

Ю.В. ГАВРИЛЕНКО, А.А. ЛАЙКО, О.Ф. МЕЛЬНИКОВ

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ФАРИНГІТУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

*Каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії
(зав. – проф. А.Л. Косаковський), Нац. мед. академії післядиплом. освіти
ім. П.Л. Шупика (ректор – акад. НАМН України, проф. Ю.В. Вороненко);
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

Особливістю перебігу гострої респіраторно-вірусної інфекції (ГРВІ) у дитячому віці є те, що в кожному 10-му випадку ГРВІ виникають ускладнення, які формують осередки хронічного запалення лімфоepітelialьних структур глотки [4]. Проблема лікування даної патології є особливо актуальною у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД-1). Насамперед це пов'язано з більш тяжким перебігом ЦД-1 на тлі частих загострень хронічних захворювань лімфоepітelialьних структур глотки (ХЗЛСГ), які призводять до підвищення рівню глюкози у пацієнтів та суттєво погіршують якість життя хворих.

Проведені нами та опубліковані дані клінічного дослідження у дітей, хворих на ЦД-1, виявили широку поширеність хронічних захворювань лімфоepітelialьних структур глотки, серед яких превалювали хронічний тонзиліт, фарингіт, аденоїдит [1], а також характерні зміни стану місцевого імунітету у даної категорії пацієнтів в залежності від клінічної стадії [5].

До теперішнього часу для лікування запальних захворювань верхніх дихальних шляхів запропоновано цілий ряд препаратів різного походження – від фітопрепаратів до синтетичних. Як правило, в їх складі основною початковою дією є антисептичний засіб, а як допоміжні засоби застосовуються імуномодулятори, антиоксиданти і місцеві анестетики. Багато аспектів антимікробної дії препаратів досліджено досить детально,

однак імунологічна оцінка їх впливу, особливо на механізми місцевого імунітету, практично не досліджувалась.

Мета – оцінка клініко-імунологічної та мікробіологічної ефективності застосування препаратів «Хепілор» і «Лізак» при загостренні хронічного фарингіту (ЗХФ) у дітей, хворих на ЦД-1.

Матеріал і методи досліджень

Клінічні дослідження були проведені на базі кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НМАПО імені П.Л. Шупика та ендокринологічного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», імунологічні дослідження – в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України».

Протягом 2015-2016 рр. було обстежено 30 дітей з загостренням хронічного фарингіту, хворих на ЦД-1, віком від 9 до 15 років, які були розподілені на 2 групи: основну (О) – 20 дітей і контрольну (К) – 10. Пацієнти основної групи лікувались місцево препаратами «Хепілор» і «Лізак», контрольної – оральними антисептиками на основі сульфаніламідів. Препаратом «Хепілор» зрошували задню стінку глотки 3 рази на день на протязі 5 днів, «Лізак» у формі таблеток для розсмоктування пацієнти приймали 3 рази на день на протязі 7 днів. Сульфаніламідними антисептиками зрошували задню стінку глотки 3 рази на день на протязі 5 днів.

Критерії включення пацієнтів до дослідження: діти обох статей, вік – від 9 до 15 років, легкий або середній ступінь ЗХФ, згода пацієнта на участь у дослідженні і виконувати його вимоги.

Середня тривалість загострення хронічного фарингіту у дітей основної та контрольної груп представлена в табл. 1.

Ефективність проведеної терапії оцінювалась за зменшенням вираженості клі-

нічних проявів захворювання, а також за динамікою змін результатів бактеріологічного та імунологічного досліджень. Переносимість препарату оцінювалась на підставі суб'єктивних відчуттів, про які повідомляв пацієнт, а також об'єктивних даних, отриманих дослідником в процесі лікування. Враховувалася динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення і характер побічних реакцій.

Таблиця 1

Групи	Вік, роки	Тривалість, дні
Основна (n=20)	9-15	4,8 ± 0,15
Контрольна (n=10)	9-15	5,1 ± 0,12

Дослідження включало такі етапи: скринінг (період набору пацієнтів) та період лікування (7 днів). Були використані клінічні та лабораторні методи: об'єктивне обстеження, аналіз фарингоскопічної картини та суб'єктивних скарг пацієнта; мікробіологічне дослідження матеріалу з задньої стінки глотки; імунологічне дослідження ротоглоткового секрету.

