«Бактериальные иммунокорректоры в профилактике и лечении хронических заболеваний глотки у детей»

Проф. Т.И. Гаращенко, РГМУ

Критерии включения детей в группу часто болеющих (В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, 1986)

Возраст ребенка	Частота эпизодов ОРЗ в год
До 1 года	4 и более
1-3 года	6 и более
4-5 лет	5 и более
Старше 5 лет	4 и более

Флора, высеваемая из зева длительно и часто болеющих детей (обследовано 100 детей детских садов г. Москвы, 2000 г.)

- ***<u>Высеваемость</u>***

  - стафилококки – 78% детей

  Staph. aureus – 62% детей

  - стрептококки – 16% детей

  Str. pyogenes – 9% детей

  - corinebacter - 10 % детей

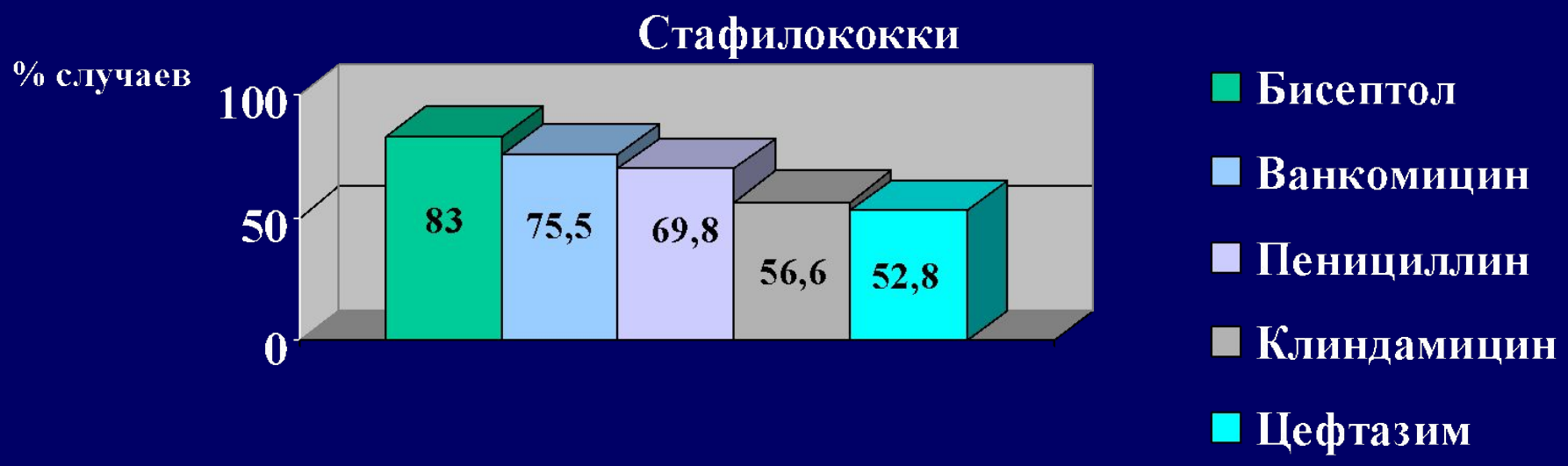
  - candida albicans - 12 % детей

  - монокультура - 60 % детей

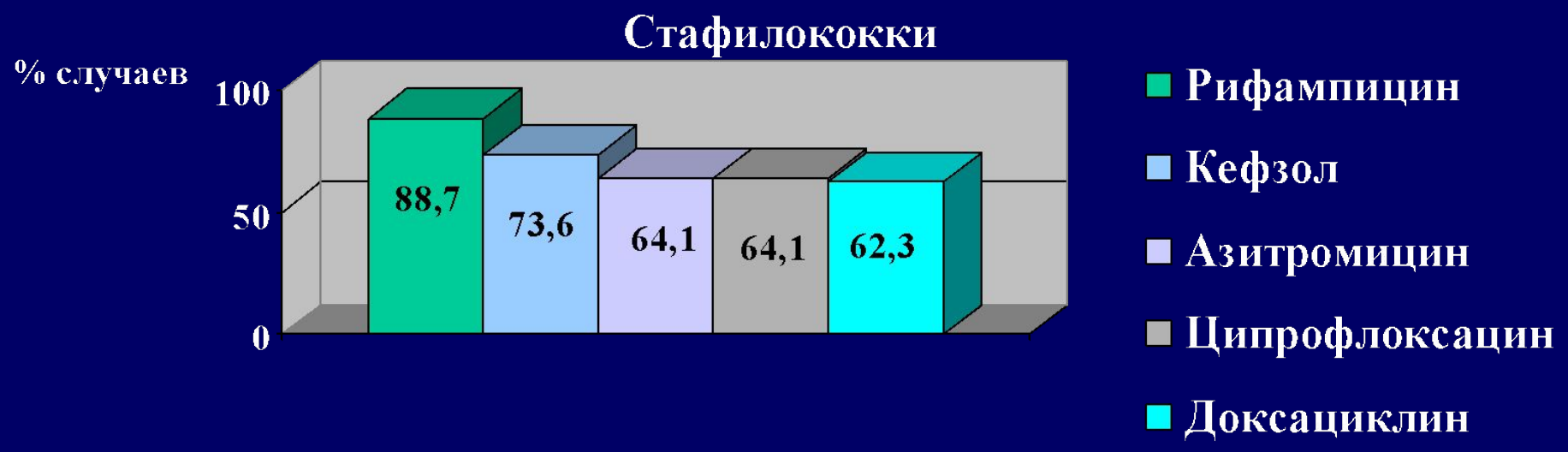
  - два и более штамма - 16 % детей

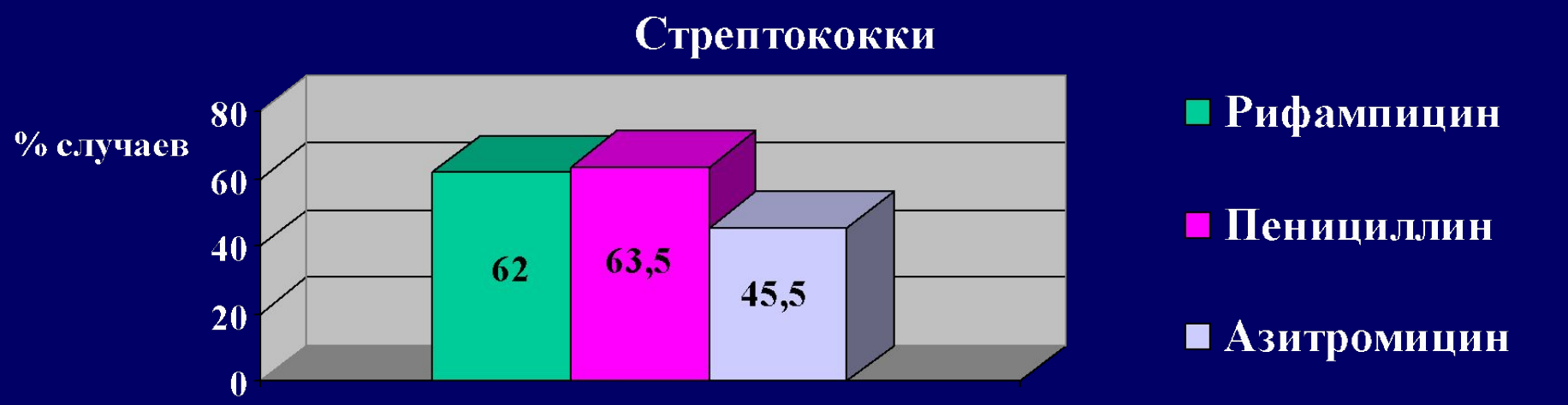
  - роста флоры не обнаружено - 9 % детей

Устойчивость флоры, высеваемой из зева длительно и часто болеющих детей (обследовано 100 детей детских садов г. Москвы, 2000 г.)



Чувствительность флоры, высеваемой из зева длительно и часто болеющих детей (обследовано 100 детей детских садов г. Москвы, 2000г.)





