

ВОЗМОЖНОСТИ МЕСТНОГО ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ

БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

Хронический тонзиллит занимает значимое место в структуре оториноларингологической патологии. Наиболее важным этиотропным фактором развития данного заболевания являются β -гемолитические стрептококки группы А. В ряде случаев клинические проявления хронического тонзиллита практически не беспокоят пациента, что не исключает формирования метатонзиллярных осложнений и в целом негативного влияния на организм человека. Способ лечения больных хроническим тонзиллитом определяется формой заболевания.

При декомпенсации процесса показана тонзиллэктомия, при компенсированной форме проводится консервативное лечение. Одним из основных методов терапии является промывание лакун миндалин. С этой целью возможно применение отечественного антимикробного препарата Диоксидин.

Препарат обладает избирательной активностью в отношении различных патогенов: бактерий, вирусов, грибов, простейших, в т. ч. *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus spp.* и пр. Опыт использования Диоксида для лечения патологии лор-органов свидетельствует о высокой эффективности и безопасности препарата при местном использовании.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, β -гемолитические стрептококки группы А, консервативное лечение, местная этиотропная терапия, Диоксидин.

V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., G.N. NIKIFOROVA, MD, Prof., E.V. SHEVCHIK, PhD in medicine, A.V. ZOLOTOVA, K.B. VOLKOVA
Sechenov First Moscow State Medical University
POSSIBILITIES OF TOPICAL ETIOTROPIC THERAPY OF CHRONIC TONSILLITIS PATIENTS

Chronic tonsillitis takes an important place in the structure of the otorhinolaryngologic practice. The most important etiotropic factor of this diseases development is β -hemolytic streptococci of A group. In a number of cases clinical manifestations of chronic tonsillitis practically do not worry the patient, which doesn't exclude formation of metatonsillar complications and on the whole negative effect on the human body. The method to treat chronic tonsillitis patients is determined by a form of the disease.

In the event of the process decompensation tonsillectomy is indicated, in the compensated form conservative therapy is performed. One of the major methods of therapy is washing of tonsil lacunes. With this purpose it's possible to use the antimicrobial drug Dioxidine produced in Russia.

The drug has a selective activity with respect to various pathogens: bacteria, viruses, fungi, the protozoa, including *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*. The experience of use of Dioxidine for the therapy of ENT-organs pathology testifies about high effectiveness and safety of the drug for topical use.

Keywords: chronic tonsillitis, β -hemolytic streptococci of A group, conservative therapy, local etiotropic therapy, Dioxidine.

Заболевания глотки занимают значимое место в практике оториноларинголога и достаточно часто становятся зоной ответственности врачей других специальностей. Широкая распространенность фарингеальной патологии и ее возможное негативное влияние на другие органы и системы человека определяют актуальность данной проблемы.

Отдельного внимания клиницистов заслуживает такая нозологическая форма, как хронический тонзиллит. Хронический тонзиллит определяется как заболевание с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции небных миндалин, морфологически выражающееся альтерацией, экссудацией и пролиферацией, приводящее к угнетению неспецифических факторов естественной резистентности организма, нарушению гуморального и клеточного звеньев иммунитета, с периодическими обострениями в виде ангин.

В историческом плане хронический тонзиллит уже давно рассматривается как заболевание инфекционно-аллергического генеза (Б.С. Преображенский, 1966), однако этиология и патогенез хронического тонзиллита на сегодняшний день до конца не изучены.

Хронический воспалительный процесс может также возникать в глоточной, язычной и других миндалинах, но такие случаи занимают не более 4–5% от всех инфекционных заболеваний лимфоидного глоточного кольца. Хроническим тонзиллитом страдают 10–15% детей и подростков и 5–10% взрослой популяции, причем преимущественно лица трудоспособного возраста [1–5].

У здоровых людей на поверхности структур глотки, в т. ч. и в лакунах небных миндалин, постоянно присутствуют различные инфекционные агенты. Именно в лакунах происходит распознавание, фагоцитоз и презентация антигенов В- и Т-клеткам лимфоидной ткани и развиваются

антигенспецифичные клеточные реакции. В нормальных условиях микроорганизмы, колонизирующие глотку, не могут проникать в глубокие слои органа и обуславливать развитие патологического процесса.

