити

ДЛЯ ГОРЛА

- Тонзиліт
- Ларингіт
- Фарингіт
- Стomatит



Ag+

НА ПРАВАХ РЕКЛАМИ. ДЕФЛЮ СІЛВЕР ЛОСЬЙОН-СПРЕЙ ДЛЯ ГОРЛА. Не є лікарським засобом.
Висновок ДСЕЕ №05.03.02-04/11447 від 06.04.2016

Назва і місцезнаходження виробника:

ТОВ «Дельта Медікел», Україна, 08132, Київська обл., м. Вишневе, вул. Чорновола, 43, тел.: (044) 593-33-55;
на виробничих потужностях: 61172, м. Харків, вул. Роганська, 151, тел.: (057) 751-80-34.

ІНФЛЮЦИД

Екстрена профілактика та лікування ГРИПУ, ГРВІ

- Активно бореться з вірусами ГРИПУ та ГРВІ*
- Швидко знімає гарячку, головний біль та інші ознаки застуди
- Сприяє швидкому одужанню
- Доведено натуральний індуктор інтерферону з вираженою противірусною дією*
- Превентивне призначення протягом місяця сприяє захисту від ГРВІ на 3 місяці**



УМКАЛОР

РАЦІОНАЛЬНИЙ ВИБІР СТАРТОВОЇ ТЕРАПІЇ ГРЗ І БРОНХІТІВ^{1,2}

Оригінальний фітоекстракт *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) з доведеною протівірусною, антибактеріальною, протизапальною та імунomodуючою дією^{1,2}

Рівень доказовості 1a, ступень рекомендації A^{1,2}



Склад лікарського засобу:

1 г розчину містить 800 мг екстракту з коренів *Pelargonium sidoides* (1:8-10), екстракт: етанол 11 % (w/w); 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою містить 20 мг екстракту рідкого з коренів *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) (1:8-10), екстракт: етанол 11 % (w/w)

Лікарська форма.

Розчин для перорального застосування. Таблетки для перорального застосування

Фармакотерапевтична група. Код АТС.

Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях. Код АТС R05.

Фармакодинаміка. У дослідженнях на тваринах, після внутрішнього застосування екстракту, у мишей були продемонстровані: пригнічення перебігу хвороби (неспецифічні симптоми хвороби в контексті інфекції) та антиоксидантні властивості.

В тестах *in vitro*, були підтвержені такі ефекти препарату Umckalor: помірні прями антибактеріальні та антивірусні властивості; інгібування бета-лактамази; зростання / інгібування адгезії А-стрептококів до десквамативних / живих епітеліальних клітин

стимуляція неспецифічних захисних механізмів: – стимуляція частоти скорочення миготливого епітелію, модуляція синтезу інтерферону і прозалізальних цитокінів, стимулювання активності НК-клітин, стимуляція фагоцитів, експресія адгезії молекул, хемотаксиспригнічення лейкоцитарної еластази людини

Показання для застосування.

Гострі та хронічні інфекції дихальних шляхів і носоглотки (бронхіт, синусит, тонзиллярна ангіна, ринофарингіт).

Побічні ефекти.

Шлунково-кишкові розлади: нечасто: розлади шлунково-кишкового тракту (у тому числі, біль у шлунку, печія, нудота або діарея). Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади: рідко: слабкі носові кровотечі. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин / розлади імунної системи: рідко: реакції гіперчутливості (у тому числі, висипи на шкірі, кропив'янка, свербіж шкіри і Спигзових оболонки). Розлади з боку гепатобіліарної системи: дуже рідко: підвищення показників печінки. Причиною-наслідковий зв'язок між підвищенням цих показників і застосуванням продукту не був продемонстрований.

¹J.Matthys H, Lehmachner W, Zimmermann A, Brandes J, Kamin W (2016) EPs 7630 in Acute Respiratory Tract Infections – A systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.

J Lung Palm Res 3(1): 00068. DOI: 10.15406/jlpr.2016.03.00068. 2.European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, p 41, <http://ep3os.org/EPOS2012.pdf>

Інформація для спеціалістів. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією. Зберігати у місцях недоступних для дітей. Umckalor p-n 20, P1 № UA/6691/01/01 від 16.08.2017,

Umckalor табл. P1 № UA/6691/03/01 від 06.03.2015, Umckalor сироп P1 № UA/6691/02/01 від 06.03.2015.



Виробник -
DHU (Німеччина)
www.dhu.de



Dc Willmar Schwabe Pharmaceuticals,
Karlsruhe, Germany
www.schwabepharm.com



Представництво «Альпен Фарма АГ» (Швейцарія) в Україні,
м. Київ, Пушч-Водія, вул. Лісна, 30-А, 04075,
тел.: +38(044) 401 8 103, www.alpenpharma.com