

РМЖ[®]

ЛОР
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

№ 6, 2015



Применение иммуномодулятора Галавит® в лечении хронического тонзиллита

Профессор В.М. Свищушкин¹, профессор М.В. Леонова²,
профессор Г.Н. Никифорова¹, И.Ю. Покозий¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Актуальность проблемы хронической воспалительной патологии структур лимфоэпителиального кольца Вальдейера – Пирогова не вызывает сомнений. Прежде всего это обусловлено широкой распространенностю данных патологических процессов в человеческой популяции и значительным вкладом лимфоидной ткани глотки в формирование местного и общего иммунитета организма. Основное рабочее звено глоточного кольца представлено скоплениями лимфоидной ткани на перекрестье респираторного и пищеварительного трактов – небными миндалинами, которые располагаются между небными дужками у входа в полость ротоглотки.

Изучению роли небных миндалин в формировании местного и гуморального иммунитета в организме посвящено много научных работ последних лет. Синтез естественных антибиотиков лейкоцитарного происхождения, обладающих бактерицидным и цитотоксическим эффектами (дефензинов, лактоферрина), выработка протеолитических ферментов (протеазы, липазы, гликозидазы, фосфотазы) и лизоцима, процессы в лимфоэпителических тканях, образование антител и секреторных иммуноглобулинов, регуляция процессов миграции фагоцитов, экзоцитоза и фагоцитоза и некоторые другие функции обуславливают важную роль небных миндалин в защитно-приспособительных реакциях человека. Именно в лакунах происходят распознавание и презентация антигенов В- и Т-клеток лимфоидной ткани и запускается механизм формирования иммунного ответа – прежде всего антигенспецифичные В- и Т-клеточные реакции. При развитии хронического тонзиллита (ХТ) воспалительные реакции в миндалинах имеют более выраженный характер и развиваются не только в области лакун, но и в более глубоких отделах миндаликовой ткани, включая лимфатическую и кровеносную сосудистую сеть [5, 7, 11].

ХТ в настоящее время рассматривается как инфекционно-аллергическое заболевание с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции небных миндалин, морфологически выражющееся альтерацией, экссудацией и пролиферацией, приводящее к угнетению неспецифических факторов естественной резистентности организма, нарушению гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Клинически ХТ проявляется периодическими обострениями в виде ангин и в ряде случаев обуславливает формирование патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, а также почек и суставов, и нередко является причиной развития регионарных и общих осложнений [3].

С позиции клинической иммунологии ХТ является вторичным иммунодефицитным состоянием, характеризующимся дисбалансом как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета. Причем именно иммунный дисбаланс является одной из причин хронического

течения заболевания. Нарушения системного иммунитета проявляются преимущественно изменениями клеточного звена в виде снижения содержания в крови активных Т-клеток и уменьшения фагоцитарной активности нейтрофилов [4, 6]. Наряду с системным иммунитетом страдает и местная иммунологическая активность небных миндалин вплоть до декомпенсации их иммунологической функции, что повышает риск наступления токсико-аллергической стадии заболевания. Степень нарушения иммунологической функции миндалин рассматривается как наиболее важный клинико-прогностический критерий, определяющий необходимость применения тонзилэктомии.

ХТ характеризуется длительным упорным течением и может проявляться в 2-х клинических вариантах: безангинной форме со стертой клинической картиной в виде местных изменений миндалин (стадия компенсации) или с частыми обострениями в форме ангин (стадия субкомпенсации). Причем частота обострений хронического тонзиллита, как правило, составляет 1–3 раза в год, однако в некоторых случаях тонзиллиты могут развиваться и до 5–6 раз в год [1, 3].

В связи с важной ролью небных миндалин в иммуногенезе и местной защите слизистой оболочки верхних отделов дыхательных путей показания к тонзилэктомии должны быть строго определены. При отсутствии абсолютных показаний к удалению миндалин наиболее целесообразным представляется консервативное лечение ХТ, сохраняющее иммунологические функции миндаликовой лимфоидной ткани. Основной целью терапии ХТ является достижение ремиссии или компенсации заболевания. Критериями эффективности консервативного лечения ХТ являются исчезновение гноя и патологического содержимого небных миндалин, уменьшение выраженности местных признаков хронического воспаления, снижение частоты или отсутствие ангин, улучшение общего состояния.