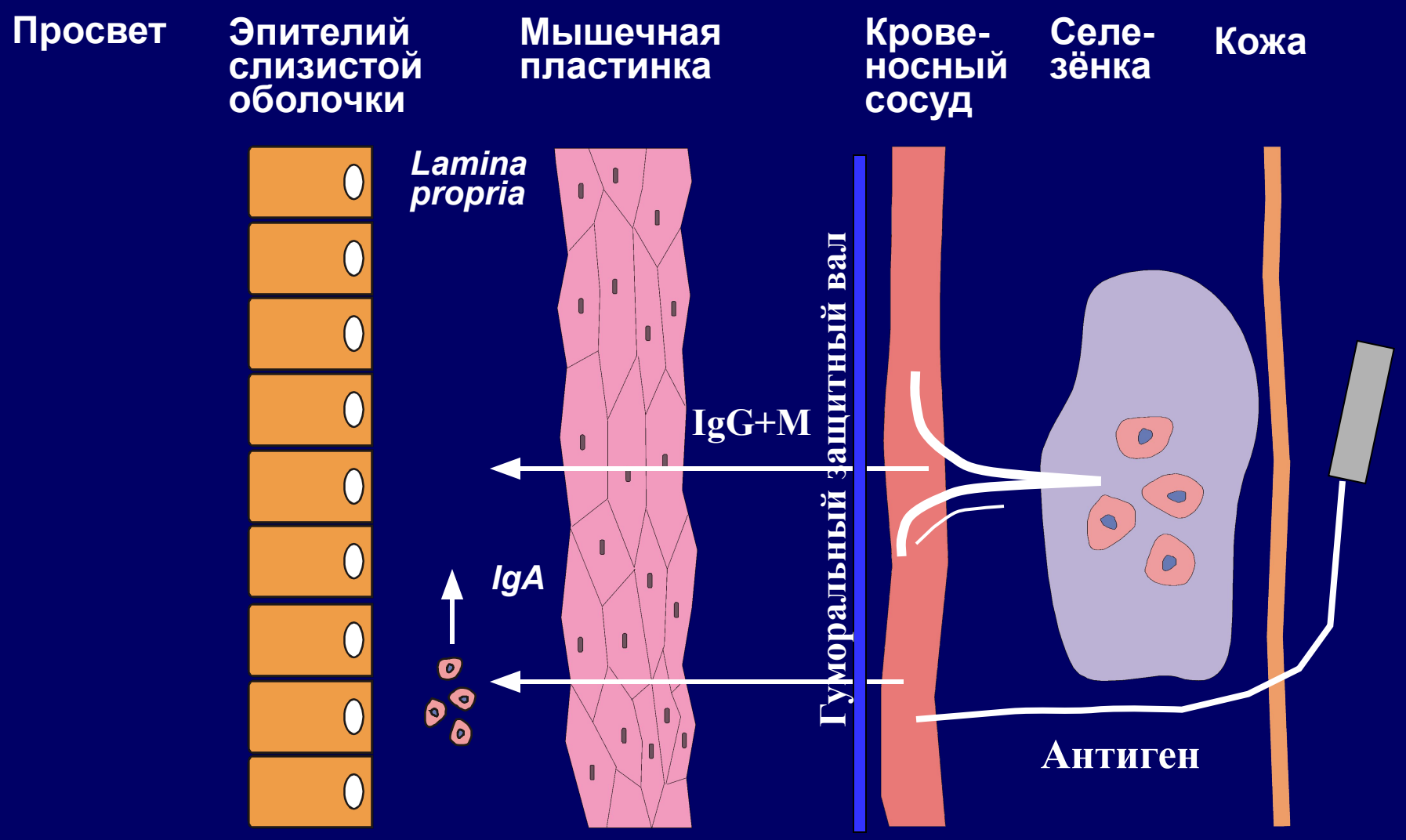
Доля бактериальных возбудителей (%) в этиологии распространенных респираторных инфекций у детей

Микроорганизм	Острый средний отит	Острый синусит	Тонзиллит	Продукция ↕ лактамаз
H.influenzae	14-31	6-26	+	15-30
S.pneumoniae	26-53	20-35	+	
S.pyogenes	0,3-24	1-4	≥30	
M.catarrhalis	3	2	+	75-90
S.aureus	0-3		+	95

Возбудители инфекций дыхательных путей в составе иммуномодуляторов бактериального происхождения

МИКРООРГАНИЗМЫ	**ВП-4**	**ИРС19**	**Рибомунил**	**Бронхо-мунал «П»** (Бронхо-мунал)
	Бактериальный экстракт (лизат):	Бактериальный экстракт (лизат):	Бактериальные рибосомы	Бактериальный экстракт (лизат):
ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ				
Streptococcus pneumoniae		+	+	+
Haemophillus influenzae		+	+	+
Moraxella catarrhalis		+, а также M.flava, M.perflava		+
Streptococcus viridans				+
Streptococcus pyogenes		+	+	+
Klebsiella pneumoniae	+	+	+, а также протеогликан клеточной стенки	+
ДРУГИЕ				
Esherichia coli	+			
Proteus vulgaris	+			
Enterococcus fecalis		+		
Gaffkia tetragena		+		