Мікробіологічні дослідження

Досліджуваний матеріал – мазки, взяті стерильними ватними тампонами з задньої стінки глотки, засівалися в основному на живильне середовище – 5% кров'яний агар, а також на додаткові поживні середовища: жовтково-сольовий агар, Ендо і агар Сабуро. Посіви поміщали в термостат при t 37°C для подальшого культивування, середовища з бактеріальними посівами переглядали після 18-24-годинної інкубації, середовище Сабуро – після 48-72-годинної інкубації. Для оцінки кількості висіяних мікроорганізмів користувалися стандартними критеріями: I ступінь – 1·10 – поодинокі колонії, II ст. – 2,5·10 колонієутворюючих одиниць (КУО), III ст. – 5·10 КУО (помірний ріст), IV ст. – суцільний ріст. I-II ст. – носії інфекції, III-IV ст. – етіологічна роль даного мікроба. Мікроорганізми ідентифікували за біохімічними властивостями до рівня роду або виду згідно міжнародного визначника Берджі.

Імунологічні дослідження були проведені відповідно до нових концепцій про

роль показників місцевого імунітету в секретах організму, зокрема імуноглобулінів та цитокінів, в оцінюванні системи імунітету в цілому [2, 7]. Дослідженню піддавали ротоглотковий секрет (РГС), який було отримано без стимуляції, натщесерце зранку в один і той же час (о 8⁰⁰). В рідкій фазі ротоглоткового секрету, отриманої після центрифугування при 150 g 10 хв, охолодженого до 8°C, визначали концентрацію секреторного імуноглобуліну А (секреторну і мономерну форми) методом радіальної імунодифузії в гелі (реактиви Інституту імунології, Москва, РФ); рівень α-інтерферону імуноферментним методом (Вектор-Бест, РФ); концентрацію інтерлейкіну 1β імуноферментним методом (ТОВ «Протеїновий контур», СПб, РФ). Статистична обробка проведена з використанням методу кутового перетворення за Фішером і непараметричного критерію «U» (Вілкоксона-Манна-Уїтні).

Результати досліджень

У переважної більшості обстежених хворих на ЦД-1 із ЗХФ при об'єктивному дослідженні в 1-й день лікування спостерігалися такі симптоми, як гіперемія і сухість слизової оболонки задньої стінки глотки. Дані клінічної картини до початку лікування представлені на рис. 1.

За результатами клінічного спостереження в основній групі пацієнтів вираженість гіперемії слизової оболонки стійко

зменшувалася або практично була відсутня на 3-4-у добу від початку лікування. Як видно з діаграми, сухість слизової оболонки задньої стінки глотки різного ступеня вираженості спостерігалася у більшості хворих перед початком курсу терапії, але на 3-4-у добу на тлі прийому препаратів у хворих основної групи цей показник був слабо вираженим. В цілому, при оцінці клінічної ефективності локальної терапії 16 пацієнтів із 20 основної групи відзначили добру переносимість терапії і значне поліпшення вже на 3-ю добу.

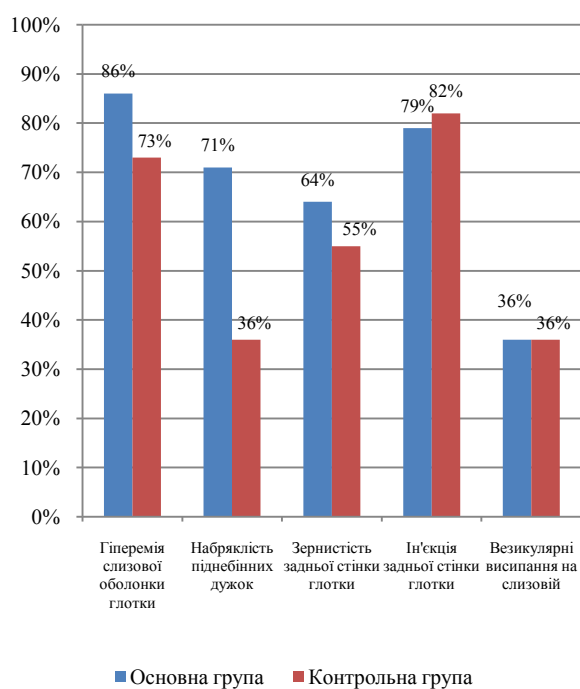


Рис. 1. Порівняльна характеристика клінічних симптомів у дітей основної та контрольної груп.

