

УДК 615.375:616.322–002.2

**ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ
БАКТЕРИАЛЬНО-ГРИБКОВОЙ ЭТИОЛОГИИ****Кудзоева И.А.***ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, Владикавказ, e-mail: Kudzoevai@mail.ru*

В статье представлены результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности применения отечественных иммуномодуляторов азоксимера бромид и глюкозаминилмурамилдипептид в комплексной терапии больных с хроническим тонзиллитом, осложненным тонзилломикозом, у взрослых. В исследование было включено 98 пациентов, которые были разделены на три группы: пациенты первой группы получали стандартную терапию, пациенты второй и третьей групп в дополнение к стандартной терапии получали в дополнение к стандартной терапии азоксимера бромид или глюкозаминилмурамилдипептид, соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение в комплексное лечение хронического тонзиллита иммуномодулятора повышает эффективность терапии, способствует достижению отчетливого клинического эффекта в достоверно более короткие сроки, позволяет достичь стойкой ремиссии и предупредить переход заболевания в декомпенсированную стадию.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, тонзилломикоз, иммуномодуляторы, азоксимера бромид, глюкозаминилмурамилдипептид

**IMMUNOMODULATORS IN COMPLEX THERAPY OF CHRONIC TONZILLIT
CAUSED BY MIXED BACTERIAL AND FUNGAL MICROFLORA****Kudzoeva I.A.***North-Ossetian State medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: Kudzoevai@mail.ru*

The results of a comparative study of effectiveness and safety of two immunomodulators azoximer bromide and glucoseminylmuramildipeptidum in complex therapy of chronic tonsillitis complicated with tonsillomycosis are presented. 98 adults were involved in the study who received standard therapy or standard therapy with one of the immunomodulators azoximer bromide and glucoseminylmuramildipeptidum. According to the results of our study the treatment of chronic tonsillitis complicated by tonsillomycosis with both azoximer bromide or glucoseminylmuramildipeptidum is more effective than standard therapy.

Keywords: chronic tonsillitis, tonsillomycosis, immunomodulators, azoximer bromide, glucoseminylmuramildipeptidum

Проблема хронического тонзиллита (ХТ) и его осложнений до настоящего времени остается крайне актуальной [9]. Основным этиологическим фактором развития данного заболевания являются бактерии, среди которых наиболее важную роль играет *Streptococcus pyogenes*. Кроме того, в составе микробных ассоциаций в лакунах небных миндалин при ХТ выявляются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, анаэробы и другие патогены [1; 8.]. Согласно результатам исследований последних лет, все большее значение приобретает проблема роста частоты обнаружения при микробиологическом исследовании сопутствующей грибковой флоры. Основными причинами этого феномена можно считать бесконтрольное применение топических и системных антибактериальных препаратов и увеличение числа больных с дисфункцией системы иммунитета. Хронический тонзиллит, вызванный бактериально-грибковой флорой, отличается более тяжелым

течением, высокой частотой декомпенсации, резистентностью к стандартной антимикробной терапии [2; 12]. Хроническое воспаление небных миндалин развивается и протекает на фоне угнетения неспецифических факторов естественной резистентности организма, нарушений гуморального и клеточного иммунитета, формированием аутоиммунного патологического статуса [3; 5; 10]. Исходя из вышеизложенного, лечение хронического тонзиллита должно быть комплексным, направленным, с одной стороны на элиминацию микробного патогена, с другой – на повышение резистентности организма, что определяет актуальность изучения эффективности включения иммуномодуляторов в комплексную терапию данного заболевания.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения отечественных иммуномодуляторов полиоксидония и ликопада в комплексной терапии больных хроническим тонзиллитом, вызванным сочетанной бактериально-грибковой флорой.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовало 98 больных хроническим тонзиллитом в возрасте от 23 до 57 лет (51 женщин и 47 мужчин). Обследование больных включало осмотр ЛОР-органов, фарингоскопию, тонзиллоротацию, микробиологическое исследование материала с поверхности небных миндалин и содержимого тонзиллярных лакун, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. у всех больных проводили исследование иммунного статуса. Оценивали клеточный иммунитет по экспрессии поверхностных антигенов лимфоцитов в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (ООО МНЦ «МедБиоСпектр», Россия) при помощи люминесцентного микроскопа «МИКМЕД-2» («ЛОМО», Россия). Характеризовались уровни CD3 (Т-лимфоцитов), CD4 (Т-хелперов), CD8 (Т-цитотоксических), CD16 (NK), CD19 (В-лимфоцитов). Определение количества иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови и sIgA в слюне проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов для иммуноферментного определения концентрации иммуноглобулинов класса А, М, G («Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Оценку фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов проводили в тесте бактериального фагоцитоза со *Staph. aureus*. Определяли фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ). Обследование проводилось до лечения, сразу по окончании и через шесть месяцев после окончания курса лечения.

