

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА «КИПФЕРОН» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ СЕРОЗНЫМ ЛИМФАДЕНИТОМ ЛИЦА И ШЕИ

Анохина И. В.¹, Забелин А. С.², Слабкая Е. В.¹

¹ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Смоленск, Россия (214000, Смоленск, Крупской, 28), e-mail: irenan1@mail.ru

²ОГБУЗ «Детская стоматологическая поликлиника», Смоленск, Россия (214000, г. Смоленск, ул. Октябрьской революции, д. 3), e-mail: admin@lechimzubki.net

Проведено комплексное обследование 35 детей с острым серозным лимфаденитом, с включением оценки гематологических индексов, иммунного статуса и определения уровня прокальцитонина. В зависимости от этиологического фактора 18 детей в комплексном лечении применяли антибактериальную терапию, а у 17 больных использовали иммуномодулятор «Кипферон». Выявлено, что у 37,1 % детей причиной серозного лимфаденита является вирусная природа заболевания. Повышение гематологического индекса ИСЛМ и уменьшение ИСНЛ указывает на вирусную этиологию лимфаденита за счет увеличения числа лимфоцитов, являющихся маркером вирусных заболеваний. Уровень прокальцитонина помогает дифференцировать этиологический (вирусный или бактериальный) фактор заболевания. У детей с серозным лимфаденитом лица и шеи выявлено снижение врожденного противовирусного иммунитета и активация адаптивного противовирусного иммунитета. Применение препарата «Кипферон» способствует купированию воспалительного процесса без применения антибактериальной терапии.

Ключевые слова: лимфаденит, вирусная инфекция, иммунитет, кипферон.

THE USE OF IMMUNOBIOLOGICAL DRUG "KIPFERON" IN TREATMENT OF CHILDREN WITH SEROUS LYMPHADENITIS OF FACE AND NECK

Anokhina I. V.¹, Zabelin A. S.², Slabkaja E. V.¹

¹Smolensk State Medical Academy of the Health Ministry, Smolensk, Russia (214000, Smolensk, Krupskaya str., 28), e-mail: irenan1@mail.ru

²Smolensk Dental Clinic for Children.

An integrated study of 35 children with acute serous lymphadenitis was conducted. The evaluation of hematological indices, immune status and the level of procalcitonin was included into the complex patient examination. Proceeding from the etiology of the disease, 18 children were treated with the use of antibiotics and 17 patients with the use of the drug "Kipferon", acting as an immunomodulator. The study have shown that viral infection was the reason of serous lymphadenitis in 37.1 % of children. Increased LMRI and decreased NLYMRI hematological indexes indicate viral etiology of lymphadenitis due to increased number of lymphocytes, which are the markers of the viral diseases. The level of procalcitonin helps to differentiate the etiology (viral or bacterial) of the disease. The study revealed, that children with serous lymphadenitis of face and neck have reduced genetic antiviral immunity and activated adaptive antiviral immunity. The drug "Kipferon" is helpful to relief inflammatory process without the use of antibiotics.

Key words: lymphadenitis, viral infection, immunity, Kipferon.

Введение

В последние годы сохраняется тенденция к росту числа воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей [6, 10]. Среди них лимфадениты лица и шеи составляют от 43 до 70 % [5, 9]. ОРВИ и воспалительные заболевания ЛОР-органов способствуют развитию воспалительного процесса в лимфатическом узле [3]. Так, по данным Д. Ю. Харитоновой и соавт. (2012), причиной развития лимфаденита лица и шеи у детей в 68,7 %

наблюдений является ОРВИ с поражением носоглотки. Однако врачами не всегда учитывается вирусная природа заболевания. Широкое использование антибактериальной терапии у детей с вирусной инфекцией не всегда оправданно, способствует повышению резистентности микрофлоры, угнетению иммунитета, возникновению побочных эффектов, а назначение ее с целью предотвращения перехода вирусной инфекции в бактериальную не обосновано [1]. Применение антибиотиков при развившемся на фоне ОРВИ лимфадените оправдано лишь при появлении болезненности и положительном симптоме флюктуации [7].

Поиск новых и эффективных схем этиопатогенетической терапии детей с данным заболеванием является актуальной задачей для врачей-стоматологов, педиатров, детских хирургов. Перспективным и патогенетически обоснованным является применение «Кипферона» – комплексного иммунобиологического препарата, содержащего иммуноглобулины 3-х основных классов – М, G, А и рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b [2, 4]. Однако в детской и хирургической стоматологии данный препарат ранее не применялся.