Терапия ХТ включает целый комплекс местных и системных лечебных воздействий, в т. ч. иммунотропные препараты. Среди большого разнообразия иммуномодуляторов можно выделить препарат Галавит® (ООО «Сэлвим», Россия), действующий преимущественно на клеточное звено иммунитета и обладающий противовоспалительным действием. В предшествующих клинических исследованиях было показано, что применение препарата Галавит® в комплексной терапии острых и хронических респираторных заболеваний способствовало быстрому купированию явлений воспаления и симптомов интоксикации, ускорению процессов улучшения состояния и излечения [8–10]. Особое значение применение иммуномодулятора Галавит® имеет при хронических и рецидивирующих воспалительных заболеваниях различной локализации, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом [2].

Основным действием препарата Галавит[®] является способность избирательно воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток, прежде всего моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, NK-клеток (естественных киллеров), повышая или понижая их функционально-метаболическую активность в зависимости от исходных значений. Галавит[®] регулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, стимулирует синтез эндогенных интерферона- α и - γ , повышает уровень иммуноглобулинов классов G, M, A и их аффинитет. Кроме того, Галавит[®] проявляет противовоспалительное действие в результате обратимого на 6–8 ч ингибирования синтеза гиперактивированными макрофагами провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкинов-1 и -6), активных форм кислорода и др., определяющих степень проявления воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации. Нормализация функционального состояния макрофагов/моноцитов приводит к уменьшению интоксикационного синдрома и продолжительности воспалительного процесса. В дополнение Галавит[®] имеет антиоксидантный механизм действия, который реализуется несколькими путями: прямое антиоксидантное действие, инактивация реакционных соединений, регуляция активности антиоксидантных ферментов, уменьшение выработки макрофагами активных форм кислорода и перекисных радикалов. Все эти механизмы действия препарата Галавит[®] позволяют достигать быстрого купирования воспаления, симптомов интоксикации и осуществлять коррекцию иммунной защиты организма.

В реальной практике с целью повышения эффективности лечения хронических воспалительных заболеваний, ускорения разрешения симптомов острых респира-

торных инфекционных заболеваний у пациентов с сопутствующей патологией ЛОР-органов применяется комплексная терапия с использованием иммуномодулятора Галавит[®] [2, 8–10]. Вместе с тем возможности влияния иммуномодулирующей терапии на течение хронических воспалительных заболеваний, частоту обострений и устойчивость ремиссии у пациентов с хроническими заболеваниями ЛОР-органов остаются малоизученными.

Для изучения влияния препарата Галавит[®] в составе комплексной терапии ХТ на течение заболевания и длительность ремиссии было иницировано проспективное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики. Исследование проводится в амбулаторных условиях в течение 1 года наблюдения; сроки проведения – февраль 2014 – апрель 2015 г. Основным критерием включения было обращение в связи с развитием ангины у пациентов с анамнезом ХТ, которым после выздоровления назначался или не назначался препарат Галавит[®] в комплексном лечении. Таким образом, было сформировано 2 группы наблюдения: в основной группе (40 пациентов) в комплексной терапии ХТ использовался иммуномодулятор Галавит[®], в контрольной группе (20 пациентов) терапия ХТ проводилась без применения иммунотропных препаратов. На фоне ангины всем пациентам было проведено стандартное лечение в амбулаторных условиях, включая курс антибактериальных препаратов. После купирования обострения у пациентов основной группы применялся Галавит[®] в форме сублингвальных таблеток по 25 мг в соответствии с инструкцией по схеме: 1 таблетка 4 р./сут в течение 5 дней, затем по 1 таблетке 4 раза через 48 ч курсом до 15 дней (курсовая доза 2000 мг). Сроки наблюдения за пациентами составили 30 дней, 6 и 12 мес. Первич-

