

## ОТОЛАРИНГОЛОГІЯ

УДК 616.322-002.2-039.36-089.87-085.849.19-085.37-008.87-085.036

*А.С. Журавлёв, Ханс Мани, Е.В. Дёмина**Харьковский национальный медицинский университет***ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ЭФФЕКТОВ  
РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКИМ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ**

Изучена эффективность различных схем лечения больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом путём сравнительной комплексной микробиологической оценки микробиоценоза нёбных миндалин у 61 пациента в динамике. Декомпенсированная форма хронического тонзиллита у  $(59,7 \pm 2,8)$  % больных протекала на фоне дисбиоза 3-й степени. У 88,2 % здоровых лиц выявлена микробиологическая картина эубиоза. Наибольший эффект в части селективного противомикробного воздействия установлен в схемах лечения, включающих лазерное излучение. Стабильность достигнутых результатов подтвердилась микробиологически в динамическом наблюдении за пациентами. У 26,7 % больных, подвергшихся тонзиллэктомии, степень дисбиотических проявлений усугубилась. Достичь показателей, которые статистически не отличались бы от показателей микробных сообществ слизистых оболочек у практически здоровых лиц, удалось в группе пациентов, которым проведена лазерная тонзиллотомия с дальнейшей иммуномодуляцией с помощью иммуностимулятора на основе бактериальных лизатов Исмижен.

**Ключевые слова:** лазерная тонзиллотомия, иммуномодуляция, тонзиллэктомия, микробиоценоз, нёбные миндалины.

Проблема хронического тонзиллита на современном этапе приобретает всё большую актуальность, обусловленную ростом заболеваемости, количеством осложнений как местного, так и системного характера, в частности, при декомпенсированной стадии. Основным методом лечения этой патологии длительное время было (а в рутинной практике и остаётся) классическое тотальное удаление нёбных миндалин. Но в связи с расширением знаний об основах иммунофизиологии миндалин тонзиллярная проблема в её клиническом аспекте сместилась в сторону щадящего отношения к лимфоэпителиальным структурам ротоглотки как особым образованиям системы иммунитета, которые называются «пограничной лимфоидной тканью», связанной с иммунитетом слизистых оболочек. Описан клинико-иммунологический симптомокомплекс, развивающийся у части пациентов после тонзиллэктомии. Его имму-

нологическую основу составляет развитие вторичного иммунодефицита с местными и системными проявлениями [1–3]. Показано, что у больных, страдающих ревматизмом, положительные результаты тонзиллэктомии наблюдаются только в случаях небольшой длительности заболевания. При более продолжительном течении болезни эффекта от радикального оперативного вмешательства не наблюдается [4].

В последние годы появились работы, посвящённые иммунокоррекции при неспецифических воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей с использованием как медикаментозных препаратов, так и лечебных физических факторов, из которых наиболее предпочтительно лазерное излучение. В качестве иммуномодуляторов используются различные по происхождению препараты: бактериальные (имудон, ИРС-19, рибомунил и др.), животные (деринат,

© А.С. Журавлёв, Ханс Мани, Е.В. Дёмина, 2014

тактивин, миелопид и др.), растительные (эхинацея, синупрет, тонзилпрет и др.), синтетические (полиоксидоний, ликопид, гепон и др.) [1, 3–7]. Лазерное излучение, как самостоятельный фактор или в сочетании с медикаментозной терапией, оказывает иммуностимулирующее, противовоспалительное, анальгезирующее и гипосенсибилизирующее действия [8]. Кроме того, разработаны методики лазерного воздействия на один из важнейших патогенетических моментов в течении хронического тонзиллита, а именно нарушение освобождения лакун миндалин от патологического содержимого. Улучшение дренирования лакун миндалин позволяет исключить возникновение рецидивов тонзиллитов и значительно сократить показания к тонзиллэктомии [9, 10]. Работ, описывающих сочетанное воздействие лазерного излучения и иммуномодуляторов, в доступной литературе нами не найдено.

Целью исследования стало сравнительное изучение эффективности различных методов лазерного лечения больных с декомпенсированной формой хронического тонзиллита путём комплексной оценки микробиоценоза небных миндалин в динамике.