Путь антигена и антител после парентеральной иммунизации



Применение Бронхо-мунала «П» у часто и длительно болеющих детей: иммунологические результаты

<u>НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:</u>

- **Увеличение числа CD3+, CD4+ -клеток, Т-киллеров, ЕК-клеток;**
- **Повышение функциональной активности макрофагов;**
- **Увеличение способности клеток периферической крови вырабатывать альфа- и гамма- интерферон (повышение индуцированного синтеза интерферона).**

«Профилактика патологии ЛОР-органов в группе часто болеющих детей бактериальным иммуномодулятором Бронхо-мунал «П» (многоцентровой клинико-иммунологическое исследование)»
Т.И. Гаращенко, М.Р. Богомильский, С.В. Рязанцев, И.А. Тузанкина, Т.П. Маркова, В.Н. Шершнев, Г.В. Сорокин.
«Актуальные проблемы пульмонологии» по ред. акад. РАМН, проф. А.Г. Чучалина, М-2000, стр. 785-799

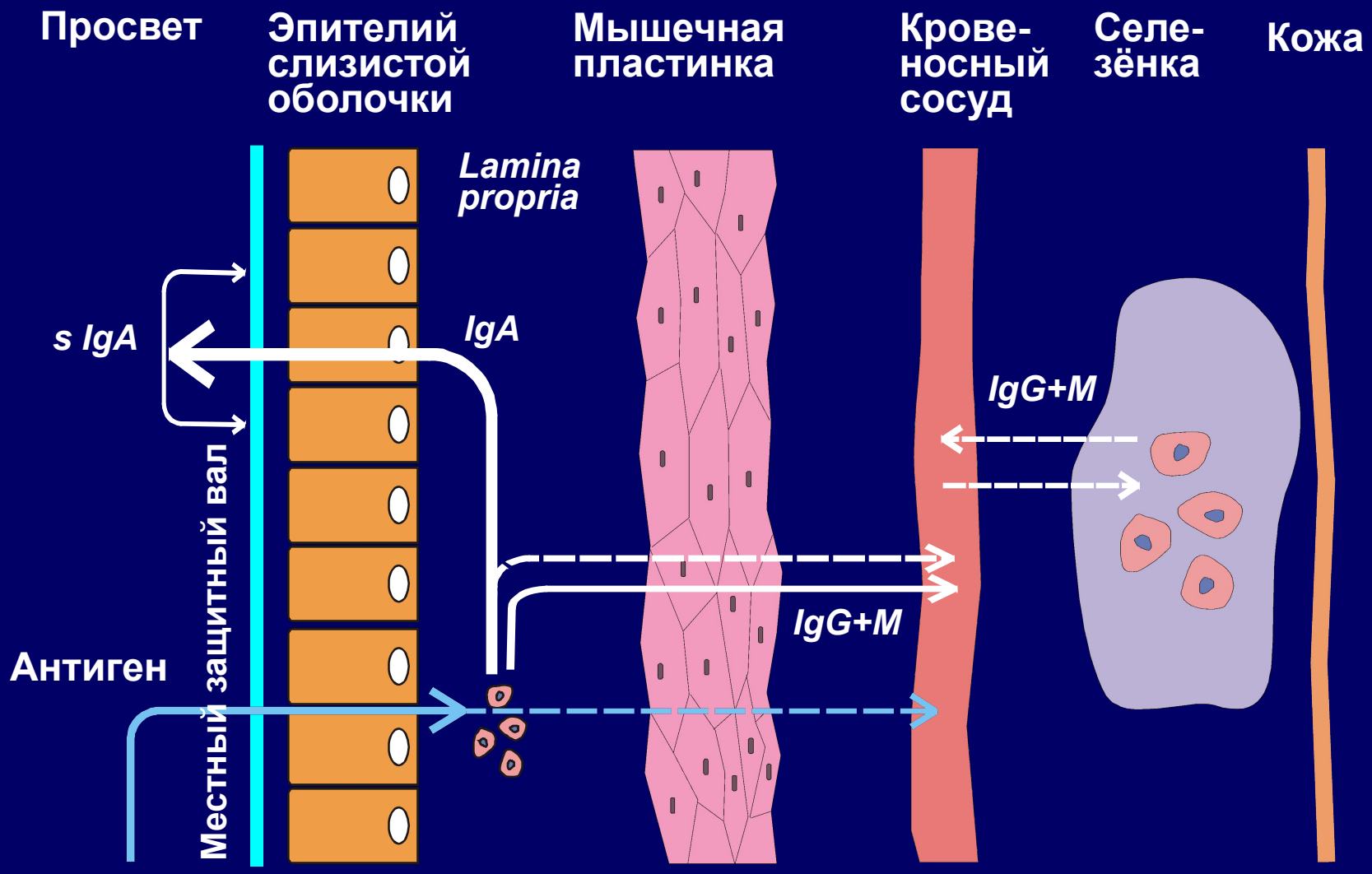
Применение Бронхо-мунала «П» у часто и длительно болеющих детей: иммунологические результаты

<u>СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:</u>

- **Повышение синтеза IgA;**
- **Фиксация IgA на слизистых;**
- **Усиление системы местного иммунитета;**
- **Снижение среднего геометрического титра специфических IgG-антител вследствие ументшения активности хронической инфекции (в результате уничтожения патогенов).**

