

О.И. Пикуза, Д.И. Садыкова, Е.В. Генералова

Казанский государственный медицинский университет

## Новый подход к реабилитации подростков с рекуррентными респираторными инфекциями

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИТОПРЕПАРАТА «ТОНЗИЛГОН Н» В КОМПЛЕКСЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОДРОСТКОВ С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ОЦЕНИВАЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ РЕГИСТРАЦИИ КОЛОНИЗАЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПОЛОСТИ РТА. ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОПРЕПАРАТА ЭФФЕКТИВНО ВОССТАНАВЛИВАЕТ РЕЗЕРВЫ МУКОЗАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ, СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОРЗ). ПРЕПАРАТ ХОРОШО ПЕРЕНОСИТСЯ И МОЖЕТ БЫТЬ РЕКОМЕНДОВАН К ПРИМЕНЕНИЮ В КОМПЛЕКСЕ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ДАННОГО КОНТИНГЕНТА ПАЦИЕНТОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ПОДРОСТКИ, РЕКУРРЕНТНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ, РЕАБИЛИТАЦИЯ, ФИТОТЕРАПИЯ.

### Контактная информация:

Пикуза Ольга Ивановна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой пропедевтики  
детских болезней и факультетской  
педиатрии с курсом детских болезней  
лечебного факультета  
Казанского государственного  
медицинского университета  
Адрес: 420012, Казань,  
ул. Бутлерова, д. 49,  
тел. (843) 236-71-72  
Статья поступила 10.07.2007 г.,  
принята к печати 10.12.2007 г.

Актуальность проблемы охраны здоровья подростков возрастает с каждым годом. Именно в подростковом периоде наблюдается самый высокий рост общей заболеваемости практически по всем классам болезней. Результаты ежегодной диспансеризации детей в России указывают на то, что одно из ведущих мест в структуре заболеваемости по-прежнему занимает патология респираторного тракта [1–5]. Особую проблему представляет группа детей и подростков с повторными респираторными заболеваниями. Частые острые респираторные заболевания (ОРЗ) способствуют нарушению физического развития, формированию хронических очагов инфекции и хронической соматической патологии, срыву адаптивных механизмов, что приводит к значительному ухудшению качества жизни детей и сказывается на состоянии здоровья в последующем.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных данной проблеме, однозначного мнения о причинах и патогенезе, способствующих формированию повторных респираторных заболеваний не существует. Многие аспекты возникновения частых ОРЗ полностью пока не раскрыты, что затрудняет разработку эффективных мер профилактики и оздоровления подростков с рекуррентными респираторными инфекциями.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности фитопрепарата «Тонзилгон Н» в качестве средства реабилитации подростков с рекуррентными респираторными инфекциями.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 113 пациентов в возрасте от 13 до 18 лет с рекуррентными респираторными инфекциями в анамнезе. Частота ОРЗ варьировала от 6 до 10–12 раз на протяжении 12 мес, предшествовавших обследованию. В контрольную группу вошли 25 условно здоровых подростков, перенесших не более 2-х ОРЗ в течение последнего года. Для выделения указанных групп были использованы повозрастные критерии частоты заболеваемости ОРЗ, предложенные В.Ю. Альбицким и А.А. Барановым, а также Т.И. Келиной [6, 7]. Подростки с рекуррентными ОРЗ были разделены на 2 подгруппы: с частотой респираторной патологии от 6 до 8 раз в течение года (подгруппа А,  $n = 88$ ) и более 8 раз в год (подгруппа Б,  $n = 25$ ).

Все исследования проводили в период клинического благополучия, при отсутствии признаков острых и обострения хронических заболеваний. Для получения достоверных результатов из исследования были исключены подростки с воспалительными изменениями слизистой оболочки полости рта и зубов.

