

*А.С. ЖУРАВЛЕВ, ХАНС МАНИ, Е.В. ДЕМИНА*

## **ИСМИЖЕН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ**

*Каф. оториноларингологии Харьков. нац. мед. ун-та*

Одной из основных задач оториноларингологии и клинической иммунологии является создание высокоэффективной технологии лечения больных хроническим тонзиллитом (ХТ), отличительными чертами которого на сегодня являются рост заболеваемости, склонность к рецидивам и осложнениям. Миндалины входят в состав мукозальной иммунной системы (MALT, от англ. mucosa associated lymphoid tissue), которая является первой линией защиты организма против чужеродных антигенов [17].

Клинико-иммунологические исследования последнего двадцатилетия свидетельствуют о том, что лимфоэпителиальные образования глоточного кольца имеют достаточно выраженный иммунологический потенциал даже в условиях их хронического воспаления. Он складывается как из клеток-регуляторов, клеток-эффекторов, так и значительного количества различных медиаторов межклеточного взаимодействия – цитокинов [7, 11]. В свете данных представлений целесообразно для лечения больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом (ХДТ) применять органосохраняющие методики, которые бы максимально учитывали патогенетические звенья заболевания и целенаправленно их корректировали.

Результаты многолетних наблюдений показали, что наиболее приемлемой тактикой профилактики обострений хронического тонзиллита является применение профилактической вакцинации различными группами бактериальных препаратов, усиливающей гуморальный иммунитет слизистой оболочки. Для этих целей могут использоваться бактериальные лизаты. Препаратами-лизатами из бактерий являются рибомунил, ИПС 19, имудон, бронховакс,

бронхомунал [2, 10]. Комбинированный метод лечения, включающий стандартную терапию и применение иммуномодуляторов – респиброна и полиоксидония у детей с хроническим тонзиллитом и хроническим аденоидитом, имеющими бактериальную этиологию, приводит к значительному клиническому улучшению, бактериологической санации лимфоидной ткани носовой части глотки и служит профилактикой обострения этих заболеваний [12].

Препарат «Исмижен» (сертификат о госрегистрации медицинского иммунобиологического препарата в Украине № 535/11 300200000 от 05.10.2011 г.) представляет собой иммуностимулятор на основе механического бактериального лизата, который повышает сопротивляемость организма инфекциям благодаря увеличению количества сывороточных и секреторных антител, активации клеточных и гуморальных факторов неспецифического иммунитета.

Бактериальные лизаты 13 бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и 6 типов пневмококков (*Streptococcus pneumoniae*), входящие в состав «Исмижена», получены путем механического лизиса, что дает определенные преимущества перед другими иммуномодуляторами, в состав которых входят химические лизаты. При механическом лизисе более полноценно сохраняются антигенные структуры, в частности корпускулярные антигены, что обеспечивает длительный иммунный ответ. Оценка эффективности использования «Исмижена» по сравнению с химическим лизатом у больных с инфекциями дыхательных путей по-

казала статистически значимые его преимущества [14]. Результатами рандомизированных клинических обследований 2557 пациентов доказано, что применение механических бактериальных лизатов индуцирует значительное сокращение повторных рецидивов инфекций как у детей, так и у взрослых [13].

Наиболее часто встречающиеся при хронических воспалительных процессах носовой части глотки микроорганизмы имеют комплекс механизмов, способных нарушать нормальную поляризацию Т-хелперов. Это компрометирует иммунный ответ макроорганизма и создает предпосылки для поддержки хронического воспаления. В предыдущих исследованиях [4, 5] нами показано, что у пациентов, страдающих хроническим декомпенсированным тонзиллитом, наблюдаются нарушения нормального микробиоценоза слизистой оболочки миндалин. Исмижен обладает двойным механизмом действия. С одной стороны, он активизирует неспецифическую резистентность (быстрая защита в течение 2-4 недель от начала приема препарата) за счет мембранных антигенов, входящих в его состав, а также путем активации дендритных клеток, нейтрофилов, макрофагов и НК-клеток. Кроме того, происходит индукция фагоцитоза, а также клеточный лизис, и это стимулирует адгезивные свойства макрофагов. Второй механизм действия исмижена заключается в активации специфического иммунитета (длительная защита в течение нескольких лет) путем повышения уровня продукции IL-2, специфических сывороточных IgA, IgG, IgM и секреторного IgA, активации эффекторных CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов [9].