Пусковыми моментами в развитии заболевания являются формирование дисбиоза слизистой оболочки вследствие различных неблагоприятных факторов и повторные воспалительные процессы, приводящие к местной иммунодепрессии. В значительной степени иммунодепрессия проявляется уменьшением способности клеток миндалин к образованию антител, снижением уровня цитотоксической активности иммунокомпетентных клеток, нарушениями рецепции и продукции цитокиновых молекул в лимфоидной ткани.

При хроническом воспалении в миндалинах появляются клетки, обладающие способностью ингибировать естественную цитолитическую активность клеток крови, а также, вероятно, и самих миндалин. Происходит антигенная «перегрузка» лимфоидной ткани, что приводит к явлению конкуренции антигенов. Немаловажную роль играют токсические субстанции микроорганизмов и общие аллергические реакции.

Развитию хронического тонзиллита способствует также стойкое нарушение носового дыхания (аденоиды у детей, искривление носовой перегородки, увеличение нижних носовых раковин, полипы носа и др.). Причинами местного характера нередко являются инфекционные очаги в близлежащих органах: кариозные зубы, гнойные гаймориты, хронические аденоидиты [1–4, 6].

На сегодняшний день предложено несколько классификаций хронического тонзиллита. Одной из первых является классификация Л.А. Луковского (1941, 1955, 1966), впоследствии несколько переработанная И.Б. Солдатовым (1975). Первый предложил различать компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную формы хронического тонзиллита.

При компенсированной форме нет видимой реакции со стороны всего организма и обострений (повторных ангин), заболевание представляет собой дремлющий очаг хронической инфекции в области лимфоидной ткани миндалин.

Субкомпенсированная форма характеризуется отсутствием тяжелых обострений и реакции организма, однако наблюдаются частые ангины. В силу значительного снижения общей реактивности организма и его аллергизации имеется состояние неустойчивой, неполной компенсации.

К декомпенсированному хроническому тонзиллиту относятся патологические процессы, протекающие как с местными и общими осложнениями (паратонзиллит, парафарингит, гнойный медиастенит, тонзиллярный сепсис, тонзиллогенная интоксикация, кардиотонзиллярный синдром), так и с тонзиллогенными инфекционно-аллергическими заболеваниями других органов и систем (ревматизм, гломерулонефрит и др.). Также признаками декомпенсации являются частые ангины (более 4 раз в год) и повышение уровня АСЛО, ревматоидного фактора, С-реактивного белка (т. н. ревмапробы).

Солдатов выделяет только компенсированную и декомпенсированную формы хронического тонзиллита.

Классификация Б.С. Преображенского и В.Т. Пальчуна включает простую и токсико-аллергическую форму хронического тонзиллита. К простой форме относятся случаи заболевания, протекающие только с местными симптомами, субъективными жалобами и объективными признаками заболевания, с периодическими ангинами или без них («безангинный» хронический тонзиллит). Токсикоаллергическая форма развивается в результате нарушения защитно-приспособительных механизмов, характеризуется общими явлениями, сопровождающими те или иные местные изменения. Значимость токсико-аллергических проявлений неоднозначна, в связи с чем различают I степень (с более легкими явлениями) и II степень (со значительно выраженными явлениями) токсикоаллергической формы хронического тонзиллита [1, 2].

Развитию хронического тонзиллита, как правило, предшествует перенесенная ангина, однако в ряде случаев данный патологический процесс развивается незаметно (безангинная форма хронического тонзиллита), маскируясь частыми острыми респираторными вирусными инфекциями и регионарными воспалительными процессами. Небные миндалины, ведя активную защитную работу, вторично вовлекаются в воспалительный процесс.

При хронизации воспалительного процесса в миндалинах патологические изменения чаще всего локализуются в лакунах, поражается лимфоидная ткань, которая заменяется соединительной. В лакунах образуются т. н. пробки, представляющие собой скопление слущенного эпителия слизистой оболочки, частиц пищи, живых и погибших микроорганизмов, лейкоцитов. Кроме пробок, может встречаться и жидкое гнойное содержимое. Вследствие рубцовых изменений некоторые лакуны миндалин суживаются и закупориваются, образуются замкнутые гнойные очаги. В миндалинах создаются благоприятные условия для персистенции патогенной флоры, что поддерживает воспалительный процесс. Инфекционные агенты нередко распространяются по лимфатическим путям, формируется регионарный лимфаденит.

В ряде случаев клинические проявления хронического тонзиллита практически не беспокоят пациента, что не исключает формирования метатонзиллярных осложнений и негативное влияние патологического процесса в глотке на развитие, течение и хронизацию заболеваний других органов и систем организма человека.

