

Состояние клеточных факторов неспецифической защиты слизистых оболочек верхних дыхательных путей у детей с рецидивирующим бронхитом до и после ингаляционного курса лекарственных препаратов

Г.Р. Сагитова, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ГБУ ВПО АГМУ Минздрава России, член-корр. РАЕ, внештатный эксперт МЗ АО

В.В. Бак, врач высшей категории, заведующая отделением физиотерапии ГБУЗ АО «ОДКБ им. Силищевой Н.Н.»

Проблемы педиатрической пульмонологии имеют не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость, поскольку, как показывают клинические наблюдения, заболевания органов дыхания, начавшиеся в детстве, довольно часто переходят в патологию у взрослых. Нередко они являются причиной инвалидизации детей и могут приводить к драматическим исходам.

На современном этапе все большее значение среди причинно-значимых факторов, способствующих возникновению и хронизации бронхолегочной патологии, придается воздействию метеофакторов, продолжающейся урбанизации, миграции, повышению плотности населения и, конечно, разнообразным неблагоприятным экологическим влияниям. Несомненно, это ведет к формированию «хронического стресса». Известно, что при различных патологических состояниях в первую очередь реагируют факторы неспецифической резистентности, а затем формируется клеточный и гуморальный иммунный ответ.

Первым барьером, способным противостоять любому чужеродному антигену, выступают слизистые оболочки верхних дыхательных путей (ВДП). От того, в каком состоянии находятся первичные элементы резистентности организма, во многом зависят возникновение, течение и исход заболевания.

В то же время, слизистые оболочки ВДП не только доступны для клинического исследования, но и позволяют в полном объеме охарактеризовать состояние защитного барьера слизистой всего респираторного тракта, так как установлены единство в строении и функционировании слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей, схожесть нейрогуморальной регуляции, секреторной активности слизистых оболочек носа и бронхов.

Не менее животрепещущей в сложившейся экономической ситуации проблемой считается доступность для широкого использования методов коррекции факторов резистентности детского организма. «Иммунная реанимация» в настоящее время – один из главных разделов комплексного лечения рецидивирующих, хронических форм бронхита как у детей, так и у взрослых.

Простые, атравматичные, исключают психологический фактор и экономически доступные методы терапии незаслуженно забыты. Между тем, значимость таких методов, особенно в педиатрии, трудно переоценить. К таким способам лечения можно отнести и ингаляционную терапию, которая легко выполнима, не несет существенной нагрузки на растущий организм, хорошо воспринимается и переносится детьми, что, конечно, положительно сказывается и на комплаентности пациентов.

Цель работы

Установить эффективность и безопасность ингаляционного способа применения препарата Мирамистин® у детей с рецидивирующим бронхитом на основании данных оценки факторов неспецифической резистентности слизистых оболочек верхних дыхательных путей.

Материалы и методы

Работа проводилась на базе ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой». Проводилось определение уровней показателей эпителиальных клеток (ЭП) и полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в слизистых оболочках ВДП у пациентов с рецидивирующим бронхитом до и после применения препарата Мирамистин®. Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows. Release 6.0». Критерий достоверности при $p < 0,05$.

Пациенты дополнительно были разделены на 2 возрастные группы с учетом анатомо-физиологических особенностей: в первую группу включены дети от 3 до 6 лет; во вторую – 7–8 лет.

Изучение клеточных компонентов неспецифической резистентности слизистых оболочек ВДП мы проводили, исследуя их функциональные особенности в буккальном отпечатке, а также смывах из зева и носа. Выбранные для изучения участки ВДП не случайны, т.к. буккальный эпителий считается анатомически наиболее стабильным образованием, которое наименее подвержено изменениям.

По региональным данным, в последние годы отмечается четкая тенденция роста частоты рецидивирующего бронхита (РБ) у детей. В структуре бронхолегочной патологии (БЛП) он занимает второе место, уступая лишь бронхиальной астме.

Нами было обследовано 46 детей, страдающих рецидивирующим бронхитом. Среди них мальчиков было 26, девочек – 20. Диагноз рецидивирующего бронхита выставлялся с учетом последней классификации бронхолегочных заболеваний у детей (2009 г.).