Наряду с тщательным клинико-лабораторным обследованием на базе детского отделения клиники медицинского университета у подростков с рекуррентными ОРЗ были изучены наиболее значимые показатели мукозальной защиты полости рта — индекс колонизации буккальных эпителиоцитов (ИКБЭ), уровень секреторного иммуноглобулина А (IgA) и лизоцима, а также интегральный показатель — антиадгезивная активность слюны (ААС). Данный методологический подход был выбран потому, что анализ данных литературы свидетельствует о незначительной амплитуде изменений показателей системного иммунитета у данного контингента пациентов. С учетом того, что процесс воспаления в респираторном тракте начинается с колонизации аэрогенными патогенами слизистых оболочек дыхательных путей, мы считали необходимым изучить, прежде всего, местные механизмы защиты. Один из них — колонизационная резистентность ротовой полости, от адаптационных резервов и мобилизационных возможностей которой в значительной степени зависит риск инициации респираторной инфекции. Более того, показатели колонизационной резистентности служат интегральным отражением общего здоровья и его нарушений, поскольку в соответствии с современными представлениями о механизмах функционирования иммунитета слизистых оболочек идет речь о единой стратегии реагирования организма на дестабилизацию гомеостаза, вызванную различными заболеваниями [8].

Использованы неинвазивные и малотравматичные методы, поскольку они все шире применяются в педиатрии и позволяют с высокой достоверностью и минимальным риском для пациента получить важную информацию о состоянии его здоровья.

Показатель ИКБЭ определяли по методу А.Н. Маянского и соавт. [9]. Клетки буккального эпителия, полученные путем соскоба со слизистой оболочки щеки стерильной ложечкой, взвешивали в изотоническом фосфатном буфере, трижды отмывали центрифугированием. Готовили мазки, которые после фиксации метанолом и окраски по Романовскому–Гимзе микроскопировали при 90-кратном увеличении с масляной иммерсией. Просматривали не менее 50 эпителиоцитов с подсчетом числа адгезированных стрептококков на каждом из них. Результаты выражали в баллах: 0 баллов — от 0 до 10 «оральных стрептококков» на одном буккальном эпителиоците,

1 балл — от 10 до 30, 2 балла — от 30 до 100, 3 балла — от 100 до 300, 4 балла — более 300. На основании полученных данных подсчитывали ИКБЭ по формуле:  $(0 \times n + 1 \times n + 2 \times n + 3 \times n + 4 \times n) / 50$ , где  $n$  — число эпителиальных клеток с разной (0–4) степенью колонизации. Содержание IgA в слюне определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини и выражали в мг/мл. Активность лизоцима определяли методом диффузии в агаре по В.Г. Дорофейчуку с использованием культуры *Micrococcus lysodecticus* и оценивали в процентах. Показатель ААС определяли по методу J. Ofek и E. Beacheу в модификации И.В. Маянской и соавт. [10]. Принцип методики состоит в оценке способности слюны большого предотвращать адгезию микробных клеток на буккальные эпителиоциты донора. В качестве микробных клеток использована культура *Candida albicans*, штамм № 4 из коллекции Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии. Одновременно ставили контрольную пробу (в образец к инкубационной смеси вместо слюны добавляли забуференный физиологический раствор). Показатель ААС рассчитывали по формуле:  $1 - N/n$ , где  $N$  — количество адгезированных бактерий в опыте,  $n$  — количество адгезированных бактерий в контрольном образце. Результаты выражали в условных единицах (усл. ед.).