Мікробіологічні дослідження мазків зі слизової оболонки задньої стінки глотки показали, що у дітей, хворих на ЦД-1 із ЗХФ, висівалися мікроорганізми сімейства *Streptococcaceae* (*S. viridans* – 13 штамів I і II ст.), грамнегативні коки роду *Neisseria* (10 штамів), грампозитивні коки сімейства *Micrococcaceae* (*S. aureus* – 21 штамп III-IV ст. і *S. epidermidis* – 2 штами I і II ст.), *Klebsiella pneumoniae* – 9 штамів I і II ст. У 5 пацієнтів були висіяні гриби роду *Candida* I і II ст. Достовірних відмінностей по мікробіологічному дослідженню в основній і кон-

трольній групах не відзначалося. Після проведеного лікування у дітей, хворих на ЦД-1 із ЗХФ, кількість КУО *S. aureus* в основній групі пацієнтів знизилася на 65%, а в контрольній – на 32% ($p < 0,01$). Кількість *Neisseria spp.* істотно не зменшилася, залишилась на тому ж рівні в обох групах з незначною тенденцією до збільшення кількості штамів. Гриби роду *Candida* елімінувались зі слизових оболонок незалежно від видової приналежності тільки у пацієнтів основної групи.

При імунологічному дослідженні ротоглоткового секрету пацієнтів було встановлено, що в основній групі дітей, хворих на ЦД-1 із ЗХФ, після лікування достовірно підвищується рівень секреторного IgA (sIgA) в РГС, тоді як у контрольній групі рівень цього білка практично не змінювався (рис. 2).

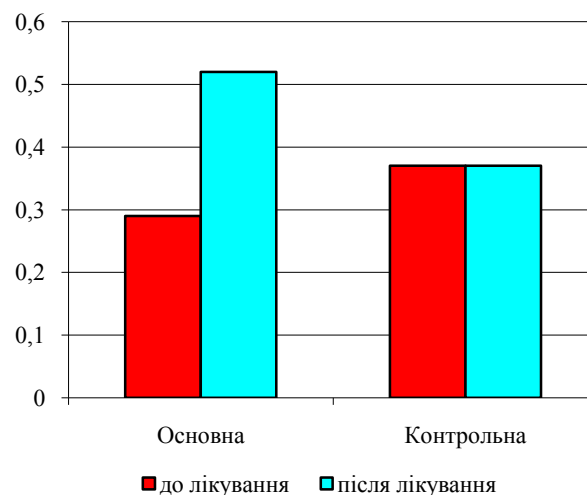


Рис. 2. Вміст sIgA (г/л) в РГС пацієнтів різних клінічних груп.

Позитивна динаміка була відзначена при визначенні мономерної форми IgA (рис. 3.), яка менш ефективна щодо зв'язування інфектів і їх антигенів [3, 8].

Таким чином, можна вважати, що застосування препаратів «Лізак» і «Хепілор» сприяє зниженню мікробного навантаження на слизову оболонку верхніх дихальних шляхів і, відповідно, до зменшення продукції мікробних гідролаз, здатних руйнувати димерну структуру sIgA і переводити її в мономерні форми цього імуноглобуліну.

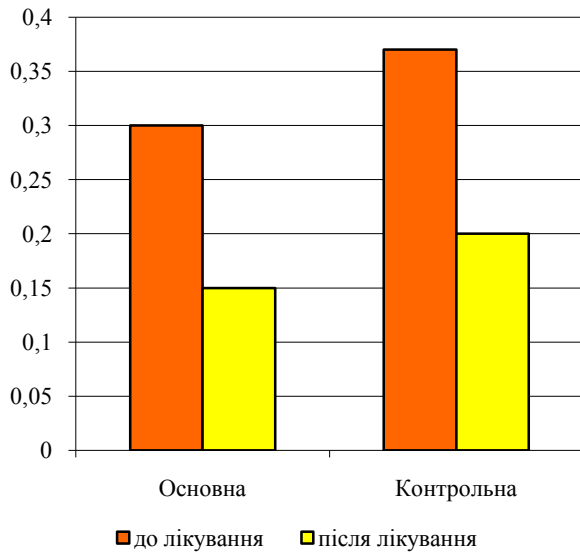


Рис. 3. Вміст мономерної форми IgA (г/л) у РГС хворих основної і контрольної груп до і після лікування.

На рис. 4 та 5 представлені дані по визначенню рівнів противірусного фактору α -інтерферону (α -INF) та прозапального цитокіну інтерлейкіну-1 β (IL-1 β).