Больные были разделены на три группы случайным образом. Характеристика групп больных представлена в таблице. Пациенты 1-й группы (28 человек) получали стандартную терапию, включавшую промывание лакун растворами антисептиков, системную антибактериальную и противогрибковую терапию. Пациенты 2-й группы (35 человек) получали дополнительно иммуномодулятор азоксимера бромид (полиоксидоний) по 12 мг сублингвально два раза в день течение 10 дней. Пациенты 3-й группы (35 человек) получали дополнительно иммуномодулятор глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) по 1 мг 2 раза в день до еды под язык в течение 10 дней.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программного пакета BIostat 3.03 на IBM-PC. Достоверность различий оценивали по критериям t-Стьюдента, Уилкоксона, Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты предъявляли жалобы на боли и дискомфорт в горле, выделение гнойных пробок, слабость, быструю утомляемость, субфебрилитет. В анамнезе у всех больных были частые обострения тонзиллита (4–6 раз в год). При осмотре – слизистая глотки гиперемирована, отечна, миндалины рыхлые, выходящие за небные дужки. У всех больных отмечались положительные симптомы Гизе, Зака, Преображенского. В лакунах выявлено наличие казеозных пробок, гноя,

на миндалинах – сероватый, трудно отделяемый шпателем налет.

При микробиологическом исследовании материала с небных миндалин у 71 (72,4%) больных в посевах был выявлен *Str. pyogenes*, у 27 (27,6%) – *Staph. aureus*, у всех обследованных бактериальная флора высевалась в сочетании с *Candida lb*.

До лечения в иммунном статусе обследованных выявлено снижение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, повышение содержания IgG в крови, достоверное снижение уровня sIgA в слюне, нарушение кислородзависимого фагоцитоза. Выявленные до начала лечения изменения во всех группах были сопоставимыми (табл. 1). Характер изменений иммунного статуса соответствует основной направленности азоксимера бромида и глюкозаминилмурамилдипептида – иммуномодуляторов с преимущественным влиянием на систему нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов/макрофагов с последующей нормализацией функций клеточного и гуморального иммунитета [4; 6; 7; 11].

В группе больных, получавших стандартную терапию, потребовался длительный непрерывный в течение месяца прием флуконазола, при этом у 9 (9,2%) больных по истечении этого срока не удалось достичь полной элиминации дрожжевых грибов с небных миндалин, что потребовало замены противогрибкового препарата. В иммунном статусе существенных изменений после лечения не выявлено.

Иммунокоррекция оказывала выраженное положительное влияние на динамику иммунологических показателей: нормализовалась функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов, повысилось количество Т-лимфоцитов и Т-хелперов, восстановился баланс иммуноглобулинов в обеих группах, получавших иммуномодуляторы (табл. 2). Указанные изменения иммунного статуса коррелировали с положительной клинической динамикой. В группах больных, получавших наряду со стандартной терапией азоксимера бромид или глюкозаминилмурамилдипептид, отмечена быстрая и стойкая элиминация *Candida alb.* и бактериальной флоры. Продолжительность местного лечения и приема флуконазола составила в среднем $14,3 \pm 1,8$ дня ($p < 0,05$). у 92,8% больных, получавших азоксимера бромид, и у 89,3% больных, получавших глюкозаминилмурамилдипептид, не отмечалось обострений хронического тонзиллита и кандидоза в течение шести месяцев после проведенного лечения.