Для обработки полученных данных использован пакет программ статистического анализа STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий количественных переменных, представленных в виде среднего значения и его стандартного отклонения, определяли с помощью  $t$ -теста Стьюдента для двух независимых выборок. Различия дискретных признаков, представленных в виде частоты события, оценивали с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$  [11, 12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комплекс оздоровления включал общепринятые мероприятия: оптимизацию двигательного режима, диетотерапию, лечебную физкультуру, массаж, витамины, фитотерапию, физиотерапию, бальнеотерапию. 45 подросткам основной группы наряду с традиционным комплексом оздоровления был назначен препарат «Тонзилгон Н» (Бионорика, Германия). Это комбинированный препарат растительного происхождения, в состав которого входят: корень алтея, цветы ромашки, трава хвоща и тысячелистника, одуванчик, листья ореха и кора дуба. Обоснованием к применению данного препарата в наших исследованиях служил широкий спектр его фармакологического действия. Фитопрепарат обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным эффектами. Он назначался по 1 драже 3 раза в день в течение 33 дней. Эффективность фитопрепарата в комплексном оздоровлении оценивали по клиническим параметрам, а также с помощью специальных методов исследования. Контрольные показатели, с которыми сравнивали эффективность фитопрепарата, получены у 25 больных, у которых применялся традиционный комплекс реабилитационных мероприятий в детском отделении санатория «Васильевский». В ходе катamnестического наблюдения (в течение 6 мес после завершения комплексной терапии) повторно оценивали показатели колонизационной резистентности полости рта и частоту респираторных инфекций. В целом анализ клинических данных показал, что у 50% подростков на фоне повторных эпизодов респираторных

заболеваний имелись отклонения в состоянии здоровья. Наиболее часто выявлялись признаки белково-энергетической недостаточности, полигиповитаминоза, нарушений состояния вегетативной нервной системы, функциональной патологии сердечно-сосудистой системы. У 15,8% подростков обнаружены малые аномалии развития сердца в виде пролапса митрального клапана и/или дополнительных ложных хорд, у 37,7% — малые аномалии развития желчного пузыря. При этом четко прослеживался параллелизм высокой кратности ОРЗ (более 8 раз в течение года) с исходным соматическим состоянием обследованного.

У подростков с рекуррентными ОРЗ индекс колонизации составил в среднем  $0,77 \pm 0,07$  балла (в контроле —  $1,54 \pm 0,26$  балла,  $p < 0,05$ ). Отметим, что в подгруппе Б отмечались минимальные значения ИКБЭ ( $0,57 \pm 0,09$  балла), которые статистически достоверно отличались не только от контрольных величин, но и от показателя в подгруппе А ( $0,83 \pm 0,08$  балла,  $p < 0,05$ ). При индивидуальном анализе данных установлено, что у 86,7% пациентов с рекуррентными ОРЗ показатель ИКБЭ не достигал нормативной величины ( $\geq 1,2$  балла). Кроме того, у подростков с пониженной резистентностью выявлено расширение видового разнообразия микробного «пейзажа» ротовой полости за счет стафилококков, диплококков, тетракокков и других микроорганизмов. Для прогностической оценки нами был использован индекс видового разнообразия, оцениваемый по формуле:

$$d = \frac{S}{\lg \text{ИКБЭ}}$$

где  $d$  — индекс видового разнообразия,  $S$  — количество видов в сообществе; показатель ИКБЭ дает представление об абсолютном содержании адгезированных «оральных стрептококков» на буккальных эпителиоцитах.

Выявлено, что в подгруппе Б этот индекс был наибольшим — 3,06 (в контроле — 1,75,  $p < 0,003$ ). Это отражает процессы истощения облигатной микрофлоры полости рта и создает предпосылки для адгезии условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Типичная картина буккальных эпителиоцитов у здоровых подростков и пациентов с рекуррентными ОРЗ представлена на рис. 1. Взаимосвязь частоты эпизодов респираторных инфекций со степенью обсемененности буккальных эпителиоцитов облигатной микрофлорой подтверждается результатами корреляционного анализа. Было выявлена отрицательная корреляция между частотой ОРЗ и значениями ИКБЭ ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,05$ ). Иными словами, чем менее интенсивной была колонизация буккальных эпителиоцитов «оральными стрептококками», тем чаще регистрировались повторные респираторные заболевания.