Возможно два варианта клинического течения хронического тонзиллита: без обострений со стертой клинической картиной в виде рецидивирующих лакунарных пробок и ухудшения на этом фоне общего состояния и с частыми ангинами.

Частота обострений хронического тонзиллита, как правило, составляет 1–3 раза в год, однако в некоторых случаях ангины могут развиваться и до 5–6 раз в год. Сопреженные заболевания, по разным данным, развиваются у 5–37% больных хроническим тонзиллитом, кроме того, ряд нозологических форм косвенно может быть связан с хроническим воспалением миндалин.

С разной частотой у таких пациентов наблюдаются коллагенозы (ревматизм, системная красная волчанка,

узелковый периартериит, склеродермия, дерматомиозит), гломерулонефрит, инфекционный неспецифический полиартрит, IgA-нефропатия, некоторые заболевания кожи (псориаз, экзема, полиморфная экссудативная эритема), тиреотоксикоз, поражение периферических нервов (плексит, радикулит), PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric associated with streptococcal infection – детские аутоиммунные нейropsychические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией), расстройства движения (хорея, тики, дистония, паркинсонизм), психические нарушения, расстройства сна. Длительная тонзиллогенная интоксикация может способствовать развитию тромбоцитопенической пурпуры и геморрагического васкулита [1, 2, 6–8].

Обычно диагностика хронического тонзиллита не вызывает затруднений. Диагноз ставится на основании жалоб больного, анамнеза болезни и осмотра ротоглотки. Как правило, больные хроническим тонзиллитом жалуются на дискомфорт и ощущение инородного тела в горле, неприятный запах и выделение плотных желтых комочков (тонзиллярных пробок) изо рта. В анамнезе у большинства пациентов наблюдались обострения процесса – стрептококковые ангины.

Патогномоничных симптомов хронического тонзиллита нет. Местными признаками хронического тонзиллита являются гиперемия и валикообразное утолщение краев небных дужек; спайки между миндалинами и небными дужками; разрыхленные, рубцово-измененные и уплотненные миндалины, гнойные кисты миндалин; казеозно-гнойные пробки или жидкий гной в лакунах миндалин; регионарный лимфаденит – увеличение и изменение консистенции зачелюстных лимфоузлов. Диагноз ставят при наличии двух и более вышеперечисленных местных изменений в глотке [1, 2, 4].

Способ лечения больных хроническим тонзиллитом определяется формой заболевания. При декомпенсации процесса показано удаление небных миндалин (двусторонняя тонзиллэктомия), при компенсированной форме проводится консервативное лечение. Необходимым мероприятием является санация регионарных очагов инфекции. Наиболее эффективным методом консервативного лечения больных хроническим тонзиллитом на современном этапе остается промывание лакун миндалин с последующей обработкой глотки антимикробными средствами.

На курс лечения проводится 8–10 процедур, в среднем раз в 6–12 мес. Дополнительно могут применяться физиотерапия, иммуностимулирующие препараты, бактериальные лизаты, адаптогены, антиоксиданты, фитотерапия, гомеопатические средства [1, 2, 4, 6].

В качестве средства для промывания лакун миндалин может быть использован отечественный антимикробный препарат – гидроксиметилхиноксалиндиоксид (химическая формула $C_{10}H_{10}N_2O_4$), являющийся производным ди-N-окси хиноксалина, выпускаемый под торговым названием Диоксидин. Диоксидин обладает избирательной активностью в отношении различных патогенов: бактерий, вирусов, грибов, простейших – и широким антимикробным спектром и бактерицидным типом дей-

ствия. Повреждение биосинтеза ДНК микробной клетки с глубокими нарушениями структуры нуклеотида происходит уже при субингибирующих концентрациях лекарственного средства. Для Диоксидина характерно повышение антимикробной активности в анаэробных условиях за счет индукции образования активных форм кислорода и активации свободно-радикальных процессов в условиях анаэробнобиоза. Препарат хорошо проникает в различные органы и ткани, не кумулирует при повторных введениях, экскретируется в основном почечно-выделительной системой.