Среди больных РБ преобладали дети дошкольного возраста, посещающие детские учреждения, что может быть связано не только с анатомо-физиологическими особенностями данного периода, но и являться следствием т.н. «перекрестного инфицирования» еще не «поправившегося» от предыдущего респираторного заболевания ребенка.

Группу обследуемых составили преимущественно больные с длительностью течения РБ от 2 до 5 лет, большей частью обострения регистрировались 2–4 раза

в год. В то же время, у 22,8% детей наблюдалось более 4 обострений в год. Как правило, дети заболели осенью, зимой, ранней весной. После перенесенного острого респираторного заболевания появлялся сухой, иногда болезненный кашель, который затем становился влажным со слизистой или слизисто-гноющей мокротой.

У части больных детей (28) при проведении бактериологического исследования мокроты была выделена патогенная микрофлора, представленная стафилококковой (8), стрептококковой (11), смешанной флорой (9). Перкуторно – над легкими определялся ясный легочный звук, у 10 детей выявлялось некоторое укорочение легочного звука в межлопаточной области. Аускультативно – чаще всего на фоне жесткого дыхания выслушивались рассеянные сухие и влажные хрипы, преимущественно крупного и среднего калибра. При проведении R-графического обследования у больных выявлялись перибронхиальные и периваскулярные изменения, выраженность которых зависела от продолжительности заболевания и длительности периода обострения.

Бронхоскопическое обследование было проведено 22 больным с дифференциально-диагностической целью. Выявлены признаки катарального и гнойного эндобронхита долевых бронхов.

При оценке функции внешнего дыхания нарушения легочной вентиляции обнаружены у 20,3% детей, преимущественно по смешанному типу.

В традиционных лабораторных показателях активность воспалительного процесса регистрировалась у половины обследованных.

Мы изучили цитограммы слизистых оболочек ВДП у 46 детей с РБ: состояние иммунокомпетентных клеток (ПЯЛ и эпителиальных клеток в буккальном отпечатке, смывах из зева и носа). Исследование у больных проводилось в два этапа: при поступлении (в острый период) и после проведения курса терапии.

Все пациенты были разделены на две группы по 23 человека: пациенты первой группы – получали базисную терапию (муколитики, мукокинетики, фитосредства в виде сиропа, ЛФК, массаж) в комбинации с ингаляциями препарата Мирамистин. Пациенты второй группы – вместо Мирамистина получали ингаляции 0,9% физиологического раствора. Группы были однородны и рандомизированы случайным образом.

Анализ цитологических показателей слизистых оболочек ВДП пациентов с РБ проводили в сравнении с аналогичными показателями здоровых детей.

Как видно из таблицы 1, во всех возрастных группах у детей с РБ в остром периоде заболевания отмечаются изменения в состоянии клеточных факторов неспецифической защиты ВДП.

Достоверно увеличивается содержание ПЯЛ и ЭП клеток во всех субстратах в фагоцитирующем состоянии. Содержание же клеточных элементов (ПЯЛ и ЭП), находящихся в нефагоцитирующем состоянии, у больных являлось достоверно более низким по сравнению с контрольной группой. Оказалось, что явления фагоцитоза наиболее выражены у больных в области зева и носа. Это еще раз подтверждает факт их принадлежности к наиболее анатомически уязвимым областям, следствием чего и является изменение активности клеточных элементов слизистой оболочки ВДП.

Всем детям с РБ проводилась терапия согласно разработанным и установленным программам лечения. Ультразвуковые ингаляторы OMRON, как и компрессорные, выпускаются в модификациях, пригодных к эксплуатации в лечебно-профилактических учреждениях и домашних условиях. Важно, что фракционно-дисперсионный состав аэрозоля представляет собой частицы диаметром 1–5 мкм. Ингаляции проводили с помощью компрессорного небулайзера марки OMRON CompAIR C28, используя маску. При выборе ингалятора мы руководствовались следующими принципами: простотой подготовки и легкостью проведения ингаляции в режиме естественного дыхания, экономичностью использования лекарственного средства, неограниченностью работы ингалятора и скоростью подачи аэрозоля 0,06 мл/мин.

Пациенты дышали через рот и нос. Для проведения процедуры использовали 3–4 мл препарата Мирамистин (1 группа) и 3–4 мл физ. раствора 0,9% (2 группа). Ингаляции проводили ежедневно 2 раза в день в течение 5 минут у детей 3–6 лет и 3 раза по 10 минут у детей 7–8 лет. Курс лечения составлял 10 ингаляций. Для достижения оптимального эффекта придерживались общих принципов проведения физиопроцедур (Пономаренко Г.Н., Червинская А.В., 1998 г.).