**Материал и методы.** Обследован 61 больной с хроническим декомпенсированным тонзиллитом (по классификации И.Б. Солдатова, 1975). Больные, привлечённые к исследованию, в течение трёх месяцев не принимали противомикробных препаратов и не имели другой соматической патологии, кроме той, которая исследовалась. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от предполагаемой схемы лечения:

- группа А: больные с хроническим декомпенсированным тонзиллитом, которым проводилась лазерная тонзиллотомия, – 15 человек;

- группа В: больные с хроническим декомпенсированным тонзиллитом, которым проведена лазерная тонзиллотомия с дальнейшей иммуностимуляцией препаратом Исмижен, созданным на основе бактериальных лизатов, – 16 человек;

- группа С: больные с хроническим декомпенсированным тонзиллитом, которым проведена классическая тонзиллэктомия, – 30 человек.

Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц, которые не имели хронической патологии верхних дыхательных путей в анамнезе и не получали какой-либо

медикаментозной терапии в течение месяца до обследования.

Больным с хроническим декомпенсированным тонзиллитом А и В групп предложено проведение не лазерной тонзиллэктомии [11], а лазерной тонзиллотомии. Этот вид хирургического вмешательства предусматривает прежде всего сохранение иммунокомпетентного органа. Кроме того, лазерное отсечение зевной поверхности миндалин обеспечивает высокую степень дренирования склерозированных лакун. Для проведения лазерной тонзиллотомии выбран высокоэнергетический лазерный полупроводниковый аппарат «Лазермед-10-01» (г. Тула, Россия) при длине волны 1,06 мкм и плотности мощности 7–8 мВт/см<sup>2</sup>. Пациентам проводили премедикацию и местную инфильтрационную анестезию в паратонзиллярную клетчатку. Лазером с заданными параметрами в контактном режиме с помощью световода отсекали зевную поверхность миндалин. Продолжительность двусторонней тонзиллотомии с учётом анестезии 15–20 мин.

Больным группы В после лазерной тонзиллотомии проводили иммуностимуляцию препаратом Исмижен (ТОВ «ГлаксоСмитКляйн фамасьютикалс», Украина). Курс лечения – 10 дней, препарат принимается сублингвально 1 раз в день. Вещество Исмижен – поливалентный механический бактериальный лизат, полученный из 13 бактерий: это *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и 6 типов пневмококков (*Streptococcus pneumoniae*).

Больным группы С после премедикации и местной инфильтрационной анестезии проводили классическую тонзиллэктомию. Миндалины с помощью хирургического инструментария отсекались от мягких тканей в тонзиллярных нишах и отсекались петлей Бохона у нижнего полюса.

Микробиологические исследования проводили в динамике до лечения, через 7 дней и через 1–2 месяца после окончания курса лечения.

Материал со слизистых оболочек миндалин или ротоглотки для бактериологического исследования отбирали натощак с использованием транспортной системы со средой Стюарта (Meus s.r.l., Италия), не касаясь слизистой оболочки ротовой полости, поверхности языка и зубов.

Микробиологические исследования, включавшие определение качественного и количественного состава микробиоценоза обследуемого биотопа, проводили в соответствии с действующими нормативными документами по общепринятым методикам [12]. Идентификацию выделенных культур бактерий осуществляли по морфологическим, культуральным, биохимическим признакам в соответствии с «Определителем бактерий Берджи», идентификацию штаммов грибов – по «Определителю патогенных и условно-патогенных грибов» [13, 14]. Результаты определения количества микроорганизмов (колониеобразующие единицы) выражали в десятичных логарифмах на грамм клинического материала – Ig КОЕ/г. Цифровые данные статистически обработали.

**Результаты и их обсуждение.** Нами предложены критерии для комплексной оценки микробиоценоза нёбных миндалин или ротоглотки по степени выявленных микробиотических изменений, то есть дисбиозу (табл. 1). Дисбиоз – это такое состояние мик-

популяций (микробиоценозов), населяющих естественные биотопы здорового человека. К ним отнесены зеленающие стрептококки (*Streptococcus spp.* с  $\alpha$ -гемолитическими свойствами), коагулазоотрицательные стафилококки, энтерококки, аэрококки, коринебактерии, лактобактерии, моракселлы, гемофилы, нейссерии, пептострептококки, вейллонеллы.

2. Гноеродные кокки, к ним отнесены коагулазоположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus*) и стрептококки с  $\beta$ -гемолитическими свойствами. Такое обособление вызвано тем, что единого мнения о принадлежности гноеродных кокков к собственной или чужеродной флоре верхних дыхательных путей нет.

3. Аллохтонные (чуждые данной экосистеме), к ним отнесены представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Alcaligenes spp.*), энтеробактерий (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *E. coli*), облигатно анаэробных бактерий (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*).