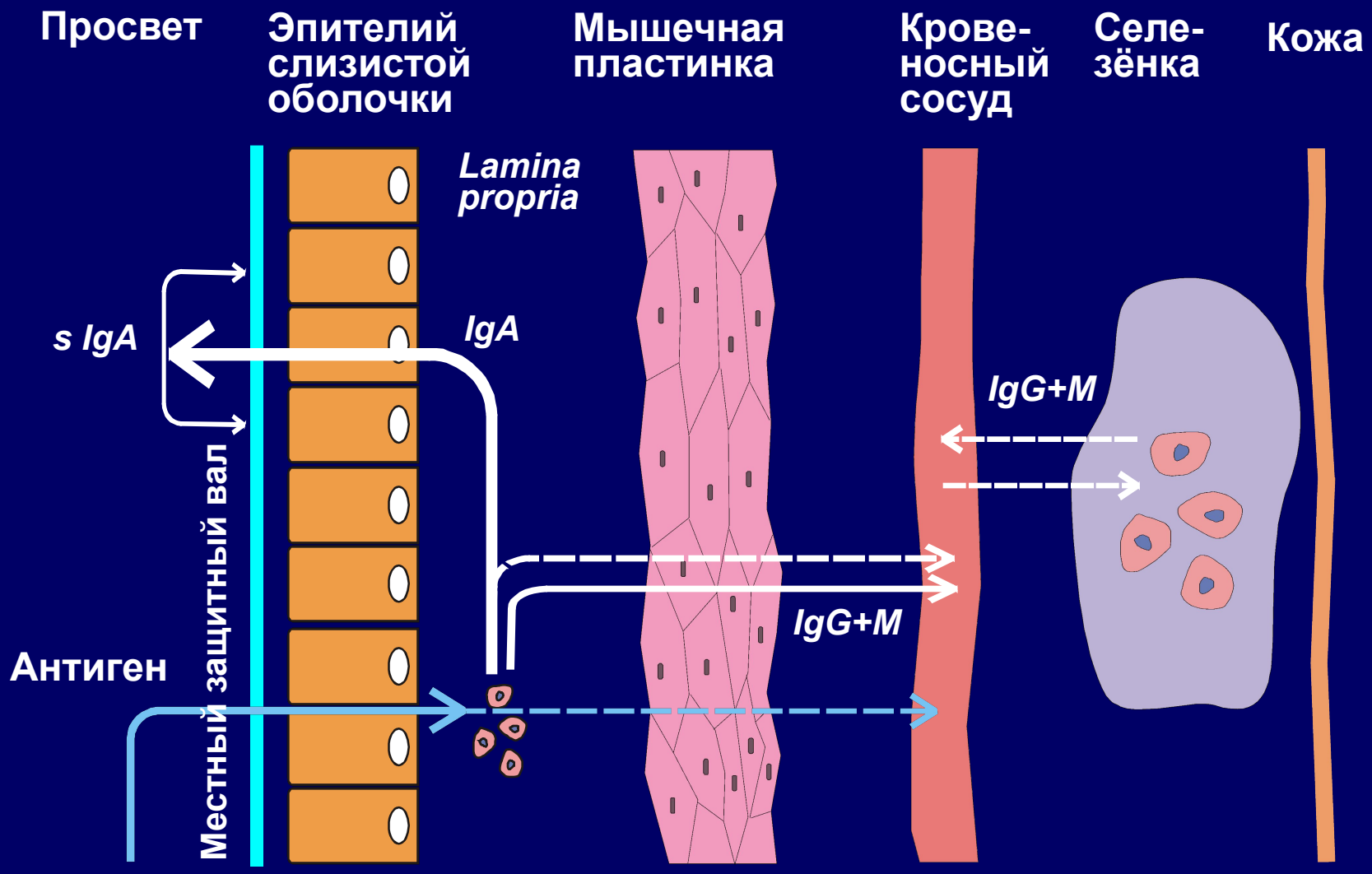
«Профилактика патологии ЛОР-органов в группе часто болеющих детей бактериальным иммуномодулятором Бронхо-мунал «П» (многоцентровой клинико-иммунологическое исследование)»
Т.И. Гаращенко, М.Р. Богомильский, С.В. Рязанцев, И.А. Тузанкина, Т.П. Маркова, В.Н. Шершнев, Г.В. Сорокин.
«Актуальные проблемы пульмонологии» по ред. акад. РАМН, проф. А.Г. Чучалина, М-2000, стр. 785-799