Наряду с ИКБЭ была изучена активность лизоцима слюны (см. таблицу). Было зарегистрировано существенное снижение данного показателя у подростков с рекуррентными ОРЗ: в контрольной группе —  $27,8 \pm 1,2\%$ , в подгруппе А —  $23,6 \pm 1,6\%$  ( $p < 0,02$ ), в подгруппе Б —  $22,9 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,02$ ). С учетом того, что лизоцим подавляет хемотаксис нейтрофилов, обладает свойствами протеолитического фермента и оказывает прямое бактериолитическое действие совместно с комплементом и sIgA, полученные данные можно расценивать как свидетельство неполной состоятельности местных механизмов защиты у пациентов с повторными респираторными инфекциями.

## Сила Вашего здоровья!

# Тонзилгон® Н

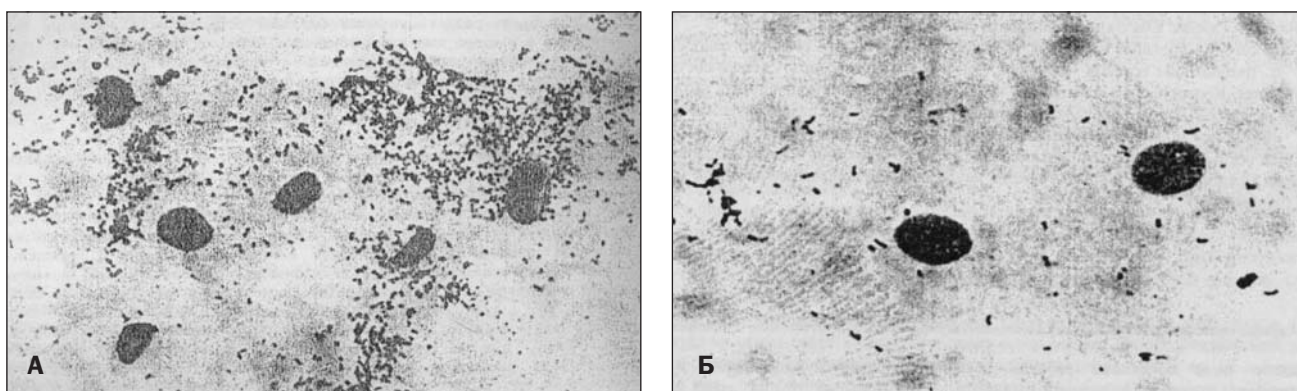


- Рекомендован при лечении острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей
- Устраняет боль и першение в горле, повышает иммунитет
- Применяется с первых дней жизни



Представительство  
 БИОНОРИКА АГ, Россия  
 Тел.: (495) 502-90-19  
 факс: (495) 734-12-00  
<http://www.bionorica.ru>  
 e-mail: [bionorica@co.ru](mailto:bionorica@co.ru)

**Рис. 1.** Варианты колонизации буккальных эпителиоцитов у здоровых подростков (а) и подростков с рекуррентными ОРЗ (б)



**Таблица.** Показатели состояния колонизационной резистентности у подростков с различной частотой ОРЗ

Группа обследованных	ИКБЭ, баллы	Активность лизоцима слюны, %	Концентрация sIgA в слюне, мг/мл	ААС, усл. ед.
Основная (1)	0,77 ± 0,07	23,2 ± 1,5	0,21 ± 0,02	0,36 ± 0,03
Подгруппа А (2)	0,83 ± 0,08	23,6 ± 1,6	0,21 ± 0,02	0,39 ± 0,03
Подгруппа Б (3)	0,57 ± 0,09	22,9 ± 1,4	0,20 ± 0,02	0,27 ± 0,05
Контрольная (4)	1,54 ± 0,26	27,8 ± 1,2	0,32 ± 0,02	0,69 ± 0,05
Значение <i>p</i>	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-4} < 0,05$	$p_{1-4} < 0,001$	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$

*Примечание:*

ИКБЭ — индекс колонизации буккальных эпителиоцитов; ААС — антиадгезивная активность слюны.