Отмечено отсутствие роста резистентности изначально чувствительных к Диоксидину микроорганизмов в течение нескольких десятилетий его использования в клинике

Результаты исследований, проведенных в Институте медицинской генетики РАНХ, показали отсутствие повышения частоты мутаций в клетках крови человека при местном применении Диоксидина в рекомендуемых терапевтических дозах. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата, максимальная суточная доза Диоксидина для введения в полости 70 мл 1%-ного раствора. Терапевтическая доза при местной терапии заболеваний лор-органов, как правило, в разы меньше предельно допустимой. При использовании Диоксидина для промывания различных полостей значительная часть препарата сразу же эвакуируется.

На фоне применения Диоксидина в клинической практике не отмечено нефротоксического и ототоксического действия, а также отрицательного влияния на функцию печени. Препарат хорошо переносится, нежелательные явления, которые наблюдались врачами при местном применении, были рассмотрены как несерьезные и спонтанно купировались после отмены препарата [9–14].

Активность Диоксидина *in vitro* характеризуется воздействием на широкий круг возбудителей, среди которых *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus spp.* В литературе представлено достаточное количество клинических данных, подтверждающих терапевтическую эффективность Диоксидина у пациентов с разными формами инфекционных процессов в оториноларингологии, урологии, гинекологии, хирургии, травматологии. Отмечено отсутствие роста резистентности изначально чувствительных к Диоксидину микроорганизмов в течение нескольких десятилетий его использования в клинике. Опыт использования Диоксидина в Московском НИИ уха, горла и носа в 70–80-х гг. прошлого века для лечения гнойно-воспалительной патологии лор-органов свидетельствует о высокой эффективности и безопасности препарата при местном использовании и позволяет рекомендовать Диоксидин к широкому использованию в практике врача-оториноларинголога [9, 15–18].

В клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проводится наблюдательное исследование

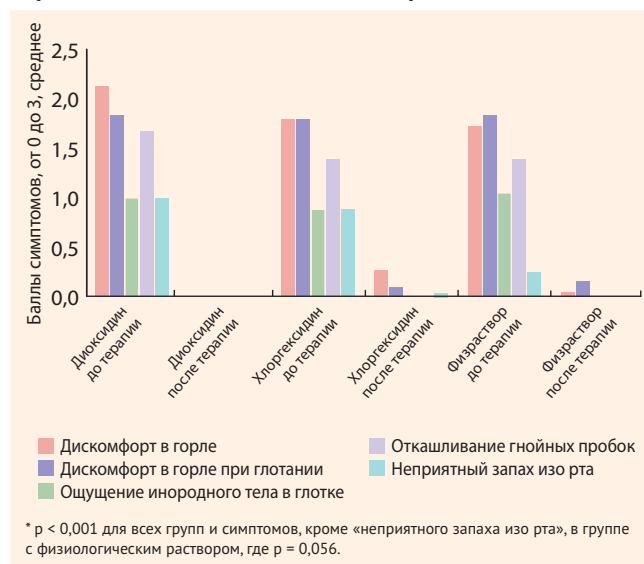
использования различных антимикробных средств, используемых для промывания лакун небных миндалин у пациентов с компенсированным хроническим тонзиллитом.

Целью исследования является оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности применения гидроксиметилхиноксалиндиоксида (0,5%-ный раствор) – Диоксидина, хлоргексидина биглюконата (0,02%-ный раствор) и 0,9%-ного раствора хлорида натрия. В исследование включено 60 взрослых пациентов с компенсированной формой хронического тонзиллита. Пациенты распределены на три терапевтические группы по 20 человек в каждой. Эффективность лечения в группах оценивалась по клиническим, лабораторным и бактериологическим данным, а также по продолжительности ремиссии патологического процесса.

Данные непосредственной клинической и микробиологической эффективности уже получены и приведены ниже; продолжительность ремиссии продолжает оцениваться. Каждый клинический и фарингоскопический симптом был ранжирован по четырехзначной шкале: от 0 – отсутствие симптома до 3 – выраженный симптом.

Данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют об эффективности консервативной терапии во всех трех группах (рис. 1).

Рисунок 1. Динамика клинических симптомов, сравнительная оценка до начала терапии и на 7-й день*



В терапевтической группе Диоксидина отмечено полное исчезновение жалоб к 7-му дню с начала лечения, тогда как в группах «Хлоргексидин» и «Физраствор» пациентов продолжало беспокоить чувство дискомфорта в горле (рис. 1).