Препарат Мирамистин (бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат)

Таблица 1. Сравнительная характеристика цитологических показателей слизистых оболочек ВДП у детей разных возрастных групп при рецидивирующем бронхите в остром периоде (M±m)

| Исследуемый показатель (абс. кол-во клеток) | Группы | Буккальный отпечаток | | Смыв из зева | | Смыв из носа | |
|---|--------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| | | Возраст | | | | | |
| | | 3–6 лет | 7–8 лет | 3–6 лет | 7–8 лет | 3–6 лет | 7–8 лет |
| ЭП 0 | К | 7,1±0,8 | 12,9±0,9 | 9,2±0,4 | 30,5±0,3 | 17,2±0,4 | 19,2±0,6 |
| | Б | 5,5±0,1 * | 11,0±0,2 * | 8,2±0,1 * | 26,1±0,3 ** | 15,5±0,1 ** | 10,2±0,1 ** |
| ЭПФ | К | 5,8±0,7 | 21,2±1,2 | 6,8±0,8 | 32,5±0,5 | 8,3±0,2 | 21,0±0,5 |
| | Б | 7,9±0,1 ** | 29,5±0,05 ** | 12,7±0,1 ** | 37,2±0,2 ** | 12,9±0,1 ** | 26,0±0,1 ** |
| ПЯЛ 0 | К | 10,9±0,2 | 15,1±0,5 | 12,0±0,3 | 17,2±0,5 | 13,3±0,7 | 15,8±0,2 |
| | Б | 7,9±0,1 ** | 12,5±0,05 ** | 11,3±0,20 ** | 15,3±0,05 ** | 11,4±0,1 ** | 14,5±0,05 ** |
| ПЯЛ ф | К | 7,1±0,4 | 18,3±0,4 | 8,4±0,2 | 22,9±1,2 | 7,8±0,4 | 18,1±0,4 |
| | Б | 9,2±0,100 ** | 21,5±0,05 ** | 13,3±0,1 ** | 29,5±0,05 ** | 10,6±0,2 ** | 24,7±2,0,1 ** |

Примечание:

* – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; ЭП 0 – эпителиальные клетки нулевые; ЭПФ – эпителиальные клетки фагоцитирующие; ПЯЛ 0 – полиморфно-ядерные лейкоциты нулевые; ПЯЛ ф – фагоцитирующие полиморфно-ядерные лейкоциты; К – контрольная группа (здоровые дети); Б – больные дети (острый период заболевания)

разрешен к медицинскому использованию (регистрационный номер *PN001926/01 от 13.12.2007 г.*). Обладает выраженным антимикробным действием и, что важно, не теряет своих свойств при диспергировании в аэрозоли, при этом степень дисперсности позволяет активно депонировать препарат. Создается высокая концентрация лекарственного средства непосредственно в очаге воспаления.

Сравнительный анализ терапии

У всех пациентов 1 группы после курса терапии отмечалась нормализация клинико-лабораторной картины: отсутствие жалоб, улучшение самочувствия, повышение активности, улучшение аппетита, кашель купировался, нормализовались физикальные данные. Оценка симптомов кашля проводилась по 3-балльной шкале (0 – симптом отсутствует, 3 – выражен максимально). У 3 больных кашель прекратился полностью (0 баллов) на 3 день, у 7 – к концу первой недели, у 4 – на 9 день, у 9 – к 15 дню. Лабораторные показатели крови также нормализовались, хотя у части больных оставался сниженным гемоглобин.

У пациентов 2 группы кашель с оценкой в 2 балла определялся к 7 дню у 8 пациентов, кашель с оценкой в 0 баллов определялся у 5 человек к 9 дню, а у 10 человек – к 23 дню на 1 балл.