Вышеизложенное свидетельствует о том, что изучение ответных реакций организма на применение препарата «Исмижен» в комплексном лечении больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом представляется целесообразным.

**Цель исследования:** комплексная оценка эффективности применения препарата «Исмижен» в лечении больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом путем изучения у них динамики иммунологических показателей.

### **Объект и методы исследования**

Для достижения поставленной задачи обследован 31 больной хроническим декомпенсированным тонзиллитом (ХДТ) (по классификации И.Б. Солдатова, 1975). Пациенты, привлеченные к исследованию, в течение 3 мес не принимали противомикробные препараты. Они были подразделены на 2 группы в зависимости от предполагаемой схемы лечения:

- группа А: 15 больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом, у которых проводилась лазерная тонзиллотомия;

- группа В: 16 лиц с хроническим декомпенсированным тонзиллитом, у которых выполнена лазерная тонзиллотомия с дальнейшей иммуностимуляцией препаратом «Исмижен».

Контрольную группу (КГ) составили 17 практически здоровых лиц, которые не имели хронической патологии верхних дыхательных путей в анамнезе и не получали какую-либо медикаментозную терапию в течение 1 мес до обследования.

Теоретической и практической основой использования лазерной тонзиллотомии у больных ХДТ явились предыдущие исследования, которые показали эффективность данного органосохраняющего способа вмешательства [3, 5, 6].

Обследуемые группы В после проведенной лазерной тонзиллотомии в послеоперационном периоде получали «Исмижен» сублингвально в течение 10 дней 1 раз в сутки (ТОВ ГлаксоСмитКляйн фармасьютикалс Украина). Такой режим приема препарата обеспечивает высокий терапевтический эффект и максимальную комфортность для пациента.

Комплексная оценка состояния иммунологической системы включала в себя изучение функционально-метаболической активности фагоцитов, неспецифической резистентности и цитокинового профиля.

Фагоцитарная активность изучалась по общепринятым методам [8]. Определялся фагоцитарный индекс (ФИ) – процент лейкоцитов, которые фагоцитировали тест-микроб; показатель фагоцитоза (ПФ) – отношение числа фагоцитированных тест-микробов к числу активных фагоцитов. В качестве тест-микроба использовался рефе-

ренс-штамм *Staphylococcus aureus* 209 P (ATCC 6538 -P).

Исследование активности кислородного метаболизма нейтрофилов проводилось с помощью теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест), который основан на его способности восстанавливаться кислородными радикалами до нерастворимого диформаза, находящегося в клетках в виде темно-синих гранул [8]. НСТ-тест может выполняться как при стимуляции нейтрофилов (индуцированный НСТ-тест), так и без нее (спонтанный НСТ-тест).

Для изучения состояния местных факторов защиты в слюне пациентов исследовался уровень лизоцима, как неспецифического фактора защиты – нефелометрическим методом [8]. Концентрацию секреторного IgA (sIgA) определяли с помощью иммуоферментных тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) с измерением оптической плотности проб на планшетном фотометре Bio-Tek ELx800 (США).

Концентрация интерлейкина-1бета (IL-1β), интерлейкина-10 (IL-10) и интерферона-гамма (IFN-γ) изучалась с помощью соответствующих иммуоферментных тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) согласно инструкциям производителя с измерением оптической плотности проб на планшетном фотометре Bio-Tek ELx800 (США).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistika-8, Microsoft Office Excel 2003.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты оценки состояния клеточного иммунитета у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом до лечения выявили достоверное изменение функционально-метаболической активности фагоцитов (табл. 1). Так, фагоцитарный индекс (ФИ) был на уровне  $33,1 \pm 1,6\%$ , а показатель фагоцитоза (ПФ) –  $2,92 \pm 0,11$  у.е. Активность спонтанного и индуцированного НСТ-теста у этих пациентов оказалась равной  $8,8 \pm 1,3\%$  и  $10,9 \pm 1,5\%$ , соответственно. Полученные данные свидетельствуют о снижении активности фагоцитоза и окисли-

тельного потенциала нейтрофилов по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными литературы и указывает на нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов [1].

После проведенного лечения все показатели фагоцитоза в обеих группах повышались и оказались в пределах физиологических колебаний. Однако более заметные благотворные изменения констатировались у больных в группе В. У них ФИ составил  $55,6 \pm 1,8\%$ , ПФ –  $5,32 \pm 0,18$  у.е., активность спонтанного НСТ-теста –  $28,7 \pm 1,4\%$ , а индуцированного –  $36,2 \pm 1,3\%$ .