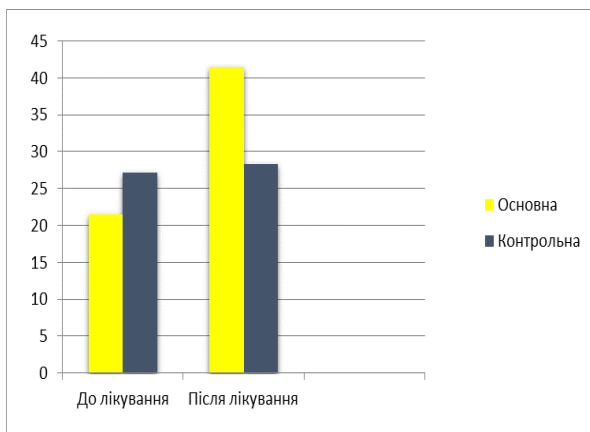


Рис. 4. Вміст α -INF (пг/мл) у РГС пацієнтів різних клінічних груп.

Враховуючи отримані результати, застосування двох антисептиків у дітей, хворих на ЦД-1 із ЗХФ основної групи супроводжувалося підвищенням концентрації α -INF ($p < 0,05$) в РГС у порівнянні з початковим рівнем, тоді як в контрольній групі такого підвищення не відмічалось.

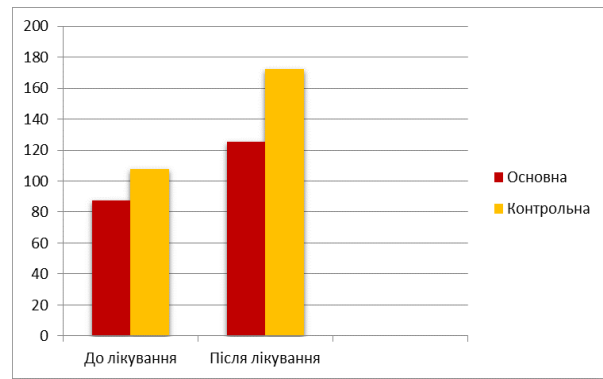


Рис. 5. Вміст IL-1 β (пг/мл) у РГС пацієнтів різних клінічних груп.

Що стосується рівня IL-1 β , то достовірна тенденція до його підвищення відзначена в обох групах ($0,05 < p < 0,1$), що може свідчити про включення імунних механізмів по Th-1 типу, тобто посилення утворення антитіл проти антигенів, що викликали запальний процес, із залученням лімфоепітеліальних структур глотки. Отримані дані узгоджуються з даними інших авторів про ефективне використання препарату «Лізак» у комплексному лікуванні запальних захворювань верхніх дихальних шляхів [6, 9].

Висновки

Таким чином, отримані нами дані свідчать про позитивний вплив застосування препаратів «Лізак» і «Хепілор» у дітей, хворих на ЦД-1 із ЗХФ, і стан імунних механізмів захисту. Проведені результати мікробіологічного дослідження показали зниження кількості КУО *S. aureus* в основній групі пацієнтів на 65%, а у контрольній – на 32% ($p < 0,01$) та елімінацію грибів роду *Candida* зі слизової оболонки задньої стінки глотки тільки в основній групі. Комплексне лікування дітей, хворих на ЦД-1 із ЗХФ, при використанні препаратів «Хепілор» і «Лізак» є більш ефективним у плані стимуляції продукції sIgA, ніж при застосуванні сульфаніламідних антисептиків. Запропонована комбінація препаратів у пацієнтів основної групи суттєво стимулювала в порівнянні з аналогічним визначенням у групі контролю продукцію α -INF, але суттєво не впливала, як і в контрольній групі, на підвищений вміст проза-

пального цитокина ІІ-1β. Проведене клініко-імунологічне дослідження впливу препаратів «Лізак» і «Хепілор» при лікуванні

ЗХФ у дітей, хворих на ЦД-1, показало добру переносимість і високу клінічну ефективність препаратів.