Цель исследования

Оценить эффективность применения препарата «Кипферон» в комплексном лечении детей с острым серозным лимфаденитом лица и шеи.

Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 35 детей с острым серозным лимфаденитом лица и шеи в возрасте от 5 до 10 лет в ОГБУЗ «Детская стоматологическая поликлиника» и отделении челюстно-лицевой хирургии Смоленской областной клинической больницы.

У всех детей изучали анамнез заболевания, выясняли возможную причину возникновения воспалительного процесса в лимфатическом узле, выполняли общий анализ крови с расчетом интегральных гематологических индексов при поступлении и в конце лечения: ИСНЛ индекс соотношения – нейтрофилов и лимфоцитов; ИСНМ – нейтрофилов и моноцитов; ИСЛМ – лимфоцитов и моноцитов. Для определения этиологии заболевания (вирусная или бактериальная) с помощью иммунохроматографического экспресс-теста методом BRAHMS PCT-Q определяли уровень прокальцитонина в сыворотке крови, который уменьшался при наличии активной вирусной инфекции. Иммунный статус ребенка оценивали на основании популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови в иммунофлюоресцентном тесте с использованием набора моноклональных антител Бекман Культер (США). Результаты учитывали с помощью проточного цитометра CITOMICS FS-500, используя программное обеспечение RXP

Beckman Coulter. Определяли субпопуляции Т-лимфоцитов (CD 19+, CD 3+, CD16+ CD56+, CD3+ CD4+ , CD3+ CD8+, CD3+ CD56+).

В зависимости от этиологического фактора развития заболевания (вирусная или бактериальная) у 18 детей в комплексном лечении применяли антибактериальную терапию (1А-группа), а у 17 больных использовали «Кипферон» (1Б-группа). Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей соответствующего возраста.

Результаты лабораторных исследований подвергали статистической обработке с использованием универсального пакета программ «Statgrafics Plus». Для определения значимости различий в выборках с нормальным распределением использовали параметрический метод (t-критерий Стьюдента для независимых групп). Различия сравниваемых выборок считались достоверными при степени вероятности безошибочного прогноза более 95 % ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Анализ первичных источников инфекции при серозном лимфадените лица и шеи подтвердил тот факт, что практически у каждого третьего ребенка (37,1 %) с острым серозным лимфаденитом заболеванию предшествовала вирусная инфекция с клиническими проявлениями в области носоглотки. Отягощающим фактором в развитии воспалительного процесса любой локализации являются сопутствующие заболевания, способствующие снижению иммунологической реактивности организма. Для этого проводили тщательное общеклиническое обследование детей, что дало возможность более точно определить их общесоматический статус. В структуре общесоматических заболеваний у 31,4 % детей с острым лимфаденитом лица и шеи отмечались частые острые респираторные заболевания вирусной этиологии (более 4 раз в год), реже (22,9 %) среди других нозологических форм, отмечены воспалительные заболевания ЛОР-органов.

При анализе гематологических показателей красной крови (эритроциты, гемоглобин) детей с острым серозным лимфаденитом достоверных отличий с данными контрольной группы не выявлено ($p \geq 0,05$). Количество лейкоцитов периферической крови было достоверно выше $9,02 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$, чем у детей контрольной группы $6,45 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,005$). Содержание гранулоцитов (GRA) достоверно ($p > 0,005$) не отличалось от показателей в контрольной группе и составило $43,31 \pm 8,2$ % и $45,5 \pm 7,3$ % соответственно. Установлена тенденция к повышению относительного числа лимфоцитов по $44,57 \pm 9,09$ % по сравнению с контролем $43,7 \pm 7,5$ %.

В результате оценки интегральных гематологических индексов выявлено, что ИСНЛ, являющийся показателем соотношения неспецифической и специфической защиты

организма ребенка, при поступлении был достоверно меньше, чем в контрольной группе $0,87 \pm 0,15$ % при норме $1,15 \pm 0,39$ % ($p < 0,04$). Это указывает на более значительную роль лимфоидных клеток при остром серозном лимфадените лица и шеи.

ИСНМ, отражающий соотношение компонентов микрофагальной системы, увеличивался незначительно и достигал $6,72 \pm 1,37$ %. Его значения у здоровых детей составили $6,44 \pm 1,64$ % ($p > 0,05$). В силу отсутствия доминирующей роли фагоцитов в элиминации вирусных патогенов полученные результаты указывают на большую вероятность вирусной природы заболевания.

ИСЛМ, указывающий на аффлекторное и эффекторное звено иммунной системы, достоверно увеличивался и составил $6,72 \pm 1,37$ % в сравнении со значениями в контрольной группе $5,0 \pm 1,26$ % ($p < 0,05$).