Через 1-2 мес после окончания лечения у всех пациентов, по сравнению с исходными данными, показатели функциональной активности фагоцитов ещё более повысились. В группе В зафиксирована даже более выраженное повышение изучаемых тестов. У них показатели фагоцитоза выходили на более высокий уровень, чем в группе А: ФИ –  $73,7 \pm 1,6\%$ , ПФ –  $9,12 \pm 0,34$  у.е., активность сНСТ-теста составила  $29,2 \pm 1,4\%$ , а иНСТ-теста –  $49,9 \pm 1,3\%$ .

Кроме тестов клеточного иммунитета, нами изучены показатели неспецифической резистентности организма (табл. 2). У больных ХДТ в обеих группах до лечения имело место достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение в слюне уровня лизоцима и sIgA в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы.

После лечения исследуемые показатели повышались в обеих клинических группах, однако только у лиц группы В, получавших дополнительно препарат «Исмижен», уровни лизоцима и sIgA практически достигали соответствующих показателей в контрольной группе, тогда как в группе А уровень лизоцима выходил на показатели контрольной группы только через 1-2 мес после лечения, а уровень sIgA все равно был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже чем в контрольной группе.

Известно, что хроническое воспаление, имеющее место при ХДТ, зачастую связано с нарушением регуляции активации антигенспецифических лимфоцитов и с дисбалансом регуляторных цитокинов. В результате эффекторные Т-клетки проникают в очаг воспаления и вырабатывают

цитокины, обладающие провоспалительными свойствами [15-16].

Так, до лечения уровень провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  как в сыворотке крови (3,66 $\pm$ 0,18 пг/мл), так и в слюне (4,88 $\pm$ 0,21 пг/мл) был достоверно выше (p<0,05) чем у здоровых лиц (соответственно, 1,63 $\pm$ 0,32 пг/мл и 2,27 $\pm$ 0,57 пг/мл) (табл. 3). Кроме того, при первичном обследовании содержание противовоспалительного

цитокина IL-10 и интерферона IFN- $\gamma$  в сыворотке крови было выше (соответственно, 9,71 $\pm$ 0,22 пг/мл и 41,91 $\pm$ 3,18 пг/мл), чем в контрольной группе (IL-10 - 5,36 $\pm$ 0,11 пг/мл; IFN- $\gamma$  22,83 $\pm$ 1,96 пг/мл), тогда как в слюне отмечалось снижение этих показателей (IL-10 - до 0,61 $\pm$ 0,11 пг/мл; IFN- $\gamma$  - до 8,36 $\pm$ 0,89 пг/мл) в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует о дисбалансе в иммунной системе больных ХДТ.

Таблица 1

Показатели функционально-метаболической активности фагоцитов у больных ХДТ до и после лечения

Исследуемые показатели	Лазерная тонзиллотомия (гр. А, n=15)			Лазерная тонзиллотомия + «Исмижен» (гр. В, n=16)			Контроль, n=17
	до лечения	после лечения	через 1-2 мес	до лечения	после лечения	через 1-2 мес	
	активность фагоцитов (M $\pm$ m)						
ФИ, %	32,9 $\pm$ 1,7***	46,9 $\pm$ 1,7***	62,8 $\pm$ 1,7***	33,2 $\pm$ 1,5***	55,6 $\pm$ 1,8***	73,7 $\pm$ 1,6***	76,2 $\pm$ 1,8
ПФ, у.е.	2,8 $\pm$ 0,11***	4,1 $\pm$ 0,13***	7,5 $\pm$ 0,21***	2,9 $\pm$ 0,12***	5,3 $\pm$ 0,18***	9,1 $\pm$ 0,34***	8,9 $\pm$ 0,26
Активность спонтанного НСТ-теста, %	8,7 $\pm$ 1,3***	24,6 $\pm$ 1,2***	26,1 $\pm$ 1,3***	8,8 $\pm$ 1,3***	28,7 $\pm$ 1,4***	29,2 $\pm$ 1,1***	30,3 $\pm$ 1,3
Активность индуцированного НСТ-теста, %	10,8 $\pm$ 1,5***	33,7 $\pm$ 1,3***	40,2 $\pm$ 1,2***	11,1 $\pm$ 1,5***	36,2 $\pm$ 1,3*	49,9 $\pm$ 1,3***	50,4 $\pm$ 1,2