Путь антигена и антител после местной иммунизации

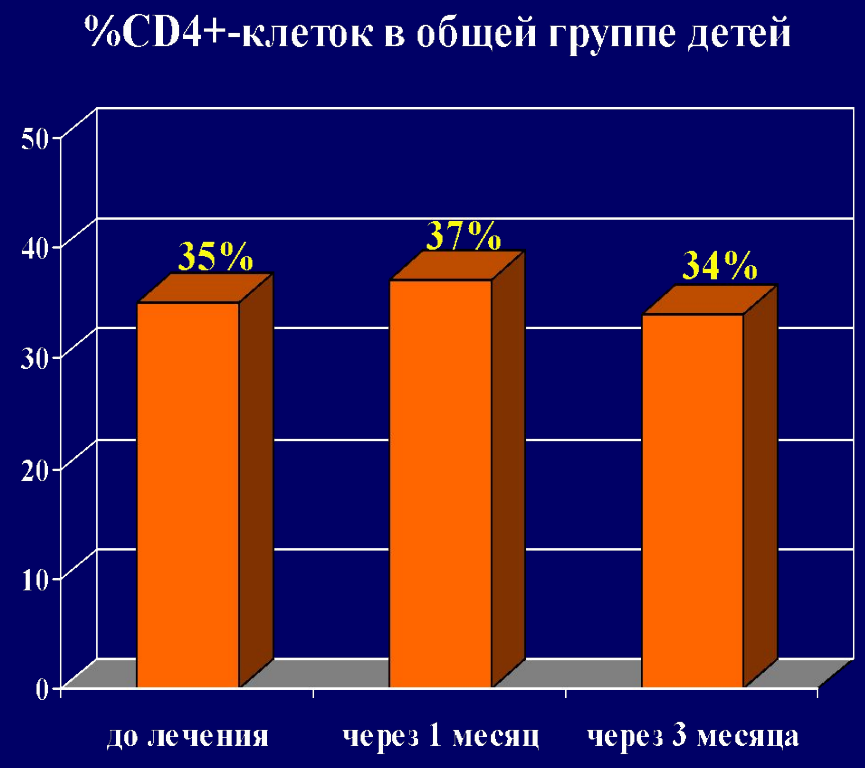


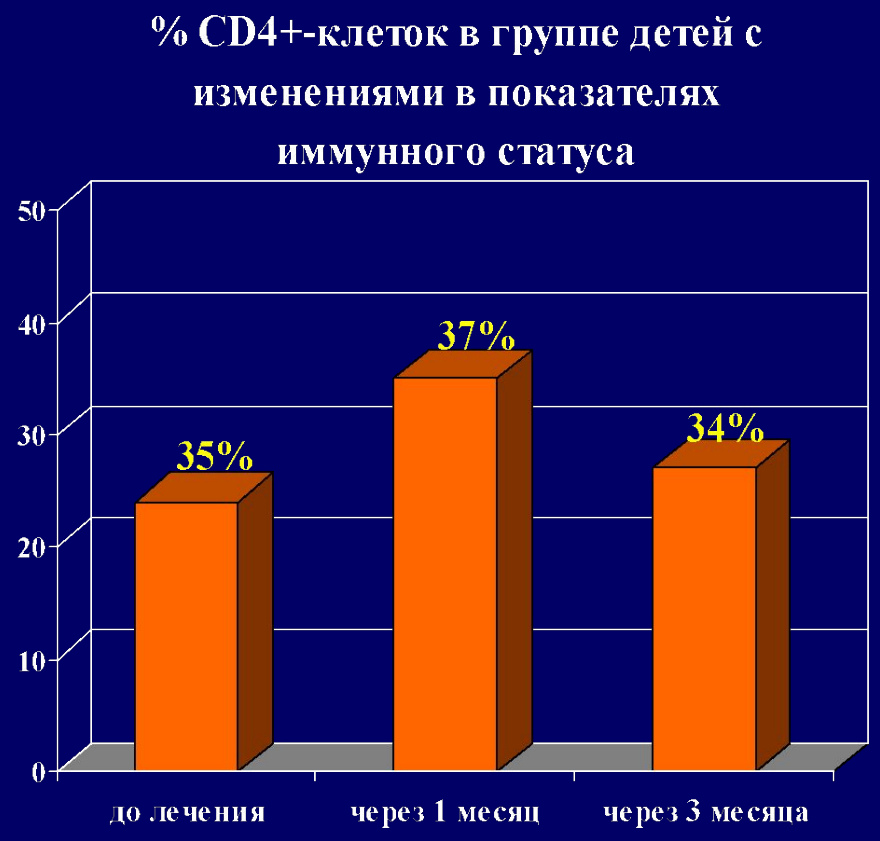
Состав ИРС19 лизата бактерий	синусит	отит	тонзиллит	бронхит
Streptococcus pneumoniae (I, II, III, V, VIII, XII)	+ + +	+ + +	+	+ + +
Haemophilus influenzae	+ + +	+ – +	+	+ + +
Moraxella catarrhalius	+ + +	+ – +	+ + +	+ + +
Streptococcus viridans	+ +	+ –	+ + +	+
Streptococcus pyogenes (A, C, G)	+	+ –	+ + +	+ +
Klebsiella pneumoniae	+	+	+	+ +
Sraphylococcus aureus	+ +	+	+ + +	+
Streptococcus faecalis	+	+	+	+
Klebsiella ozaenae	+ +	+ –	+ –	+ –
Caffkya tetragana	+ –	– –	–	+ –

Путь антигена и антител после местной иммунизации



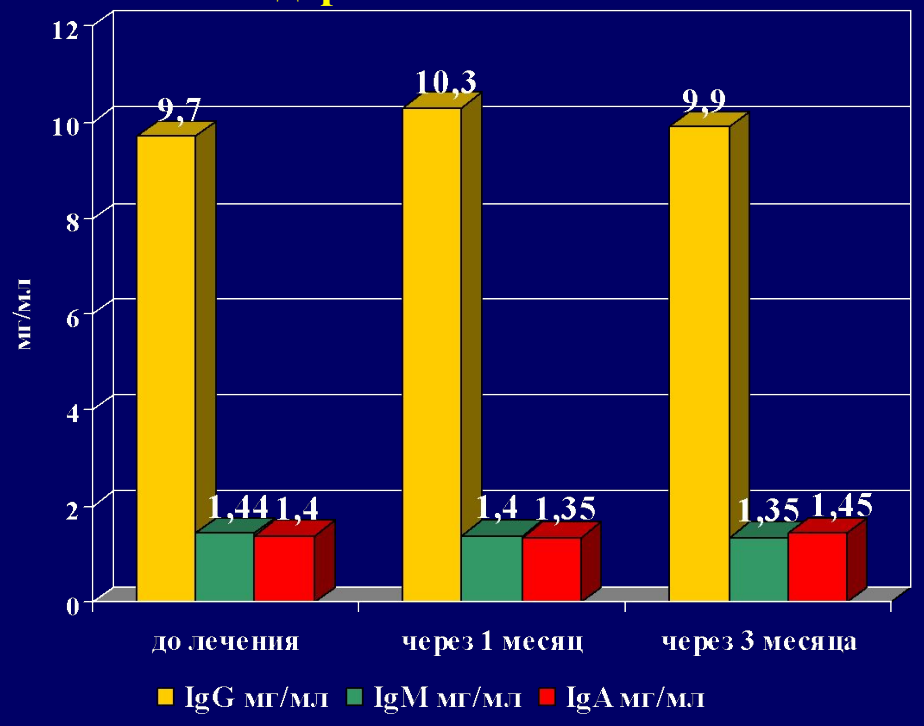
Субпопуляция Т-клеток у длительно и часто болеющих детей на фоне ИРС19



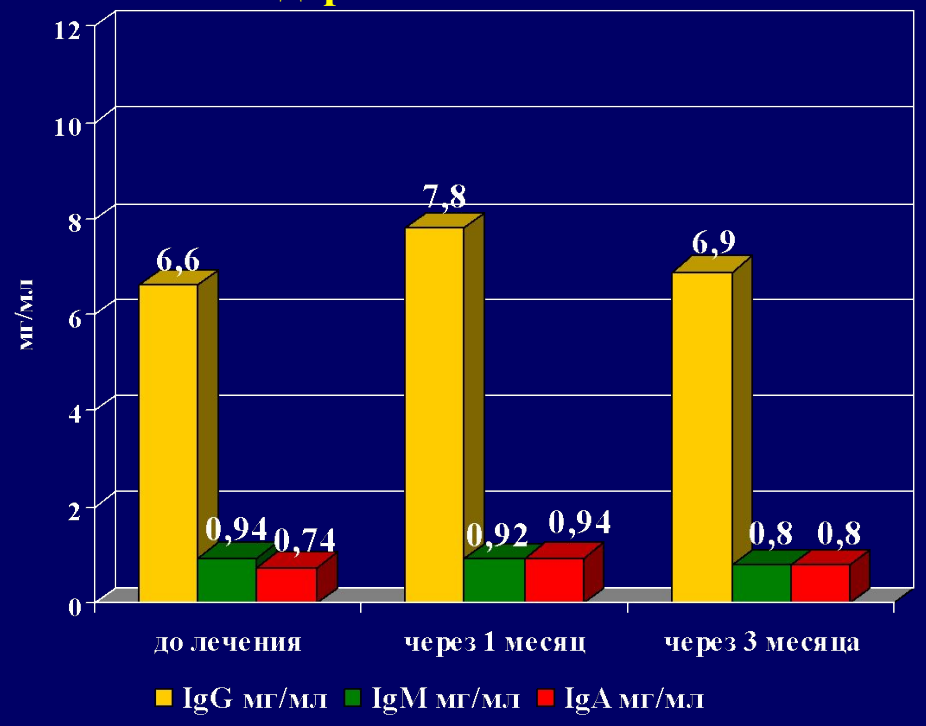


Вывод: у детей со снижением CD4+-клеток идет достоверно значимое повышение Т хелперов, что доказывает иммуномодулирующие действие препарата ИРС19