Література

1. Гавриленко Ю.В. Особенности поражения ЛОР-органов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Ю.В. Гавриленко // «Современная педиатрия» – 2015. – № 7(71). – С. 62-65.
2. Демьянов А.В. Діагностична цінність досліджень рівня цитокінів в клінічній практиці / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.Г. Сімбірцев // Цитокіни і запалення. – 2003. – № 3. – С.20-28.
3. Дранник Г.М. Імунна система слизових. Фізіологічна мікрофлора і пробіотики / Г.М. Дранник, А.І. Курченко, А.Г. Драннік. – Київ.: Поліграф-Плюс, 2009. – 140 с.
4. Лайко А.А. Дитяча оториноларингологія / А.А. Лайко, А.Л. Косаковський, Д.Д. Заболотна та ін. // — К.: Логос, 2013. – 575 с.
5. Лайко А.А. Стан місцевого імунітету у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу / А.А. Лайко, Ю.В. Гавриленко, О.Ф. Мельников // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2015. – № 1. – С. 54-58.
6. Мельников О.Ф. Оцінка стану місцевого імунітету в ротоглотці у дітей з хронічним тонзилітом і гострим фарингітом при терапії з використанням препарату Лізак / О.Ф. Мельников, Ю.В. Марушко, М.Д. Тимченко, М.Г. Добриді // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. – 2013. – №3с. – С.180-181.
7. Методичні рекомендації. – Дослідження ротоглоткового секрету у хворих на хронічні запальні та алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів. (Д.Д. Заболотний, О.Ф. Мельников, С.В. Тимченко., Д.Д. Заболотна). – Київ, 2008. – 28 с.
8. Суворовцев В.И. Бактериальные IgA протеазы: получение, свойства и перспективы использования / В.И. Суворовцев, Т.В. Федоров, В.В. Гусев // Вестн. РАМН. – 2001. – №12. – С.39-42.
9. Marushko Yu., Melnikov O., Movchan O., Lysovets O. Content of antimicrobial peptides in oropharyngeal secretions of children suffering from acute respiratory diseases // X Anniversary Ukrainian-Polish-Belorussian Conference "Physiology and Pathology of Respiration: Advances in basic research and clinical applications". – Kiev. – 2013 V.59. – №4. – P.22.

References

1. Gavrylenko Iu Features of upper respiratory tract lesions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Sovremennaya pediatria*. 2015; 7(17):62-65. Ukrainian
2. Demyanov AV, Kotov AYu, Simbirtsev AG. Diagnostic value of cytokine studies in clinical practice. *Cytokines and inflammation*. 2003; (3): 20-28. Russian
3. Drannyk GM, Kurchenko AI, Drannyk AG. Mucosal immune system. The physiological microflora and probiotics. Kyiv. 2009.140p. Ukrainian
4. Laiko AA, Kosakovskiy AL, Zabolotnaya DD et al. *Pediatric Otorhinolaryngology*. Kyiv: Logos; 2013. 575 p. Ukrainian
5. Laiko AA, Gavrylenko IuV, Melnikov OF. State of local immunity in children with type 1 diabetes / A.A. *Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob*. 2015; (1):54-58. Ukrainian
6. Melnikov OF, Marushko YuV, Tymchenko MD, Dobrydy MG. Assessment of local oropharynx immunity in children with chronic tonsillitis and acute pharyngitis the treatment with the drug Lizak. *Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob*. 2015; (3-с):180-181. Ukrainian
7. Zabolotnyj DI, Melnikov OF, Tymchenko SV, Zabolotna DD. Analysis of pharyngeal secretions in patients with chronic inflammatory and allergic diseases of the upper respiratory tract. Kyiv. 2008.28p. Ukrainian
8. Suvorovtsev VI, Fedorov TV, Gusev VV. Bacterial IgA protease: obtaining, properties and prospects. *Vesnik RAMN*. 2001; (12). 39-42. Russian
9. Marushko Yu., Melnikov O., Movchan O., Lysovets O. Content of antimicrobial peptides in oropharyngeal secretions of children suffering from acute respiratory diseases. Kiev. 2013; V.59 (4): 22. Ukrainian

Надійшла до редакції 04.08.16

© Ю.В. Гавриленко, А.А. Лайко, О.Ф. Мельников, 2016

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Гавриленко Ю.В., Лайко А.А., Мельников О.Ф. (Киев)

А н н о т а ц и я

Актуальность. Опубликованные нами ранее данные клинического исследования детей с сахарным диабетом 1 типа (СД-1) обнаружили высокую распространенность хронических заболеваний лимфоэпителиальных структур глотки, среди которых преобладают хронический тонзиллит, фарингит, аденоидит, а также характерные изменения состояния местного иммунитета у данной категории пациентов. Необходимым для лечения таких больных является использование безопасных и эффективных препаратов с доказанной клинико-иммунологической оценкой их влияния, особенно на механизмы местного иммунитета.