Таблица 1. Критерии, характеризующие микробиоценоз нёбных миндалин и ротоглотки

Микроорганизмы	Кол-во микроорганизмов при дисбиотических нарушениях, Ig КОЕ/г			
	зубиоз	дисбиоз 1-й ст.	дисбиоз 2-й ст.	дисбиоз 3-й ст.
Аутохтонные бактерии	< 6,0	> 6,0	3,0–8,0	< 4,0
Гноеродные кокки	–	< 4,0	> 4,0	> 6,0
Аллохтонные бактерии	–	–	< 4,0	> 4,0
Дрожжеподобные и плесневые грибы	–	–	< 4,0	> 4,0

робной экологической системы, когда наблюдается одновременное нарушение функций и механизмов взаимодействия её ключевых компонентов: макроорганизма и индигенной микробиоты, ассоциированной со слизистыми оболочками полых органов и кожными покровами. В литературе достаточно чётко описаны критерии для оценки степени дисбиотических нарушений в толстом кишечнике, полости рта [15, 16]. Однако работы, описывающие подходы к оценке микробных сообществ ротоглотки, единичны, и их результаты неоднозначны [13].

Согласно предложенным микробиологическим критериям, выбраны следующие группы микроорганизмов.

1. Аутохтонные (типичные для ротоглотки и постоянно в ней присутствующие). Их можно охарактеризовать как представителей зубиоза, то есть как совокупность микробных

4. Отдельная группа микроорганизмов – это дрожжеподобные (представители рода *Candida*) и плесневые (*Aspergillus spp.*) грибы.

Обобщённые результаты распределения больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом и лиц контрольной группы по указанным степеням дисбиоза и их динамика под влиянием различных методов лечения представлены в табл. 2. До лечения декомпенсированное состояние при хроническом тонзиллите у (59,7 $\pm$ 2,8) % обследованных сопровождалось дисбиотическими проявлениями, отнесёнными к 3-й степени: у 60,0 % больных группы А, у 62,5 % – группы В и у 56,7 % – группы С. Ни в одном случае при патологии миндалин не выявлена микробиологическая картина зубиоза. У 88,2 % практически здоровых лиц контрольной группы обследуемый биотоп колонизировали микробные представители зубиоза.

Таблица 2. Динамика изменения состояния микробиоценоза ротоглотки больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом разных групп

Группа больных	Срок обследования	Удельный вес лиц, %, в группах, у которых выявлен			
		зубиоз	дисбиоз 1-й ст.	дисбиоз 2-й ст.	дисбиоз 3-й ст.
А (n=15)	До лечения	0	7,1	32,9	60,0
	После лечения	46,7	40,0	13,3	0
	Через 1–2 мес после лечения	26,7	53,3	20,0	0
В (n=16)	До лечения	0	6,3	32,3	62,5
	После лечения	62,1	31,6	6,3	0
	Через 1–2 мес после лечения	81,3	18,7	0	0
С (n=30)	До лечения	0	6,7	36,6	56,7
	После лечения	26,7	30,0	36,6	6,7
	Через 1–2 мес после лечения	16,7	16,7	49,9	16,7
Контрольная (n=17)		88,2	11,8	0	0

Выявленные значительные различия качественного и количественного состава микробных сообществ миндалин у больных с хроническим тонзиллитом и лиц контрольной группы диктуют необходимость поиска и включения в схемы лечения больных с хронической патологией миндалин способов и средств, имеющих направленное противомикробное действие и обеспечивающих восстановление и сохранение нормального микробиоценоза указанного биотопа. Из литературы известно, что микробиологические нарушения развиваются задолго до клинических проявлений. Вначале появляются местные симптомы, а затем и тяжёлые вторичные расстройства, которые приводят к формированию хронических воспалительных заболеваний в различных тканях, органах и системах [14–15].

В первую неделю после лечения у всех обследованных лиц практически не выявлено дисбиотического состояния 3-й степени, за исключением единичных случаев в группе С, где в составе микробных сообществ слизистой ротоглотки выявлены дрожжеподобные грибы (*C. albicans*) в среднем количестве  $lg(4,8 \pm 0,3)$  КОЕ/г. Сопоставление схем лечения показало, что декомпенсированная форма хронического тонзиллита, которая сопровождалась выраженной микробной нагрузкой аллохтонных бактерий, лучше поддавалась изменению профиля микробиоценоза в случае использования лазерного излучения. Удельный вес пациентов, у которых через неделю после окончания лечения установлен зубиоз или компенсированный дисбиоз, в группах А и В составил 86,7 и 93,7 % соответственно. У больных, которым прове-

дена тонзиллэктомия (группа С), этот показатель достиг лишь 56,7 % ( $p < 0,01$ ).