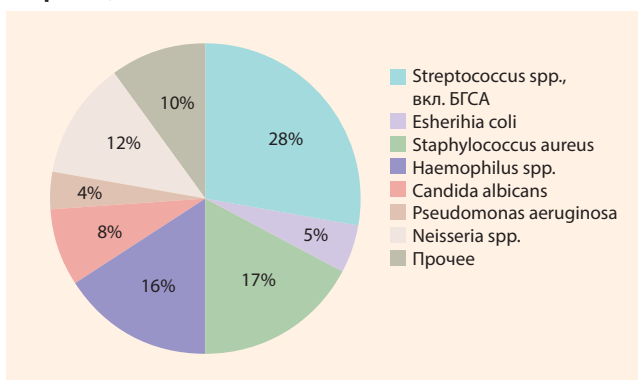
Фарингоскопически во всех группах отмечалась сопоставимая положительная динамика: уменьшились отек и разрыхленность миндалин, практически полностью исчезло патологическое содержимое в лакунах, незначительно уменьшились стойкие признаки хрониче-

ского тонзиллита – гиперемия и валикообразное утолщение краев небных дужек.

При анализе результатов микробиологического исследования мазков из лакун миндалин на фоне использования Диоксидина отмечается более выраженная тенденция к нормализации микробного пейзажа, проявляющаяся отсутствием или уменьшением колониеобразующих единиц микроорганизмов.

Микробиологический пейзаж до начала лечения был представлен на рисунке 2.

Рисунок 2. Микробиологическая картина до начала терапии, данные посева



В абсолютном большинстве случаев встречалась смешанная флора, что типично для хронических инфекционно-воспалительных процессов вообще и хронического тонзиллита – в частности.

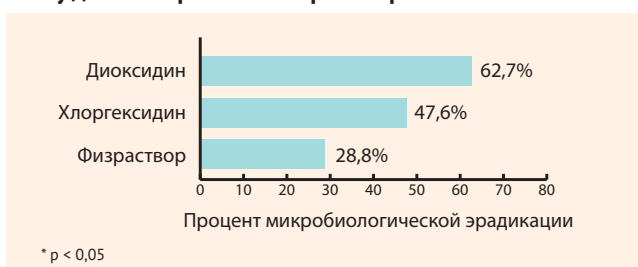
Лидерами по встречаемости среди возбудителей оказались бактерии рода *Streptococcus*, включая БГСА. Они определялись в 28% всех случаев.

Второе и третье место разделили *Staphylococcus aureus* и различные виды *Haemophilus* (17 и 16% соответственно); на четвертом месте – диплококки рода *Neisseria* (12%). Другие возбудители встречались существенно реже (рис. 2).

В ходе настоящего исследования микробиологическая картина заболевания оценивалась дважды: забор материала из зева с последующим посевом выполнялся до начала терапии и на 7-й день по ее окончании.

Данные динамической оценки представлены на рисунках 3 и 4.

Рисунок 3. Эрадикация всех выявленных возбудителей к 7-му дню консервативной терапии хронического тонзиллита*



На рисунке 3 приведена оценка случаев эрадикации всех возбудителей, выявленных до начала лечения в разных терапевтических группах. Речь идет о случаях, когда микроорганизм определялся до начала лечения и отсутствовал в результатах посева на 7-й день.

В группе физиологического раствора выявлен самый низкий процент эрадикации микроорганизмов, зарегистрированных до начала лечения, – 28,8%, в группе Хлоргексидина – 47,6%, в группе Диоксицина – 62,7%.

Таким образом, микробиологическая эффективность Диоксицина на 15% больше аналогичного показателя Хлоргексидина.

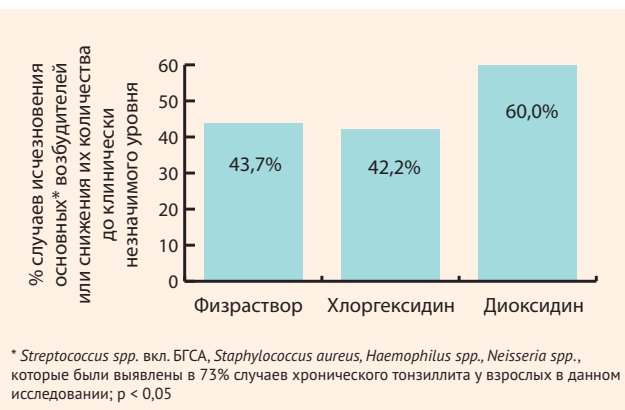
Такие результаты легкообъяснимы: солевые растворы без антибактериальной компоненты позволяют только механически очистить лакуны миндалин. Местные антисептики действуют только на поверхности слизистых оболочек. Однако известно, что хронический инфекционно-воспалительный процесс вовлекает более глубокие слои миндалин. Частично всасываясь с поверхности эпителия и поступая в подслизистый слой, Диоксидин оказывает бактерицидное действие на микроорганизмы, недоступные для местных антисептиков.