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ



КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГАЛАВИТ®

- Снижает выраженность воспалительной реакции
- Снижает риск развития осложнений воспаления
- Сокращает длительность болезни
- Способствует стабильной и продолжительной ремиссии
- Повышает качество жизни пациентов

Перед назначением препарата следует ознакомиться с инструкцией

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Острые и рецидивирующие заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов бактериальной и вирусной этиологии (частые ОРВИ, бронхит, пневмония, хронический тонзиллит, хронический отит, хронический аденоидит)
- Астенические состояния, невротические и соматоформные расстройства, снижение физической работоспособности (в том числе, у спортсменов)

ОПТИМАЛЬНАЯ СХЕМА ПРИЕМА «ТРИ ПЯТЕРКИ» НА ОДИН МЕСЯЦ

- Первые пять дней 5 доз по 100 мг/сут ежедневно
- Следующие 10 дней 5 доз по 100 мг/сут через день
- Следующие 15 дней 5 доз по 100 мг/сут через каждые 2 дня



Регистр.: ЛСР-008746/09, Р №000088/02, Р №000088/03.

ной конечной точкой в исследовании была частота перенесенных за период наблюдения ангин; вторичными точками – частота ухудшений состояния миндалин (наличие/увеличение гнойного отделяемого в лакунах, пастозность, отек, разрыхленность миндаликовой ткани с ухудшением общего самочувствия), эпизоды острых респираторных инфекционных заболеваний.

Общая выборка больных ХТ представлена 60 пациентами в возрасте от 18 до 50 лет, из них 24 мужчины и 36 женщин. Анамнез течения ХТ у всех наблюдаемых характеризовался ангинной формой с частотой обострений более 2-х раз и более 2-х эпизодов ухудшения общего состояния на фоне усиления выраженности местных признаков воспаления в глотке в течение 1 года. Средняя частота простудных заболеваний (ОРЗ) составила 2,5 раза в год. Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в таблице 1.

По результатам осмотра состояния миндалин при орофарингоскопии на момент включения гипертрофия с воспалительными изменениями миндаликовой ткани (гипертрофический тонзиллит) имела место у 35 и 40% пациентов основной и контрольной групп соответственно, наличие казеозного детрита в лакунах – у более чем половины больных (табл. 2).

В первый контрольный срок оценки результатов лечения ХТ (30-й день) были получены сопоставимые результаты: отсутствие ангин в основной группе пациентов отмечалось у 97,5%, в контрольной – у 90%; развитие повторной ангины имело место у 1-го и 2-х больных, а ухудшение состояния миндалин наблюдалось у 2-х (5%) и 3-х (15%) больных соответственно. Острые респираторные инфекционные заболевания перенесли однократно по 1-му пациенту в каждой группе наблюдения. Таким образом, суммарная частота обострений ХТ (ангины и ухудше-

Таблица 2. Данные фарингоскопии больных ХТ на момент включения в наблюдательное исследование

Симптомы изменения миндалин	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)
Гипертрофия	14 (35%)	6 (30%)
Субтрофия	4 (10%)	2 (10%)
Воспалительные изменения миндаликовой ткани (отек, пастозность)	14 (35%)	8 (40%)
Казеозный детрит в лакунах	23 (57,5%)	10 (50%)

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов с ХТ

Показатели	Основная группа (Галавит)	Контрольная группа
Всего больных (чел.)	40	20
Мужчины/женщины	13/27	11/9
Средний возраст (диапазон, лет)	34,8 (18–50)	30 (18–49)
Давность тонзиллита (средняя, лет)	21,8	14
Частота ангин в 1 год (средняя по анамнезу)	2,5	2
Частота простудных заболеваний в 1 год (средняя по анамнезу)	2,4	2,5
Частота ухудшений общего состояния на фоне усиления выраженности местных признаков ХТ в 1 год (средняя по анамнезу)	2,9	2
Продолжительность клиники ангин (средняя по анамнезу)	8	8
Продолжительность клиники простудных заболеваний (средняя по анамнезу)	7	7
Продолжительность ухудшений общего состояния на фоне усиления выраженности местных признаков ХТ (средняя по анамнезу)	5,9	7