Цель – оценить клинико-иммунологическую эффективность применения препаратов Хепилор и Лизак при обострении хронического фарингита (ОХФ) у детей с СД-1.

Материал и методы исследования. В течении 2015-2016 годов обследовано 30 детей с СД-1 и ОХФ возрастом 9-15 лет. Основная группа детей (n - 20) принимала препараты Хепилор и Лизак, контрольная (n-10) - оральными антисептиками на основе сульфаниламидов. Проведены клинические и лабораторные методы диагностики с учетом микробиологического исследования материала с задней стенки глотки и иммунологического исследования ротоглоточного секрета (РГС).

Результаты и обсуждение. При микробиологическом исследовании мазков количество колониеобразующих единиц штаммов *S.aureus* в основной группе пациентов снизилась на 65%, а в контрольной - на 32%. Грибы рода *Candida* элиминировались со слизистых оболочек независимо от видовой принадлежности только в основной группе. При иммунологическом исследовании установлено, что в основной группе детей с СД-1 и ОХФ достоверно повышается уровень секреторного IgA в РГС, тогда как в контрольной группе уровень этого белка практически не менялся. Концентрация α -интерферона (α - INF) в РГС у детей основной группы была повышенной по сравнению с исходным уровнем, тогда как в контрольной группе такого повышения не отмечалось. В обеих группах отмечена достоверная тенденция к повышению интерлейкина-1 β , что может свидетельствовать об усилении образования антител против антигенов, которые вызвали воспалительный процесс, с привлечением лимфоэпителиальных структур глотки.

Выводы. Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии применения препаратов Лизак и Хепилор у детей с СД-1 и ОХФ, что подтверждается более быстрым регрессом клинических симптомов и снижением бактериальной обсемененности со стороны патогенных микроорганизмов и грибов. Проведенное комплексное лечение детей с СД-1 и ОХФ при применении двух препаратов по результатам исследования местного иммунитета является более эффективным в плане стимуляции продукции секреторного IgA, а также α - INF.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети, хронический фарингит, факторы иммунитета.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF CHRONIC PHARYNGITIS EXACERBATION TREATMENT IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

**Gavrylenko Iu.V., *Laiko A.A., **Melnikov O.F*

** Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education e-mail: yesyur@ukr.net*

***State institution «O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» e-mail: amtc@kndio.kiev.ua*

A n n o t a t i o n

Introduction. Data of clinical studies of children with type 1 diabetes (DM-1) published earlier have found a high prevalence of chronic diseases of throat lymphoepithelial structures, including prevalent chronic tonsillitis, pharyngitis, adenoiditis and characteristic changes in the state of local immunity in these patients. Necessary for these patients is the use of safe and effective drugs with proven clinical and immunological assessment of their impact, especially on the local immunity mechanisms.

Research aim – to evaluate clinical and immunological efficiency of drugs Hepilor and Lizak with exacerbations of chronic pharyngitis (ECP) in children with DM-1.

Materials and Methods. During the years 2015-2016 30 children with DM-1 with ECP aged 9-15 years have been examined. The main group of children (n-20) took drugs Hepilor and Lizak, control (n-20) – oral anti-septics based on sulfonamides. Clinical and laboratory diagnostic techniques were conducted taking into consider-

ation microbiological research material from the back wall of the pharynx and immunological research of oropharyngeal secretion (OPS).

Results. In microbiological examination of smears number of colony forming units of strains of *S. aureus* in the main group of patients decreased by 65%, and in control - 32%. Fungi of the genus *Candida* eliminated from mucous membranes regardless of plant species only in the main group. In the immunological study it was found that the main group of children with DM-1 with ECP showed significantly increased levels of secretory IgA in OPS, whereas in the control group the level of this protein practically unchanged. The concentrations of α -interferon (α -INF) in OPS in children of the main group increased compared to the original level, whereas in the control group such increase was't noted. In both groups, significant trend to increased interleukin-1 β was marked, which may indicate a strengthening of the formation of antibodies against antigens which caused an inflammatory process involving throat lymphoepithelial structures.

Conclusions Our data suggest a positive effect of drugs Lizak and Hepilor in children, patients with DM -1 and ECP, as evidenced by a more rapid regression of clinical symptoms and decrease of bacterial colonization by pathogens and fungi. Conducted complex treatment of children with DM -1 and ECP with the application of two drugs on the study of local immunity is more effective in terms of stimulating production of secretory IgA, and α -INF.

Keywords: type 1 diabetes, children, chronic pharyngitis, immunity factors.