На фоне использования Диоксицина отмечается более выраженная тенденция к нормализации микробного пейзажа, проявляющаяся отсутствием или уменьшением колониеобразующих единиц микроорганизмов

Кроме эрадикации, была также оценена динамика бактериальной нагрузки на фоне различных видов местной терапии.

В качестве порогового значения клинически значимой бактериальной нагрузки было принято наличие возбудителя в количестве, более или равном 1×10^5 КОЕ/

Рисунок 4. Динамика бактериальной нагрузки к 7-му дню терапии



диагностический тампон [19–21]. Результаты приведены на рисунке 4.

Диоксидин демонстрирует практически 20%-ное преимущество в элиминации топ-4 возбудителей, вызывающих хронический тонзиллит (эрадикация или снижение КОЕ до клинически незначимого уровня).

Таким образом, в ходе настоящего исследования были показаны клинические и микробиологические преимущества препарата Диоксидин в эмпирической терапии хронического тонзиллита у взрослых пациентов. При применении Диоксицина отмечается полное исчезновение жалоб к 7-му дню с начала лечения, положительная динамика фарингоскопических симптомов, снижение бактериальной нагрузки до клинически незначимого уровня.

Диоксидин может быть рекомендован в качестве препарата первого выбора для местной эмпирической терапии хронического тонзиллита у взрослых.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчун В.Т. и др. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с.
2. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 288 с.
3. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Аксенова А.В., Гусева О.А. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний. *Вестник оториноларингологии*, 2012, 2: 5-12.
4. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н. Тонзиллофарингиты: диагностика и лечение. *Справочник поликлинического врача*, 2007, 1(5): 58-61.
5. Мерта Дж. Справочник врача общей практики. «Практика». Москва. McGraw-Hill Libri Italia srl 1998. 643 с.
6. Лучшева Ю.В., Изотова Г.Н. Местная терапия при тонзиллите. *РМЖ*, 2011, 9(6): 420-426.
7. Мальцева Г.С. Особенности клинического течения хронического тонзиллита в современных условиях. Материалы научно-практической конференции «Современные технологии в оториноларингологии», посвященной 115-летию создания первой кафедры оториноларингологии в России. СПб.: ВмедА, 2008: 72-74.
8. Gwaltney JM. Pharyngitis and tonsillitis. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Edition. NY: Churchill Livingstone. 1996: 566-569.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Диоксидин.
10. Падейская Е.Н. Производные хиноксалина и сульфаниламида в химиотерапии бактериальных инфекций. Дисс... д-ра мед. наук. М., 1983.
11. Падейская Е.Н. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация. 1989: 1-18.
12. Падейская Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции. *Инфекции и антимикробная терапия. Сложные вопросы антимикробной химиотерапии*, 2001, 3(5).
13. Пономарева Т.Р., Дронова О.М. Антибактериальные препараты. Сборник трудов ВНИХФИ. М. 1984: 23-27.
14. Suter W, Russelet A, Knusel F. *Agents Chemother*, 1978, 13(5): 770-83.
15. Отчет о результатах оценки активности in vitro антимикробного препарата диоксидин на базах НЦССХ им А.Н. Бакулева, при участии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, НИИ хирургии им. А.В. Вишневского, ЦИТО им. Н.Н. Приорова, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.
16. Пономарева Т.Р. *Антибиотики и медицинская биотехнология*, 1987, 13: 199-202.
17. Дайняк Л.Б., Цырульникова Л.Г., Загорянская М.Е., Кунельская В.Я. Раны и раневая инфекция. Материалы Международной конференции. М., 1998: 108-113.
18. Даченко Б.М., Блатун Л.А., Перцев И.М. и др. Современные возможности и перспективы местного медикаментозного лечения ран. Всесоюзная конференция. М., 1991: 20-22.
19. Приказ МЗ СССР от 22 апреля 1985 г. №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тица. М.: «Лабинформ», 1997. 942 с.
20. Nightingale C et al. Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory And Clinical Practice. 2006. M. Dekker inc. 550 ps.