Выявленные особенности активности лизоцима согласуются с данными, полученными при изучении концентрации sIgA в слюне. Как видно из таблицы, у подростков с частотой респираторных инфекций, превышающей 8 раз в течение года (подгруппа Б), данный показатель был минимальным (0,20 ± 0,02 мг/мл) и достоверно отличался от контрольного (0,32 ± 0,02 мг/мл;  $p < 0,001$ ).

Изучение показателя ААС, интегрально отражающего эффекторную функцию секретов (в том числе sIgA и лизоцима) в системе местного иммунитета, позволило заключить, что у подростков с рекуррентными ОРЗ она существенно ослаблена — средние величины ААС регистрировались на уровне 0,36 ± 0,03 усл. ед., т.е. были значительно ниже, чем в контроле (0,69 ± 0,05 усл. ед.,  $p < 0,001$ ). Анализ данных, полученных у пациентов с числом эпизодов ОРЗ, превышающим 8 раз в год показал, что ААС у них была существенно ниже, чем в подгруппе А, — соответственно 0,27 ± 0,05 и 0,39 ± 0,03 усл. ед. ( $p < 0,05$ ) и одновременно существенно ниже контрольной ( $p < 0,001$ ; см. таблицу). И.В. Маянской и соавт. [10] выделено 3 условных уровня ААС: низкий — менее 0,5 усл. ед., средний — 0,5–0,7 усл. ед. и высокий — более 0,7 усл. ед. При анализе результатов исследования в соответствии с представленной градацией мы установили, что у 82,3% подростков с повторными ОРЗ уровень ААС можно расценить как низкий, тогда как в контроле — лишь у 4,8%. Высокие значения ААС, напротив, характерны для эпизодически болеющих подростков: практически у половины из них (47,6%) этот показатель был выше 0,7 усл. ед. В основной группе высокий уровень ААС зарегистрирован только в 0,9% случаев. Из полученных данных очевидно, что уровень ААС как важ-

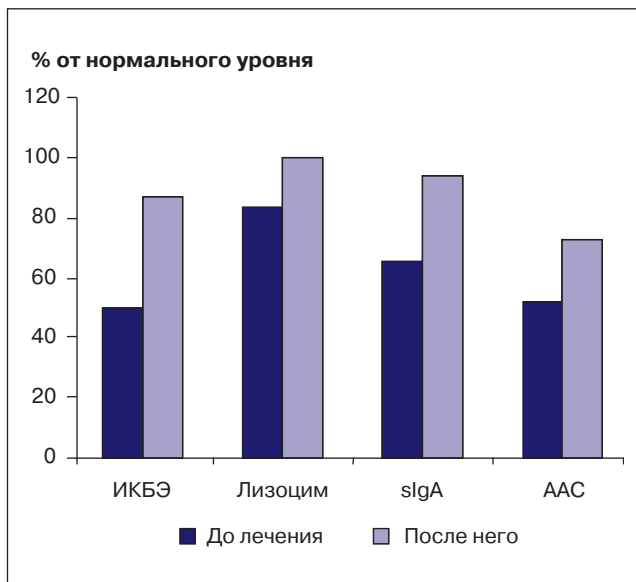
нейший компонент колонизационной резистентности тесно связан с частотой ОРЗ у подростков. Математическая обработка данных с вычислением коэффициента корреляции выявила обратную зависимость частоты ОРЗ от показателя ААС ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,01$ ).

Анализ влияния фитопрепарата на компоненты колонизационной резистентности полости рта, продемонстрировал отчетливую положительную динамику (рис. 2). Так, при повторном исследовании ИКБЭ зафиксировано значительное увеличение показателя (до 1,34 ± 0,15 балла;  $p < 0,01$ ), который практически приблизился к уровню у эпизодически болеющих подростков (1,54 ± 0,26 балла;  $p > 0,05$ ). В группе сравнения динамика ИКБЭ была минимальной — к моменту окончания терапии данный показатель составлял 0,94 ± 0,15 балла, существенно отличаясь от нормы ( $p < 0,05$ ).