Примечание: \* – разница достоверна между показателями до и после лечения (p<0,05); \*\* – разница достоверна между показателями групп больных ХДТ, получавших различное лечение (p<0,05); \*\*\* – разница достоверна между показателями клинических групп и контролем (p<0,05)

Таблица 2

Показатели местного иммунитета у больных ХДТ в зависимости от проводимого лечения

Исследуемые показатели	Лазерная тонзиллотомия (гр. А, n=15)			Лазерная тонзиллотомия + «Исмижен» (гр. В, n=16)			Контроль, n=17
	до лечения	после лечения	через 1-2 мес	до лечения	после лечения	через 1-2 мес	
	показатели местного иммунитета (M $\pm$ m)						
Лизоцим, мкг/мл	0,052 $\pm$ 0,01***	0,073 $\pm$ 0,012**	0,093 $\pm$ 0,011***	0,053 $\pm$ 0,01***	0,094 $\pm$ 0,012***	0,123 $\pm$ 0,012***	0,126 $\pm$ 0,012
sIgA, мг/л	75,17 $\pm$ 2,56***	85,98 $\pm$ 2,66***	98,77 $\pm$ 3,56***	75,11 $\pm$ 2,74***	113,82 $\pm$ 2,84***	116,82 $\pm$ 2,84***	117,04 $\pm$ 2,33

Примечание:

\* – разница достоверна между показателями до и после лечения (p<0,01)

\*\* – разница достоверна между показателями групп больных ХДТ, получавших различное лечение (p<0,05)

\*\*\* – разница достоверна между показателями клинических групп и контролем (p<0,05)

Таблица 3

## Цитокиновый профиль больных ХДТ в зависимости от проводимого лечения

Изучаемые цитокины	Лазерная тонзиллотомия (гр. А, n=15)			Лазерная тонзиллотомия + «Исмижен» (гр. В, n=16)			Контроль, n=17	
	до лечения	после лечения	через 1-2 мес	до лечения	после лечения	через 1-2 мес		
	уровень цитокинов, пг/мл (M±m)							
Сыворотка	IL-1β	3,65±0,17***	3,51±0,11	1,83±0,12**	3,67±0,18***	3,44±0,23	1,32±0,14***	1,63±0,32
	IL-10	9,69±0,21***	9,69±0,23	5,67±0,11***	9,73±0,23***	9,66±0,12	5,27±0,18***	5,36±0,11
	IFN-γ	41,89±3,18***	36,89±3,21	27,99±1,78***	41,93±3,17***	38,86±3,24	20,92±1,11***	22,83±1,96
Слюна	IL-1β	4,89±0,2***	4,34±0,12	2,72±0,12***	4,87±0,21***	4,15±0,32	2,42±0,11***	2,27±0,57
	IL-10	0,61±0,11***	0,69±0,32	2,41±0,12***	0,62±0,11***	0,71±0,11	1,14±0,11***	1,32±0,21
	IFN-γ	8,33±0,88***	9,54±0,62	13,63±0,97***	8,39±0,89***	9,89±0,46	18,38±0,94***	18,19±1,14

Примечание:

\* – разница достоверна между показателями до и после лечения ( $p<0,01$ );

\*\* – разница достоверна между показателями групп больных ХДТ, получавшим различное лечение ( $p<0,05$ );

\*\*\* – разница достоверна между показателями клинических групп и контролем ( $p<0,05$ ).

Непосредственно после курса лечения во всех биологических жидкостях у пациентов уровни цитокинов изменялись незначительно. Но уже через 1-2 мес после лечения в сыворотке крови у больных обеих групп уровни IL-1β, IL-10 и IFN-γ были достоверно ( $p<0,05$ ) ниже аналогичных показателей у них до лечения. Что касается показателей местного иммунитета, то в слюне у больных группы А уровень цитокинов достоверно ( $p<0,05$ ) изменялся как по сравнению с исходными данными, так и по сравнению с результатами, полученными сразу после лечения: количество провоспалительного цитокина IL-1β снижалось, количество противовоспалительного IL-10 и интерферона IFN-γ повышалось. Однако уровни цитокинов в слюне у пациентов группы А все равно достоверно ( $p<0,05$ ) отличались от показателей контрольной группы, тогда как в группе В уровни всех исследуемых цитокинов выходили на показатели контроля. Это свидетельствует о большей степени восстановления реактивности организма у больных группы В.