Содержание ЭП клеток и ПЯЛ, как нулевых, так и фагоцитирующих, в 1 группе, в период реконвалесценции, как правило, приближается к уровню контрольной группы ($p \leq 0,001$). У второй группы после лечения достоверное ($p \leq 0,001$) увеличение содержания ПЯЛ ф (выше среднего) в цитограммах смывов из зева ($23,4 \pm 0,3$; $37,5 \pm 0,01$) и носа ($13,0 \pm 0,1$; $29,1 \pm 0,1$) во всех возрастных группах отмечалось в 57,1% случаев. Т.е. несмотря на положительную клиническую симптоматику, на клеточном уровне активность фагоцитоза сохранялась, что свидетельствует о неполной лабораторной ремиссии. У 8 детей из этой группы (дошкольного возраста) заболевание носило затяжной характер. При тщательном анализе данных анамнеза установлено, что у детей имелась отягощенность по атопии (а именно, пищевая сенсibilизация). Интересным представляется и то, что у этой же подгруппы содержание ЭП 0 было достоверно более низким по сравнению со средними величинами ($6,3 \pm 0,05$). Увеличение количества фагоцитирующих ПЯЛ может быть связано с повышенной их миграцией из кровяного русла к месту внедрения возбудителя, а уменьшение числа ЭП 0 клеток – свидетельствовать о нарушении мукоцилиарного клиренса ВДП.

Побочных и нежелательных явлений, требующих отмены препарата, ни у одного из наблюдаемых больных отмечено не было.

Приведенные показатели состояния клеточных элементов слизистой оболочки ВДП являются величинами усредненными и дают возможность охарактеризовать состояние защитного барьера слизистых оболочек в целом.

У 6 детей (младшего школьного возраста) после курса базисной терапии (2 группа), когда отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика картины заболевания, фагоцитирующая реакция ПЯЛ в цитограмме смыва из носа оставалась сниженной, что мы связываем

с неблагоприятной в эпидемиологическом отношении ситуацией по ОРВИ, сложившейся в данный период времени в отделении. На амбулаторном этапе наблюдения у 3 из них вирусная инфекция протекала с выраженным синдромом интоксикации и в конечном итоге привела к рецидиву бронхита. Следовательно, снижение фагоцитирующей реакции ПЯЛ благоприятствует вторжению возбудителей в нижележащие дыхательные пути с последующим возникновением в них воспалительного процесса, т.к. ПЯЛ способствуют микросанации слизистой оболочки ВДП.

При анализе изменений общепринятых лабораторных показателей активности воспалительного процесса при РБ у детей нами установлена корреляционная связь слабой степени между показателями фагоцитоза клеток и количеством лейкоцитов ($r = 0,27$, $p \leq 0,01$) и средней степени с СОЭ ($r = 0,36$, $p \leq 0,01$).

Несмотря на то, что у большинства больных отмечались сдвиги в содержании Иг основных классов, коррелятивная связь отмечена только между фагоцитирующими клетками и ИгА ($r = 0,35$, $p \leq 0,01$).

Таким образом, можно заключить, что у детей с рецидивирующим бронхитом в отдельные периоды жизни выраженные фагоцитирующие реакции со стороны иммунокомпетентных клеток (ЭП и ПЯЛ) ВДП отражают состояние защитного барьера на протяжении всего респираторного тракта. Включение в комплексную программу терапии ингаляций Мирамистина позволяет сократить сроки наступления реконвалесценции, что подтверждается данными состояния клеточных факторов слизистых оболочек ВДП. И в то же время у тех больных, у которых не нормализовались показатели содержания нулевых и фагоцитирующих ПЯЛ и ЭП, следует ожидать присоединения любой вирусно-бактериальной инфекции, что может вызвать рецидив заболевания.

Литература

1. Иммунология и иммунопатология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищева. - М. - 1996. С. 383.
2. Аванесов А.М., Калантаров Г.К. Сравнительная оценка иммунологической эффективности препаратов мирамистин и хлоргексидин у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести. // *Современные проблемы науки и образования*, 2013, №4, <http://www.science-education.ru/>.
3. Разноуровневая система оказания комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детям инвалидам. Методические рекомендации. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др., М., 2012, С.27.
4. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ушакова В.В. Современное состояние проблемы часто болеющих детей. // *Пед. фармакология*. - 2007. - №4 (2). - С.44-52.
5. Сагитова Г.Р. Клинико-диагностическое значение комплексной оценки показателей естественной защиты при бронхолегочных заболеваниях у детей. Дисс. канд. мед. наук. Астрахань, 1998.
6. Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей. // *Педиатрия*. - 2012. - 91(5):67-73.