Воздействие препарата отразилось и на состоянии местного иммунитета слизистых оболочек полости рта. Так, активность лизоцима слюны увеличилась до 27,7 ± 1,1% ( $p < 0,05$ ), а уровень sIgA — до 0,3 ± 0,02 мг/мл ( $p < 0,001$ ). В отличие от подростков, в комплекс оздоровления которых дополнительно включали фитопрепарат, на фоне традиционной схемы реабилитации столь выраженной динамики неспецифических факторов защиты не выявлено.

Нами также изучена динамика интегрального показателя мукосального иммунитета — ААС на фоне лечения препаратом фитопрепаратом. Установлено, что после завершения курса реабилитационных мероприятий показатель ААС возрос до 0,50 ± 0,06 усл. ед. ( $p < 0,05$ ) и практически приблизился к контрольному уровню. При применении традиционных методов оздоровления также

**Рис. 2.** Динамика показателей колонизационной резистентности полости рта при включении в комплексную терапию подростков фитопрепарата



наблюдалась положительная динамика показателя AAC — к моменту окончания терапии он составлял  $0,40 \pm 0,07$  усл. ед., однако разница с исходным уровнем была статистически недостоверной ( $p > 0,05$ ). Таким образом, дополнительное использование препарата «Тонзилгона Н», при проведении традиционного курса оздоровления, позволяет эффективно восстанавливать компоненты колонизационной резистентности полости рта, которые подавляют основной элемент начального этапа инфекционного процесса в дыхательных путях — адгезию патогенных микроорганизмов. Активация механизмов местной защиты подтвердилась при изучении частоты ОРЗ в катамнезе (срок — 6 мес). Были выявлены уменьшение кратности ОРЗ в 2,3 раза, а также облегчение течения инфекционного процесса за счет перехода среднетяжелых форм в легкие и сокращения длительности каждого эпизода. Отметим, что при применении фитопрепарата не зарегистрировано ни одного случая нежелательных реакций на препарат. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что применение данного препарата у подростков с рекуррентными респираторными инфекциями способствует повышению эффективности оздоровительных мероприятий и предупреждению повторных эпизодов ОРЗ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мальцев С.В., Файзуллина Р.А., Архипова Н.Н. и др. Актуальные проблемы подростковой медицины // Казанский медицинский журнал. — 2005. — Т. 86, № 2. — С. 154–156.
2. Журавлева И.В. Здоровье подростков: социологический анализ. — М., 2002. — С. 240.
3. Камаев И.А., Поздеева Т.В., Дмитроченков А.В. и др. Здоровье и образ жизни школьников, студентов и призывной молодежи: состояние, проблемы, пути решения. — Н. Новгород, 2005. — С. 312.
4. Об итогах Всероссийской диспансеризации детей (Решение коллегии Минздрава РФ от 22.04.2003 г. Протокол № 7) // Нижегородский мед. журнал. — 2003. — № 2. — С. 154–156.
5. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 3. / Под ред. Мизерницкого Ю.Л., Царегородцева А.Д. — М., 2003. — С. 250.
6. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети: Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 1986. — С. 184.
7. Келина Т.И. Новые подходы к проблеме рецидивирующей респираторной заболеваемости у детей // Практическая медицина. — 2002. — № 1. — С. 20–21.
8. Маянский А.Н. Микробиология для врачей (очерки патогенетической микробиологии). — Н. Новгород, 1999. — С. 400.
9. Маянский А.Н., Воробьева О.И., Малышева Э.Ф. и др. Взаимоотношения между естественной колонизацией и адгезией бактерий к буккальному эпителию у человека // Журн. микробиологии. — 1987. — № 2. — С. 18–20.
10. Маянская И.В., Малышева Э.Ф., Салина Е.В. и др. Антиадгезивные свойства слюны у здоровых детей // Педиатрия. — 1987. — № 12. — С. 47–49.
11. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. — СПб., 2003. — С. 432.
12. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. — М., Медицина, 1968. — С. 419.