### Выводы

1. Оценка состояния клеточного иммунитета у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом до лечения выявила достоверное снижение функционально-метаболической активности фагоцитов, снижение в слюне уровня лизоцима и sIgA, повышение уровня провоспалительного цитокина IL-1β как в сыворотке крови, так и в слюне относительно показателей у здоровых лиц.

2. Через 1-2 мес после лечения в группе больных, получавших препарат «Исмижен», изученные показатели функциональной активности фагоцитов, неспецифической резистентности и уровни цитокинов выходили на их значения у практически здоровых лиц.

3. Полученные результаты изучения динамики иммунологических тестов у больных ХДТ позволяют рекомендовать для практического здравоохранения использование механического бактериального лизата «Исмижен» в комплексе с хирургическим вмешательством на миндалинах (лазерной тонзиллотомией).

1. Азнабаева Л. Ф. Иммунологические аспекты воспаления верхних дыхательных путей / Л. Ф. Азнабаева // Вестн. оториноларингологии. – 2012. – № 6. – С. 23-26.
  2. Арефьева Н. А. Особенности иммуотропной терапии при воспалении верхних дыхательных путей: результаты 30-летних исследований / Н. А. Арефьева, Л. Ф. Азнабаева // Вестн. оториноларингологии. – 2012. – № 6. – С. 30-32.
  3. Дегенова Д. А. Использование диодного лазера для тонзиллотомии / Д. А. Дегенова // Рос. оториноларингология. – 2004. – № 1 (8). – С. 38-39.
  4. Журавлев А. С. Микробиоценоз небных миндалин у больных с различными формами хронического тонзиллита / А. С. Журавлев, Ханс Мани, Е. В. Демина // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2014 – № 1. – С. 58-62.
  5. Журавлев А. С. Особенности противомикробных эффектов различных способов лечения больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом / А. С. Журавлев, Ханс Мани, Е. В. Демина // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 1 (62). – С. 99-104.
  6. Журавлев А. С. Состояние антиоксидантной системы организма с хроническим тонзиллитом до и после лечения с использованием полупроводникового высокоэнергетического лазера / А. С. Журавлев, Ханс Мани // Оториноларингология. Восточная Европа. – Беларусь, 2014. – № 1(14). – С. 90-96.
  7. Заболотний Д. І. Гіпертрофія лімфаденоїдної тканини глотки / Д. І. Заболотний, [та співавт.] – К.: Логос, 2009. – 175 с.
  8. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова, В. М. Земсков. К.: Здоров'я. - 1995. – 211 с. ISBN 5-311-00854-7.
  9. Инструкция к применению ИСМИЖЕНА/ISMIGEN/ Иммуномодулятор для лечения и профилактики респираторных инфекций / Утв. Приказом МОЗ Украины от 05.10.2011 г. № 647.
  10. Лучихин Л. А. Иммунокоррекция в комплексном лечении воспалительных заболеваний глотки / Л. А. Лучихин // Вестн. оториноларингологии. – 2012. – № 5. – С. 48-51.
  11. Мельников О. Ф. Хронический тонзиллит Клинико-иммунологические подходы диагностики и лечения / О. Ф. Мельников // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2005. – № 1. – <http://www.health-ua.org/archives/immuno/10.html>.
  12. Применение иммуномодуляторов респираторной полиоксидоний в профилактике обострений хронического тонзиллита и хронического аденоидита у детей / Е. А. Куликова, Е. Г. Колиушко, Д. Т. Древаль, А. Н. Савво // Международный мед. журн. – 2011. – № 3. – С. 60-64.
  13. Cazzola M. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis / Cazzola M., Anapurapu S. // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 25(1). – P. 62-68.
  14. Rossi S. Efficacy and safety of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of acute lower respiratory tract infections. A randomised, open, controlled clinical trial / S. Rossi, R. Tazza // Arzneimittel-Forschung Drug Research. – 2004. – Vol. 54 (1). – P. 50-56.
  15. Szkaradkiewicz A. Cytokine response in patients with chronic infections caused by Staphylococcus aureus strains and diversification of their Agr system classes / A. Szkaradkiewicz, T. M. Karpiński & A. Zeidler et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – V. 31. – P. 2809-2815.
  16. Taylor A. L. Induction of contact-dependent CD8+ regulatory T cells through stimulation with staphylococcal and streptococcal superantigens / A. L. Taylor, E. L. A. Cross, M. J. Llewelyn // Immunology. – 2011. – V. 135. – P. 158-167.
  17. Wolf J. L. The Membranous Epithelial (M) Cell and the Mucosal Immune System / J. L. Wolf, W. A. Bye // Annual Review of Medicine. – 1984. – Vol. 35. – P. 95-112.
1. Aznabaeva LF. Immunological aspects of the upper respiratory inflammation. Vestn. otorinolaringologii. 2012;(6):23-6. Russian.
  2. Arefeva NA, Aznabaeva LF. Immunotropic therapy for inflammation of the upper respiratory tract: results of 30 years of research. Vestn. otorinolaringologii. 2012;(6):30-2. Russian.
  3. Degenova DA. Diode laser in tonsillotomy. Ros. otorinolaringologija. 2004; 8(1):38-9. Russian.
  4. Zhuravlev AS, Hans Mani, Demina EV. The microbiocenosis of the Palatine tonsils in patients with various forms of chronic tonsillitis. Zhurn. vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2014;(1):58-62. Russian.
  5. Zhuravlev AS, Hans Mani, Demina EV. Antimicrobial effects of various methods of treatment of patients with chronic decompensated tonsillitis. Eksperimental'na i klinichna medicina. 2014;62(1):99-104. Russian.
  6. Zhuravlev AS, Hans Mani. The antioxidant system of the organism with chronic tonsillitis before and after treatment using semiconductor high-energy laser. Otorinolaringologija. Vostochnaja Evropa. 2014;14(1):90-6. Russian.
  7. Zabolotnij DI. Hypertrophy of the pharynx lymphadenoid tissue. Kiev: Logos; 2009. Ukrainian.
  8. Perederij VG, Zemskov AM, Bychkova NG, Zemskov VM. The immune status, the principles of assessment and correction of immune disorders. Kiev: Zdorov'ja; 1995. Russian.