Динамика сывороточных иммуноглобулинов на фоне лечения препаратом ИРС19 в группе длительно и часто болеющих детей с *нормальным* содержанием CD4+-клеток



Динамика сывороточных иммуноглобулинов на фоне лечения препаратом ИРС19 в группе длительно и часто болеющих детей со *сниженным* содержанием CD4+-клеток



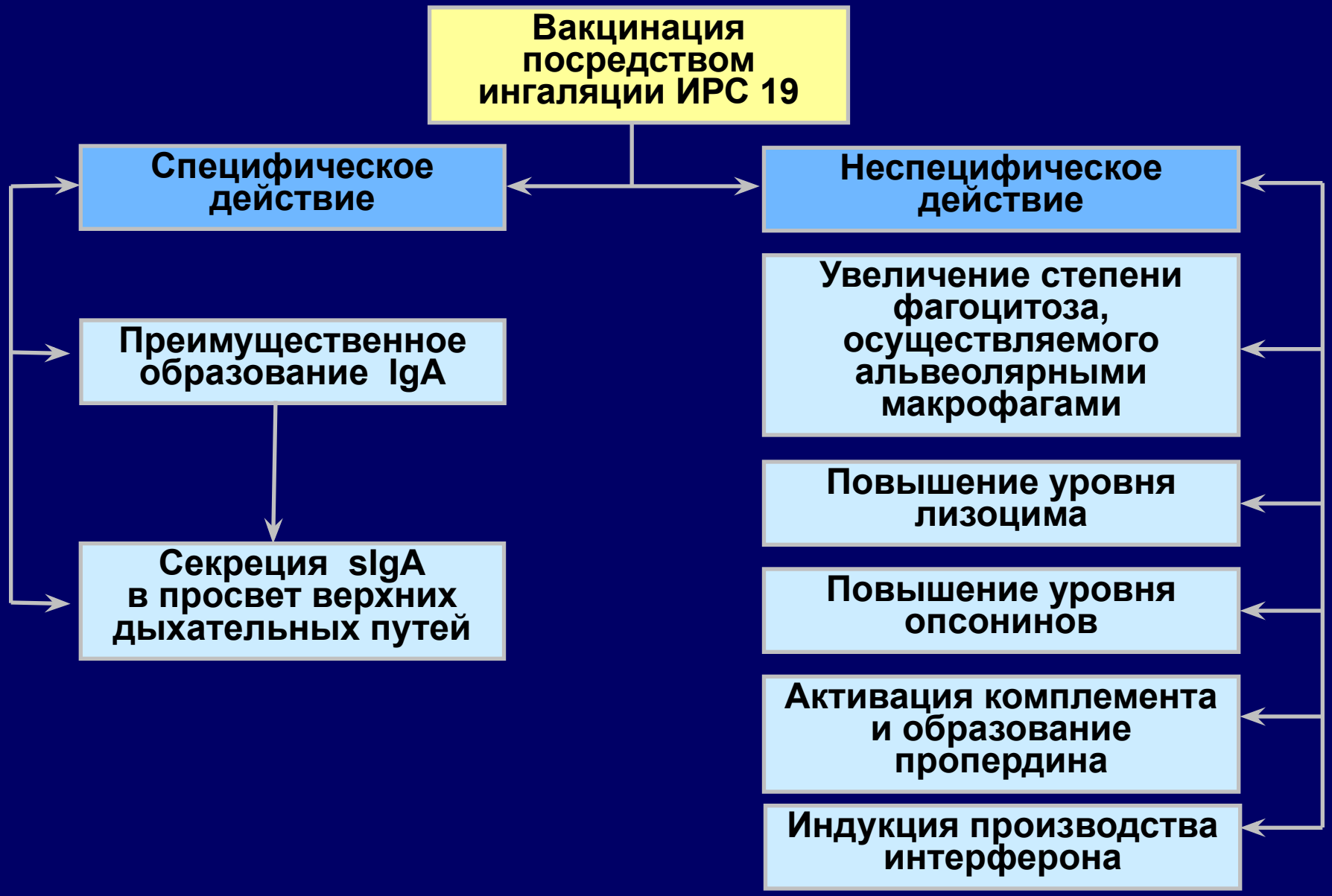
Вывод: у детей со сниженными показателями СД4+-клеток после курса ИРС19 отмечается повышение уровня иммуноглобулинов IgG и IgA в сыворотке крови. Таким образом, у детей с Т-кеточным иммунодефицитом ИРС19 повышает уровень антител не только в слюне, но и в крови.

Содержание секреторной и мономерной форм иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете практически здоровых лиц, больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом (ХДТ)

	Концентрация IgA мг/мл		% уровня SIgA
Группы	секреторный	мономерный	>= 0,8 мг/мл
Контроль	1,33	0,17	85,0
ХДТ до ИРС19	0,46*	0,58*	22,5*
ХДТ после ИРС19	0,81	0,36*	71,4

*достоверно по отношению к показателям контрольной группы

Механизм повышения местного иммунитета посредством ИРС19



ß-гемолитический стрептококк глотки и его роль в развитии инфекционных заболеваний у детей и взрослых

ß-ГС (A) Str.pyogenes	ß-ГС (B) Str.Agalactiae	ß-ГС (C) Str.equisimilis	ß-ГС (D) Str.faecalis	ß-ГС (F) Str.	ß-ГС (G) Str.
1.тонзиллофарингит 2.ревматизм, перикардит 3.гломерулонефрит 4.скарлатина 5.инфекционный артрит 6.синусит острый 7.лимфаденит шейный острый 8.эпиглоттит 9.острый мастоидит, остеомиелит 10.миозит 11.пневмония, эмпиема плевры (у детей старше 5 лет) 12.рожа, импетиго, эктима	1.инф.артрит 2.сепсис (у новорожденных) неустановленного происхождения 3.менингит (дети до 1 мес.) 4.пневмония	1. тонзиллофарингит 2.сепсис у новорожденных и рожениц 3.эндокардит 4.менингит 5.остеомиелит, раневая инфекция	1.инфекция мочевыводящих путей 2.кишечная инфекция	1.глубокие воспалительные процессы ротовой полости и дыхательных путей	1. тонзиллофарингит 2.пневмония 3.менингит (дети до 1 мес.)