Эффективность применения физического фактора в терапии хронического тонзиллита более наглядно подтверждается результатами, полученными через 1–2 месяца после лечения. У пациентов, которым проведена лазерная тонзиллотомия с дальнейшей иммуномодуляцией с помощью бактериального лизата Имижен, микробные сообщества слизистых оболочек сохранённых миндалин статистически не отличались от таких у пациентов контрольной группы: у 81,3 % пациентов группы В констатирован зубиоз и у 18,7 % – дисбиоз 1 степени. У лиц без патологии миндалин эти показатели составили 88,2 и 11,8 % соответственно и достоверно не различались между собой. Указанная тенденция прослеживается и в группе больных, где лазерное воздействие в дальнейшем не сопровождалось применением иммуномодулятора: у 80,0 % лиц сохранилась микробиологическая картина, достигнутая после лечения. У больных группы С, напротив, слизистые оболочки ротоглотки после хирургического удаления миндалин через месяц активно колонизировали энтерококки, гемофилы [(средняя плотность обсеменения составила  $lg(7,6 \pm 0,9)$  КОЕ/г)], энтеробактерии, ацинетобактерии [(в среднем  $lg(4,6 \pm 0,8)$  КОЕ/г)], что характеризовалось как микробиологическая картина дисбиоза 2-й и 3-й степени (соответственно у 49,9 и 16,7 % обследованных лиц).

Сопоставление результатов микробиологического обследования пациентов в группах А и В показало преимущества применения иммунокоррекции после проведения

лазерной тонзиллотомии. Так, у 81,3 % обследованных группы В микробиоценоз слизистых оболочек сохранённых миндалин представлен зубиозом, в то время как в группе А у 26,7 % ( $p < 0,01$ ). У остальной части пациентов (18,7 %) группы В отмечены дисбиотические явления 1-й степени против 53,3 % лиц в группе А ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в 20,0 % случаев в группе А не удалось достичь элиминации бактерий рода *Klebsiella*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, что может быть охарактеризовано как дисбиоз 2-й степени.

### Выводы

1. У больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом выявлены значительные отличия качественного и количественного состава микробиоценоза слизистых оболочек миндалин от такового в группе практически здоровых лиц.

2. Наибольший эффект в части селективного противомикробного воздействия установлен в схемах лечения, включающих лазерное излучение. Стабильность достигнутых результатов подтверждена микробиологически в динамике наблюдения за пациентами.

3. Достичь показателей, которые статистически не отличались от таковых в группе практически здоровых лиц, удалось лишь у больных, которым проведена лазерная тонзиллотомия с дальнейшей иммуномодуляцией с помощью бактериального лизата Исмижен.

Достичь показателей, которые статистически не отличались от таковых в группе практически здоровых лиц, удалось лишь у больных, которым проведена лазерная тонзиллотомия с дальнейшей иммуномодуляцией с помощью бактериального лизата Исмижен.

### Список литературы

1. Азнабаева Л.Ф. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита / Л.Ф. Азнабаева, Н.А. Арефьева // Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 4. – С. 4–9.
2. Кіщук В.В. Хронічний тонзиліт: стан проблеми / В.В. Кіщук // Здоров'я України. – 2010. – № 3. – С. 58–59.
3. Мельников О.Ф. Хронический тонзиллит. Клинико-иммунологические подходы диагностики и лечения / О.Ф. Мельников // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2005. – № 1. – С. 31–33.
4. Ярлыков С.А. Отдаленные результаты тонзиллэктомии у больных хроническим тонзиллитом и ревматизмом / С.А. Ярлыков // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 30–31.
5. Журавлев А.С. Тонзипрет в комплексном лечении пациентов с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей / А.С. Журавлев, М.И. Яценко, И.А. Одарюк // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 1. – С. 68–71.
6. Иммуномодулирующие средства в терапии заболеваний верхних дыхательных путей / Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, Д.Д. Заболотная [и др.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – № 3. – С. 38–39.
7. Лучихин Л.А. Иммунокоррекция в комплексном лечении воспалительных заболеваний глотки / Л.А. Лучихин // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 5. – С. 48–51.
8. Шахно Е.А. Физические основы применения лазеров в медицине: Учеб. пособие / Е.А. Шахно. – СПб.: НИУ ИТМО, 2012. – 129 с.
9. Блоцкий А.А. Сравнительная оценка эффективности применения лазерной терапии и светодиодной фототерапии в лечении хронического тонзиллита / А. А. Блоцкий, В. В. Антипенко, М. Ю. Цепляев // Folia Otorhinolaryngologica. – 2007. – Vol. 13, № 1–4. – С. 68–71.
10. Хушвакова Н.Ж. Оценка эффективности лазерного облучения при комплексном лечении хронического тонзиллита / Н.Ж. Хушвакова, Г.Б. Давронова // Российская оториноларингология. – 2013. – № 1. – С. 221–223.
11. Лазерная тонзиллэктомия / А.И. Крюков, Г.Ю. Царапкин, Е.В. Горловая, Л.В. Селезнева // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 27. – С. 1349–1351.
12. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними мікроорганізмами: Метод. рекомендації МОЗ України / В.Ф. Дяченко, С.В. Бірюкова, З.Г. Старобінець [та ін.]. – К., 2000. – 35 с.
13. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений / Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985. – 123 с.
14. Динамика микросимбиозов верхних дыхательных путей в норме и при патологии / Ю. В. Соболева, Б. Я. Усвяцов, Ю. А. Хлопко, О. В. Бухарин // Журнал микробиологии. – 2012. – № 3. – С. 55–61.