9. ISMIZHENA/ISMIGEN Instruction for medical use. Prikaz MOZ Ukrainy ot 05.10.2011 g. № 647. Ukrainian.
10. Luchihin LA. Immunotherapy in the treatment of inflammatory diseases of the pharynx. Vestn. otorinolaringologii. 2012;(5):48-51. Russian.
11. Mel'nikov OF. Chronic tonsillitis. Clinical and immunological approaches to the diagnosis and treatment. Klinicheskaja immunologija. Allergologija. Infektologija. 2005;(1):31-3. Russian.
12. Kulikova EA., Koliushko EG., Dreval' DT., Savvo AN. The use of immunomodulators respibron and polyoxidonium in the prevention of exacerbations of chronic tonsillitis and chronic adenoiditis in children. Mezhdunarodnyj med. zhurn. 2011;(3):60-4. Russian.
13. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther. 2012 Feb;25(1):62-8.
14. Rossi S, Tazza R. Efficacy and safety of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of acute lower respiratory tract infections. A randomised, open, controlled clinical trial. Arzneimittelforschung. 2004;54(1):50-6.
15. Szkaradkiewicz A, Karpiński TM, Zeidler A, Szkaradkiewicz AK, Masiuk H, Giedrys-Kalemba S. Cytokine response in patients with chronic infections caused by Staphylococcus aureus strains and diversification of their Agr system classes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Oct;31(10):2809-15.
16. Taylor AL, Cross EL, Llewelyn MJ. Induction of contact-dependent CD8(+)regulatory T cells through stimulation with staphylococcal and streptococcal superantigens. Immunology. 2012 Feb;135(2):158-67.
17. Wolf JL, Bye WA. The membranous epithelial (M) cell and the mucosal immune system. Annu Rev Med. 1984;35:95-112. Review.

Поступила в редакцію 18.07.14.