1. Инфекция окологлоточного пространства
2. Синдром токсического шока

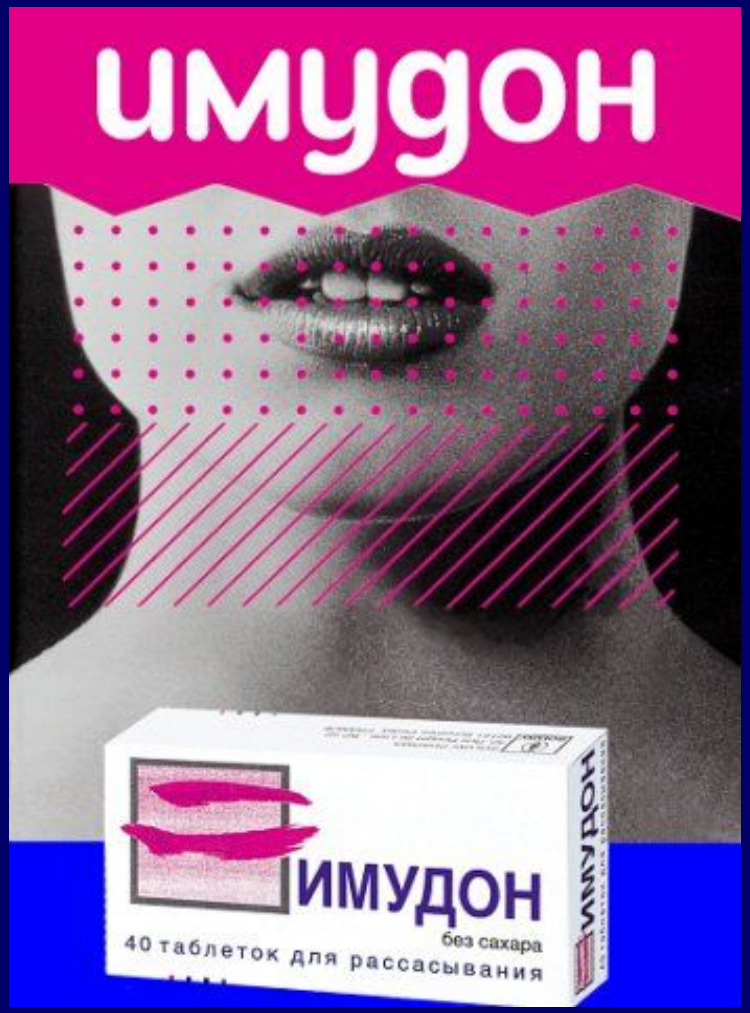
Микрофлора глотки и ее роль в развитии инфекционных заболеваний у детей и взрослых

Staph.aureus	Str.viridans	Lactobacillus acidophilus	Klebsiella pneumoniae	Fusiformis fusiformis	Candida albicans
1.блефарит 2.Инфекция окологлоточного пространства 3.синусит острый, фурункулез наружного слухового прохода 4.лимфаденит острый местный 5.остеомиелит 6.инфекционный эндокардит искусственных клапанов, гнойный перикардит 7.эмпиема плевры (у детей младше 5 лет) 8.фурункулез, мастит и абсцесс, рожа (на лице у взрослых) 9.гнойный миозит 10.паранефральный абсцесс 11.синдром токсического шока 12.сепсис у наркоманов 13.инф.артрит у взрослых с ревматоидным артритом (74%)	1.инф. эндокардит 2.сепсис у детей с нейтропенией (<500/мкл) 3.абсцесс головного мозга	1. бактериальный эндокардит при попадании инфекции через пораженную слизистую оболочку полости рта	1.пневмония 2.сепсис у новорожденных 3.острый срадний экссудативный отит	1.стоматит 2.парадонтоз 3.кариес 4.хронич. остеомиелит 5.ангина Симоновского	1.кандидоз кожи и слизистых, хр.кандидозный стоматит 2.кандидозный эндокардит (в т.ч. искусственных клапанов) 3.кандидозный менингит новорожденных 4.кандидоз брюшной полости, при перитонеальном диализе (в т.ч. катетерная фунгемия без диссеминации инфекции) 5.кандидоз мочеполовой сиситемы 6.кандидозный сепсис с диссеминацией инфекции в легкие, печень, селезенку, глаза 7.при СПИДе: кандидоз ротоглотки, пищевода, влагалища, кандидозный менингит 8.абсцесс селезенки при иммунодефиците 9.грибковый эндофтальмит, хориоретинит

Имудон – эффективная защита слизистой оболочки полости рта

40 таблеток для рассасывания
Смесь лизатов: 0,050 г.

- **Lactobacillus acidophilus;**
- **Lactobacillus lactis;**
- **Lactobacillus fermentatum;**
- **Streptococcus pyogenes;**
- **Streptococcus faecalis;**
- **Streptococcus faecium;**
- **Streptococcus sanguinis;**
- **Staphilococcus aureus;**
- **Klebsiella pneumoniae;**
- **Corynebacterium pseudodiphtericum;**
- **Fusiformis fusiformis;**
- **Candida albicans.**



Динамика синтеза интерферона клетками периферической крови на фоне приема препарата Имудон в группе часто и длительно болеющих детей

Время обследования	Интерферон ЕД/мл			
	Уровень в крови	Спонтанная продукция клетками	Вирус-индуцированный синтез альфа-ИФН	Митоген-индуцированный синтез гамма-ИФН
До лечения	2,25±0,5	2±0	80±24	62±19
После курса лечения	3,3±0,4*	2±0	49±16	57±16
Через 3 месяца	2,4±0,3*	2±0	64±11	51±15

*$p<0,05$

Субпопуляция Т-клеток у часто и длительно болеющих детей

Время обследования	CD3+-клетки		CD4+-клетки		CD8+- клетки		ИРИ= CD4+ CD8+
	%	Абс.кол-во х 10/л	%	Абс.кол-во х 10/л	%	Абс.кол-во х 10/л	
До лечения	63±1,5	1,84±0,2	36±2,4	1,09±0,1	28,9±1,2	0,82±0,08	1,3±0,14
После курса лечения	67±1,6	1,84±0,2	40±2,5	0,99±0,2	28±1,5	0,67±0,05*	1,31±0,3
Через 3 месяца	865±1,3	1,75±0,3	97±1,5	0,98±0,15	28±1,4	0,75±0,07	1,35±0,4