Таблица 3. Динамика состояния больных ХТ в течение 6 мес. наблюдения

Динамика состояния больных ХТ	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)
Число пациентов и кратность перенесенных случаев ангины	4 человека – по 1 случаю 1 человек – 2 случая	3 человека – по 2 случая
Число пациентов и кратность перенесенных случаев ангины и ухудшения состояния небных миндалин и самочувствия	1 человек – 1 случай ангины и 1 ухудшение	3 человека – по 1 случаю ангины и 1 ухудшению
Число пациентов и кратность перенесенных случаев ухудшения самочувствия и состояния небных миндалин	12 человек – по 1 случаю 2 человека – по 2 случая	5 человек – по 1 случаю
Число пациентов и кратность перенесенных простудных заболеваний	8 человек – по 1 случаю 6 человек – по 2 случая	3 человека – по 1 случаю 2 человека – по 2 случая

Таблица 4. Динамика состояния больных ХТ через 30 дней и 6 мес. наблюдения

Динамика состояния больных ХТ	На 30-й день		Через 6 мес.	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Число пациентов, перенесших повторные ангины	1 (2,5%)	2 (10%)	6 (15%)	6 (30%)
Частота повторных ангин	1 (0,025/чел.)	2 (0,1/чел.)	7 (0,17/чел.)	9 (0,45/чел.)
Число пациентов, перенесших ухудшение состояния небных миндалин и самочувствия	2 (5%)	3 (15%)	15 (37,5%)	8 (40%)
Частота ухудшения состояния небных миндалин и самочувствия	2 (0,05/чел.)	3 (0,15/чел.)	17 (0,42/чел.)	8 (0,40/чел.)
Суммарное число больных, перенесших ангины / ухудшение состояния небных миндалин и самочувствия	3 (7,5%)	5 (25%)	20 (50%)	11 (55%)
Суммарная частота ангин / ухудшений	3 (0,075/чел.)	5 (0,25/чел.)	24 (0,60/чел.)	17 (0,85/чел.)

ния) на 30-й день составила 3 случая (7%) в основной группе и 5 случаев (25%) – в контрольной. К настоящему времени все пациенты завершили 6-месячное наблюдение, результаты которого представлены в таблице 3.

Таким образом, число больных с рецидивами ангины было в 2 раза меньше в основной группе: у 6 больных (15%) против 6 больных (30%) в контрольной группе; частота первичной конечной точки (частота ангин) также была меньшей в основной группе и составила 7 (17%) против 9 (45%) в контрольной ($p<0,005$). В то же время число больных с ухудшениями самочувствия и состояния миндалин составило в основной группе 15 (37,5%), в контрольной – 8 (40%) при сопоставимой кратности случаев ухудшения, но с некоторым сокращением длительности периода ухудшения (6,3 дня в основной группе против 7 дней в контрольной) и необходимости промываний лакун небных миндалин (8 человек (20%) против 6 человек (30%) соответственно) (табл. 4). Таким образом, суммарная частота развития обострений ХТ (ангины/ухудшения) за 6 мес. наблюдения составила 24 случая (60%) в основной группе и 17 (85%) – в контрольной ($p<0,05$).

Промежуточные результаты наблюдательного исследования пациентов с ХТ за 6 мес. показали **преимущество применения иммуномодулирующего препарата Галавит® в комплексном лечении ХТ и возможность сокращения частоты развития обострений в форме ангин или ухудшения состояния небных миндалин и общего состояния как в ранние сроки (на 30-й день), так и в дальнейшем. Так, для суммарной частоты исходов снижение абсолютного риска составило 25% и относительного риска – 30% в основной группе; NNT (number needed to treat) составило 4 человека, что означает предотвращение развития 1 исхода после лечения 4 больных ХТ с применением препарата Галавит®.**

Таким образом, применение иммуномодулятора Галавит® в комплексном лечении больных ХТ показало дополнительные клинические преимущества по предупреждению развития обострений и ухудшения течения патологического процесса. Дальнейшее наблюдение позволит оценить вклад данного препарата в обеспечение ремиссии и более благоприятное течение заболевания.