Таким образом, ИСНЛ и ИСЛМ имеют диагностическую значимость, их изменение указывает на большую вероятность развития серозной стадии вирусного лимфаденита. Повышение ИСЛМ и уменьшение ИСНЛ также подтверждает вирусную этиологию лимфаденита за счет увеличения числа лимфоцитов, являющихся маркером вирусных заболеваний.

Для уточнения этиологии воспалительного процесса (вирусная или бактериальная) у 18 детей с острым серозным лимфаденитом лица и шеи был проведен иммунохроматографический экспресс-тест для полуколичественного определения прокальцитонина (метод Brachms PCT-Q). В ходе проведенного исследования нами было выявлено, что у 15 (83,3 %) больных при оценке результатов визуализировалась область контрольной полоски. Это соответствовало содержанию прокальцитонина $< 0,5$ нг/мл. У 2 детей концентрация прокальцитонина находилась в пределах от 0,5 нг/мл до 2 нг/мл, и лишь в одном исследовании уровень гормона составил 6 нг/мл.

Наличие контрольной полоски, где уровень прокальцитонина достигал $< 0,5$ нг/мл (в иммунохроматографическом экспресс-тесте), позволило при интерпретации результата исследования и анамнеза заболевания предположить вирусную природу инфекции.

У детей с острым серозным лимфаденитом отмечено нарушение врожденного противовирусного иммунитета за счет уменьшения количества CD16+CD56+, являющихся первой линией противовирусной защиты. Выявлено снижение как абсолютного, так и относительного количества CD16+CD56+ (цитотоксических NK-клеток) $-7,4 \pm 1,8$ % и $15,5 \pm 3,1$ % и $303,8 \pm 101,3 \times 10^9$ /л и $400,2 \pm 97,9 \times 10^9$ /л соответственно $p \leq 0,005$. Данный факт указывает на угнетение активности неспецифической противовирусной защиты. Одновременно, наблюдалось достоверное повышение относительного и абсолютного

значений CD3+ ($73,7 \pm 4,2\%$ и $67,0 \pm 4,6\%$; $2573,0 \pm 626,3 \times 10^9/\text{л}$ и $1777,8 \pm 403,2 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению со значениями у детей контрольной группы ($p \leq 0,005$). Было выявлено достоверное ($p \leq 0,005$) повышение абсолютного количества CD3+ CD8+ (субпопуляция цитотоксических Т-лимфоцитов по отношению к контролю) – $1010,2 \pm 303,0 \times 10^9/\text{л}$ и $660,7 \pm 141,0 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, а также достоверное ($p \leq 0,05$) повышение абсолютного и относительного количества CD3+CD4+ (субпопуляция Т-хелперов) $40,7 \pm 4,5\%$ и $34,3 \pm 5,4\%$; $1563,0 \pm 577,8 \times 10^9/\text{л}$ и $962,0 \pm 322,2 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Эти изменения в показателях клеточного иммунитета свидетельствуют об активации адаптивного противовирусного иммунитета.

На основании полученных нами данных у 18 больных 1А подгруппы назначали амоксициллин/клавуланат компании Астеллас Фарма (Флемоклав Солютаб®) в дозе 50 мг/кг/сут в 3 приёма. У 17 детей (1Б группа) с вирусной этиологией заболевания в схему комплексного лечения больных был включен иммуностропный препарат «Кипферон» (регистрационное удостоверение р №000126/01, фармстатья ФСП 42-0137-0365-05). Его назначали по 500 тыс МЕ интерферона альфа 2b и 60 мг КИП два раза в день в виде суппозиторий ректально в течение 5–7 дней.

На 2–3 сутки после проведенного лечения наблюдалось значительное улучшение общего состояния детей, как в 1А, так и 1Б группах: температура тела снижалась или нормализовалась, быстрее купировался воспалительный отек мягких тканей, лимфатический узел уменьшался в размерах. Количество лейкоцитов у детей А и Б группы уменьшалось до $7,51 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и $7,28 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Значение гематологического индекса ИСНЛ на 6–7 сутки повышалось и приближалось к контрольным значениям у детей обеих подгрупп и составил $1,04 \pm 0,15\%$ и $1,12 \pm 0,3\%$ соответственно ($p \leq 0,05$).