© А. С. Журавлев, Ханс Мани, Е. В. Демина, 2014

## ІСМІЖЕН У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ДЕКОМПЕНСОВАНИЙ ТОНЗИЛІТ

*Журавльов А.С., Мані Ханс, Дьоміна Є.В. (Харків)*

*Резюме*

**Матеріали та методи.** Досліджена ефективність різних схем лікування 31 хворого на хронічний декомпенсований тонзиліт (ХДТ) шляхом порівняльної оцінки їх імунологічних тестів в динаміці. Оцінка стану фагоцитарної ланки імунітету у пацієнтів з ХДТ до лікування виявила достовірне зниження у них функціонально-метаболічної активності фагоцитів, а також рівнів лізоциму та sIgA в слині і підвищення рівня прозапального цитокіну ІЛ-1β відносно показників у здорових осіб. Визначено дисбаланс між рівнями ІЛ-10 і ІFN-γ у сироватці крові та в слині хворих на ХДТ.

**Результати.** В усіх пацієнтів була виконана лазерна тонзилотомія (органозберігаючий метод лікування мигдаликів у хворих на ХДТ). Хворим однієї з груп у комплексне лікування було призначено імуностимулятор «Ісміжен». Виявлено, що після проведеного лікування показники функціонально-метаболічної активності фагоцитів, неспецифічної резистентності (рівні лізоциму та sIgA в біологічних рідинах) виходили на рівень показників у практично здорових осіб тільки у пацієнтів, які отримували після основного лікування імунокоригуючий препарат «Ісміжен». Безпосередньо після курсу терапії у хворих обох груп рівні цитокінів в біологічних рідинах мали незначні зміни і лише через 1-2 міс після лікування вони виявились достовірно нижчими, ніж до лікування. Найбільш значні позитивні зміни були досягнуті у обстежуваних, які отримували після основного лікування препарат «Ісміжен». Показники цитокінів у них в досліджених біологічних рідинах виходили на їх рівні у практично здорових осіб.

Порівняльна оцінка імунологічного статусу обох груп хворих на хронічний декомпенсований тонзиліт показала доцільність включення в комплексне їх лікування препарату «Ісміжен».

**Ключові слова:** хронічний декомпенсований тонзиліт, комплексне лікування, «Ісміжен», лазер, піднебінні мигдалики, імунітет.

## ISMIGEN IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC DECOMPENSATED TONSILLITIS

*Zhuravlev A.S., Manee Hans, Dyomina Ye.V. (Kharkiv)*

### *S u m m a r y*

*Kharkiv National Medical University  
e-mail: zhuravlev\_as@yahoo.com*

**Materials and methods.** It was studied the effectiveness of different treatment regimens in 31 patients with chronic decompensated tonsillitis (CDT) by comparative evaluation of their immunological tests in the dynamics. Assessment of phagocytic link of immunity in patients with CDT before treatment revealed a significant decrease of functional-metabolic activity of phagocytes. It was established in patients with CDT before treatment there was a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the level of lysozyme in saliva ( $0,053 \pm 0,01$   $\mu\text{g/ml}$ ) and the level of sIgA ( $75,14 \pm 2,54$   $\text{mg/l}$ ) compared with those of healthy individuals and also it was revealed an elevation of the level of proinflammatory cytokine IL-1 $\beta$  relative to healthy individuals. It was determined an imbalance between the levels of IL-10 and INF- $\gamma$  in the serum and saliva of patients with CDT.

**Results and discussion.** All patients underwent laser tonsillotomy (organ-sparing method of treatment of tonsils in patients with CDT). One group of patients with CDT in the complex treatment was introduced the immunostimulant Ismigen, which is composed of 13 bacteria bacterial lysates obtained by mechanical lysis, which has certain advantages over other immunomodulators which are composed of chemical lysates.

It was found that one month after the treatment, indicators of functional-metabolic activity of phagocytes, nonspecific resistance (lysozyme and sIgA levels in biological fluids), cytokine profiles reached to the level of indicators of healthy individuals only in those patients that received after primary treatment the immunocorrecting drug Ismigen. Immediately after treatment in patients of all groups, the level of cytokines in all biological fluids changed slightly and only after 1-2 months of treatment in the serum of patients of both groups the levels of IL-1 $\beta$ , IL-10 and INF- $\gamma$  were significantly ( $p < 0,05$ ) lower than those studied before treatment.

The most positive results were achieved in patients that were treated after primary treatment with the drug Ismigen in which cytokine levels in all those investigated biological fluids reached to the level of indicators of healthy individuals.

Thus, a comparative assessment of the immunological status of the group of patients with chronic decompensated tonsillitis showed the advisability of including in the complex treatment of patients the drug Ismigen.

**Keywords:** chronic decompensated tonsillitis, complex treatment, Ismigen, laser, palatine tonsils, immunity