Динамика показателей иммунного статуса больных хроническим тонзиллитом до и после лечения

Показатель	Контроль	Стандартная терапия		Стандартная терапия + полиоксидоний		Стандартная терапия + ликопид	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD3, %	62,7±0,65	53,2±1,1*	55,8±1,4*	51,6±1,6**	60,8±1,6 ^{##}	52,5±1,4**	59,6±1,7 ^{##}
CD4, %	34,7±0,73	29,1±1,2**	30,9±0,5*	28,6±1,1**	35,2±0,6 [#]	28,3±0,9**	34,8±0,8 [#]
CD8, %	22,6±0,45	22,3±1,7	22,6±1,1	23,4±1,3	21,8±0,9	24,7±1,1	22,5±0,8
CD19, %	16,4±0,32	16,5±1,2	16,1±1,2	16,8±1,2	16,1±0,6	16,8±1,2	16,1±0,8
CD16, %	15,1±0,34	15,8±1,6	15,2±1,6	15,8±1,2	15,0±0,6	15,9±0,9	16,0±1,0
Ig A, мг/мл	2,06±0,08	1,88±0,16	1,82±0,1	1,79±0,12*	2,02±0,16	1,78±0,14*	1,98±0,18 [#]
Ig M, мг/мл	1,58±0,04	1,2±0,08**	1,3±0,08**	1,1±0,12**	1,62±0,13 ^{##}	1,2±0,11*	1,54±0,11 [#]
Ig G, мг/мл	12,7±0,62	19,8±1,1*	16,8±1,6*	20,2±0,63*	13,38±1,4 ^{##}	19,6±0,57*	13,38±1,4 ^{##}
sIgA, мкг/мл	166,2 ± 6,3	116,2 ± 3,3*	124,2 ± 4,3*	118,8 ± 2,6*	154,2 ± 4,2 [#]	115,2 ± 7,1	158,8 ± 3,2 [#]
ФЧ	83,14±1,7	47,2±1,48**	52,62±1,3*	48,42±1,68**	86,2±1,82 ^{##}	48,68±2,68**	77,2±1,60 ^{##}
ФИ	7,41±0,93	4,18±0,42*	4,86±1,44*	4,16±1,04*	7,14±0,4 [#]	4,08±1,04*	7,21±0,98 [#]

Различия с контролем достоверны: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Различия с показателем до лечения достоверны: # – p<0,05; ## – p<0,01.

Выводы

Включение азоксимера бромиды или глюкозаминилмурамилдипептида в комплексную терапию хронического тонзиллита, вызванного сочетанной бактериально-грибковой флорой, способствовало достижению отчетливого клинического эффекта в достоверно более короткие сроки.

Восстановление при помощи иммуномодуляторов азоксимера бромиды или глюкозаминилмурамилдипептида естественной резистентности и иммунной защиты организма позволяет достичь стойкой ремиссии и предупредить переход в заболевания в декомпенсированную стадию.

Список литературы

1. Гуров А.В., Поливода А.М., Полякова Т.С. Современный взгляд на проблему терапии тонзиллофарингитов // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 2. – С. 146.
2. Крюков А.И., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Аспекты современной эпидемиологии ЛОР-микозов // Вестник оториноларингологии. – 2011. – Т. 2. – С. 13–15.
3. Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Горюва Е.В., Селезнева Л.В. Лазерная тонзилэктомия // РМЖ. – 2012. – №27. – С. 1349–1352.
4. Кучиянц С.А., Гаппоева Э.Т., Болиева Л.З. Дифференцированные подходы к лечению хронического тонзиллита на основании данных клинико-иммунологического

исследования // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 76–79.

5. Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Романова О.Н. Лечебно-диагностические подходы к проблеме хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии. – 2001. – № 1. – С. 4–7.

6. Пинегин Б.В., Яздовский В.В., Борисова А.М. [и др.]. Иммунотерапевтические возможности применения Ликопида у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями: Методические рекомендации №96/181 Министерства Здравоохранения РФ. – М., 1999. – 16 с.

7. Пинегин Б.В., Сараф А.С. Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония: Учебное пособие. – М., 2001. – 110 с.

8. Полякова Е.П., Полякова Т.С. Хронический тонзиллит: диагностика, лечение, профилактика // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 2. – С. 65–69.

9. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Дедова М.Г., Шевчик Е.А. Оптимизация послеоперационного периода у больных хроническим тонзиллитом // РМЖ. – 2015. – №6. – С. 326.

10. Тырнова Е.В., Мальцева Г.С. Методы клинической биохимии в диагностике хронического тонзиллита // Росс. оторинолар. – 2005. – № 4 (17). – С. 108–111.

11. Цебоева М.Б., Базаев В.Т., Болиева Л.З., Царуева М.С. Обоснование применения иммуномодулятора полиоксидония у детей с atopическим дерматитом, осложненным вторичной пиодермией // Устойчивое развитие горных территорий. – 2011. – № 4. – С. 139–143.

12. Pappas P.G., Rauffman C.A., Andes D. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48 (5). – P. 503–535.