Динамика показателей ИСНМ наблюдалась к выписке детей в двух подгруппах. Однако в 1Б подгруппе он приближался к показателям контрольной группы ($6,04 \pm 0,72\%$, $5,97 \pm 1,6\%$ соответственно). ИСЛМ снижался и составил $5,3 \pm 1,5\%$ и $5,9 \pm 1,3\%$ в А и Б подгруппе, что достоверно не отличалось от показателей контрольной группы ($p > 0,05$).

После проведенного лечения у детей 1Б группы (с применением «Кипферона») показатели NK-клеток (CD16+ CD56+) достоверно увеличивались и достигали значений $13,81 \pm 2,83\%$ в отличие от значений детей 1А группы $10,2 \pm 2,4\%$ ($p < 0,003$). В то же время количество CD3+CD8+ в А и Б группах уменьшался соответственно до $26,2 \pm 2,23\%$ и $25,7 \pm 3,635\%$ ($p < 0,005$). Указанные изменения, вероятно, обусловлены активирующим влиянием «Кипферона» на быстрореагирующие клетки врожденного противовирусного

иммунитета, т.е. на НК-клетки. Одновременно развитие острого серозного лимфаденита вирусной этиологии приводит к истощению цитотоксических клеток адаптивного иммунитета (дефицит «потребления»).

У трех детей 16,6 % 1А группы на фоне применения антибактериальной терапии были выявлены диспепсические расстройства, высыпания на кожных покровах. У детей 1Б группы побочных явлений от применения «Кипферона» не наблюдалось. В результате проведенного лечения 77,8 % больных 1А группы выражены с выздоровлением, средний срок их лечения составил $8,4 \pm 0,4$ к/дня. В то же время 88,2 % детей, получавших в комплексной терапии «Кипферон», выписаны с выздоровлением, а сроки их лечения были сокращены до $7,23 \pm 0,27$ к/дня.

Заключение

Таким образом, анализ наших исследований позволяет сделать вывод, что причиной развития острого серозного лимфаденита лица и шеи чаще всего является ОРВИ и воспалительные заболевания ЛОР-органов.

У детей с серозным лимфаденитом лица и шеи выявлено снижение врожденного противовирусного иммунитета за счет уменьшения НК-клеток и активация адаптивного противовирусного иммунитета за счет увеличения субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов.

Полученные результаты позволили установить высокую эффективность препарата «Кипферон» в комплексном лечении детей с острым лимфаденитом лица и шеи, выявить положительное влияние его на клеточный иммунитет ребенка.

Использование иммуностропного препарата «Кипферон» у детей с вирусным лимфаденитом в 88,9 % наблюдений способствовало купированию воспалительного процесса без назначения антибактериальной терапии.

Список литературы

1. Дворецкий Л. И., Яковлев С. В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике // Лечащий врач . – 2003. – № 8. – С. 48-54.
2. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации больных / Под ред. С. С. Афанасьева, Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина и др. – М., 2005. – 767 с.
3. Крюков А. И., Серединкин А. С., Уздников А. А. Проблема болевого синдрома при заболеваниях глотки // Лечащий врач. – 2001. – № 1. – С. 9-11.

4. Оптимизация результатов лечения вирусно - бактериальных инфекций у детей: алгоритм применения суппозиториев Кипферон / Л. В. Фиклисова, Е. Р. Мескина, Л. А. Галкина и др. // Российский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 7. – С. 468-472.
5. Практические аспекты дифференциальной диагностики заболеваний лимфатических узлов у детей / И. П. Журило, В. Н. Грона, В. К. Литовка и др. // Здоровье ребенка. – 2008. – № 3(12).
6. Таганиязова А. А. Оптимизация диагностических и лечебных программ осложненных форм острых одонтогенных воспалительных заболеваний у детей с учетом региональных особенностей: Автореф. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2009. – 39 с.
7. Таточенко В. К. Антибиотики в арсенале участкового педиатра для лечения болезней органов дыхания // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 5-8.
8. Харитонов Д. Ю., Володин А. П., Дремалов Б. М. Оптимизация дифференциальной диагностики острых лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей // Детская хирургия. – 2012. – № 1. – С. 17-19.
9. Харьков Л. В., Яковенко Л. Н., Чехова И. Л. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия детского возраста: Учебное издание / Под ред. проф. Л. В. Харькова. – М.: Книга плюс, 2005. – 488 с.
10. Amir J. Non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children: diagnosis and management // Isr. Med. Assoc. J. – 2010. – Jan; 12(1). – P. 49-52.

Рецензенты:

Цепов Леонид Макарович, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Смоленск.

Шашмурина Виктория Рудольфовна, доктор медицинских наук, зав. кафедрой ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Смоленск.