15. Микрофлора полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции пробиотиками / И.И. Соколова, К.В. Скидан, Л.В. Воропаева [и др.] // Эксперим. и клин. медицина. – 2010. – № 2. – С. 64–69.

16. Нарушения микробиоты желудочно-кишечного тракта здоровых людей / Ю. В. Червинец, Е.А. Беляева, В.М. Червинец [и др.] // Междунар. журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 3. – С. 55–58.

*А.С. Журавльов, Ханс Мані, Є.В. Дьоміна*

#### **ОСОБЛИВОСТІ ПРОТИМІКРОБНИХ ЕФЕКТИВІВ РІЗНИХ СПОСОБІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ДЕКОМПЕНСОВАНИЙ ТОНЗИЛІТ**

Вивчено ефективність різних схем лікування хворих на хронічний декомпенсований тонзиліт шляхом порівняльної комплексної оцінки мікробіоценозу піднебінних мигдаликів у 61 пацієнта в динаміці. Декомпенсована форма хронічного тонзиліту у  $(59,7 \pm 2,8)$  % хворих перебігала на тлі дисбіозу 3-го ступеня. У 88,2 % здорових осіб виявлено мікробіологічну картину еубіозу. Найбільший ефект у частині селективного протимікробного впливу встановлено в схемах лікування, що включали лазерне опромінення. Стабільність досягнутих результатів підтверджено мікробіологічно в динамічному спостереженні за пацієнтами. У 26,7 % хворих, яким проведено тонзилектомію, ступінь дисбіотичних проявів збільшився. Досягти показників, що статистично не відрізнялися б від мікробіологічних угруповань слизових оболонок практично здорових осіб, вдалося у групі пацієнтів, яким проведено лазерну тонзилотомію з подальшою імуномодуляцією за допомогою імуностимулятора на основі бактеріальних лізатів Ісміжен.

**Ключові слова:** *лазерна тонзилотомія, імуномодуляція, тонзилектомія, мікробіоценоз, піднебінні мигдалики.*

*A.S. Zhuravlev, Hans Manee, Ye.V. Dyomina*

#### **FEATURES OF ANTIMICROBIAL EFFECTS OF VARIOUS METHODS OF TREATMENT CHRONIC DECOMPENSATED TONSILLITIS**

The effectiveness of different treatment regimens were studied in patients with chronic decompensated tonsillitis by a comparative evaluation of complex microbiological results of microbiocenosis of the palatine tonsils in 61 patients within the dynamics. Decompensated form of chronic tonsillitis in  $(59.7 \pm 2.8)\%$  of patients proceeded against the background of dysbiosis third degree. In 88.2 % of healthy individuals, microbiological picture of eubiosis was identified. The greatest effect of the selective antimicrobial effects which was set in treatment regimens, included laser treatment. The stability of the results that was achieved was confirmed microbiologically in the dynamic monitoring of patients. In 26.7 % of patients that undergone tonsillectomy, the degree of dysbiotic manifestations had worsened. The obtained indexes statistically did not differ from the microbial communities of the mucous membranes of healthy individuals, that were managed in patients who underwent laser tonsillotomy with further immunomodulation using immunostimulant based on bacterial lysates Ismizhen.

**Key words:** *laser tonsillotomy, immunomodulation, tonsillectomy, microbiocenosis, palatine tonsils.*

*Поступила 18.02.14*