Литература

- Арефьева Н.А. Тонзиллярная патология. Современное состояние проблемы // Вестник оториноларингологии. 2012. № 6. С. 10–13.
- Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит // Цитокины и воспаление. 2005. № 3. С. 95–99.
- Мальцева Г.С. Особенности клинического течения хронического тонзилита в современных условиях: Мат-лы науч.-практ. конф. «Современные технологии в оториноларингологии», посвященной 115-летию создания первой кафедры оториноларингологии в России. СПб., 2008. С. 72–74.
- Пальчун В.Т., Гуров А.В., Аксенова А.В., Гусева О.А. Современные представления о токси-ко-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний // Вестник оториноларингологии. 2012. № 2. С. 5–12.
- Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 288 с.
- Попов Е.Л., Мальцева Г.С., Власова В.В., Косенко В.А. Иммунологические аспекты хронического тонзилита // Российская оториноларингология. 2002. № 2. С. 37–44.
- Погодин В.Т. Ангина, хронический тонзиллит, сопутствующие и сопряженные заболевания // Терапевтический архив. 1988. № 10. С. 56–60.
- Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. Эффективность препарата Галавит у часто и длительно болеющих детей старше 6 лет // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. № 6. С. 76–77.
- Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Применение иммуномодулирующего препарата Галавит в комплексной терапии гриппа // Клиницист. 2012. № 2. С. 76–80.
- Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит // Русский медицинский журнал. 2013. № 3. С. 144–146.
- Цветков Э.А., Науменко Н.Н. Лимфоцитарное глоточное кольцо в иммунной системе организма. <http://www.medeffect.ru/so/immun.shtml>.

The screenshot shows the homepage of the Russian Medical Journal (RMJ) website. The main header features the RMJ logo and the URL www.RMJ.ru. Below the header is a navigation bar with links to 'Главная', 'Статьи', 'Банк данных', 'Языки', 'Карта сайта', and 'Поиск'. A large search input field is visible on the right side of the header.

The main content area has a large image of a doctor in a white coat. To its left is a sidebar with the RMJ logo and a link to 'Независимое издание для практикующих врачей'. Below this are several links to various sections of the journal.

The central column contains a featured article titled 'Акушерство. Гинекология' (Obstetrics and Gynecology) from issue № 23, dated October 2, 2013. The article discusses current topics in obstetrics and gynecology, mentioning pharmacological strategies for the treatment of the premenstrual syndrome, the prevention of various infections, and the use of vitamin-mineral complexes in the postpartum period. It also addresses the problem of effectiveness and safety of oral contraceptives in modern conditions.

Below the main article, there is a section titled 'Скоро на сайте RMJ!' (Coming soon to the RMJ website) featuring '№ 24, 2013. Педиатрия' (Issue 24, 2013. Pediatrics). This section highlights the treatment of children with colds and complications, including the differential approach to the treatment of cough, the prevention of various types of colds and their complications, and the use of vitamin-mineral complexes in children.

On the right side of the page, there is a 'Последние темы форума' (Latest forum topics) section with a link to 'Демонстрация статьи Татьяны Саранди и др.'. It also includes a 'Все: Поздравляю! Журнал "Клиницист" стал победителем конкурса "Лучший медицинский журнал"'. Below this is a 'Новости' (News) section with a link to '13.10.2010 Новый номер: Номер 19 за 2010 год доступен для чтения на сайте журнала!'. There is also a 'Опрос' (Poll) section asking about the quality of articles on the website.

At the bottom of the page, there is a footer with copyright information, a phone number (495) 545-09-80, an email address (post@rmj.ru), and a note that the website is registered with the Ministry of Communications of the Russian Federation. It also lists various medical specialties and departments represented in the journal.