*$p<0,05$

Динамика иммунологических показателей на фоне приема препарата Имудон в группе часто и длительно болеющих детей

Время обследования	CD3+HLA-DR-клетки		CD3+CD16+-клетки		CD3-CD16+- клетки	
	%	Абс.кол-во х 10/л	%	Абс.кол-во х 10/л	%	Абс.кол-во х 10/л
До лечения	9,4±2,8	0,33±0,2	5±1	0,15±0,05	11,6±1,2	0,34±0,03
После курса лечения	97±2,5	0,29±0,12	2,7±0,6*	0,06±0,02*	11±1,1	0,28±0,02
Через 3 месяца	8,7±1,5	0,31±0,14	8±0,9*	0,16±0,05*	12±0,8	0,34±0,04

*$p<0,05$

Динамика сывороточных иммуноглобулинов на фоне приема препарата Имудон в группе часто и длительно болеющих детей

Время обследования	Сывороточные Ig			
	IgM МЕ/мл	IgG МЕ/мл	IgA МЕ/мл	IgE МЕ/мл
До лечения	0,97±0,1	10,2±1,06	1,4±0,25	183±6,3
После курса лечения	0,91±0,1	11,7±1,05	1,7±0,15	178±6,2
Через 3 месяца	1,1±0,2	10±0,9	1,45±0,16	181±6,7

Динамика уровня IgA в слюне на фоне применения топических иммуномодуляторов в группе часто и длительно болеющих детей

Время обследования	уровень IgA в слюне мкг/мл	
	ИРС19	Имудон
До лечения	21±1,1	23,2±1,5
После курса лечения	38±1,3*	37±1,7*
Через 3 месяца	24,1±1,2*	26±1,4*

*$p<0,05$

Динамика уровня IgA в слюне на фоне применения топических иммуномодуляторов в группе часто и длительно болеющих детей

Время обследования	уровень IgA в слюне мкг/мл				
	ИРС19	миелопид	тимоген	ликопид	Имудон
До лечения	21±1,1	20,2±1,06	21,4±0,7	24±1,3	23,2±1,5
После курса лечения	38±1,3*	32,7±1,05*	31,7±0,9*	30±1,2*	37±1,7*
Через 3 месяца	24,1±1,2*	22±0,9*	23,4±1,16*	25±1,7*	26±1,4*

*$p<0,05$

Микрофлора глотки у детей с хроническим тонзиллитом до лечения (n=89 человек)

возбудитель	Возраст			Всего	
	7-10 лет	11-14 лет	Старше 14 лет	n	%
	n / %	n / %	n / %		
I. ß-гемолитический стрептококк (A,B,C,G), из них:	7 / 7,9	7 / 7,9	5 / 5,6	19	21,0
1)ß-ГС (A) Str.pyogenes	4 / 4,5	5 / 5,6	3 / 3,4	12	13,5
2)ß-ГС (B) Str.agalactiae	-	2 / 2,2	1 / 1,1	3	3,3
3)ß-ГС (C) Str.equisimilis	1 / 1,1	-	1 / 1,1	2	2,2
4)ß-ГС (G)	2 / 2,2	-	-	2	2,2
II. Sta.aureus	15 / 16,8	20 / 22,5	6 / 6,7	41	46,0
III.C. pseudodiphtheriticum	1 / 1,1	4 / 4,5	4 / 4,5	9	10,1
IV.E.faecalis	1 / 1,1	-	-	1	1,1
V.Sta.epiderm	1 / 1,1	-	-	1	1,1
VI.Str.viridans	18 / 20,2	18 / 20,2	25 / 28,0	61	68,4
VII.Candida, из них:	12 / 13,4	14 / 15,7	14 / 15,7	40	44,8
1)Candida albicans	11 / 12,3	13 / 14,6	13 / 14,6	37	41,5
2)Candida non albicans	1 / 1,1	1 / 1,1	1 / 1,1	3	3,3
3) С клиническими проявлениями фарингокандидоза у больных с кандидозом	5 / 5,6	7 / 7,8	4 / 4,5	16	40,0
VII.Плесневые грибы	-	1 / 1,1	-	1	1,1
Монокультура	5 / 5,6	6 / 6,7	13 / 14,6	24	27,0
Два и более штамма	23 / 25,8	15 / 16,8	27 / 30,3	65	73,0

Микрофлора глотки у детей с хроническим тонзиллитом после 20-дневного курса применения препарата Имудон (n=57 человек)

возбудитель	Возраст			Всего	
	7-10 лет	11-14 лет	Старше 14 лет	n	%
	n / %	n / %	n / %		
I. ß-гемолитический стрептококк (A,B,C,G), из них:	6 / 10,5	4 / 7,0	-	10	17,5
1)ß-ГС (A) Str.pyogenes	4 / 7,0	2 / 3,5	-	6	10,5
2)ß-ГС (B) Str.agalactiae	-	2 / 3,5	-	2	3,5
4)ß-ГС (G)	2 / 3,5	-	-	2	3,5
II. Sta.aureus	16 / 28,1	19 / 33,3	1 / 1,7	36	63,1
III.C. pseudodiphtheriticum	3 / 5,3	4 / 7,0	1 / 1,7	8	14,0
IV.Str.viridans	19 / 33,3	23 / 40,3	5 / 8,8	47	82,4
VII.Candida, из них:	15 / 26,3	20 / 35,1	5 / 8,8	40	70,2
1)Candida albicans	14 / 24,5	19 / 33,3	4 / 7,0	37	64,8
2)Candida non albicans	1 / 1,7	1 / 1,7	1 / 1,7	3	5,1
Монокультура	3 / 5,3	2 / 3,5	-	5	8,8
Два и более штамма	21 / 36,8	25 / 43,8	6 / 10,5	52	91,1

Интенсивность обсемененности ротоглотки ß-гемолитическим стрептококком до и после лечения препаратом Имудон (n=17 человек)

Периоды наблюдения	Степени обсемененности				
	IV	III	II	I	0
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
До лечения	6 / 35,3	1 / 5,9	4 / 23,5	6 / 35,3	-
После лечения	4 / 23,5	2 / 11,8	1 / 5,9	3 / 17,6	7 / 41,1

Результаты бактериологической эффективности после 20-дневного курса применения препарата Имудон по ß-гемолитическому стрептококку (n=17 человек)

Возраст	эррадикация	персистенция	колонизация	реинфицированные
	n / %	n / %	n / %	n / %
7-10 лет	2 / 11,8	6 / 35,3	-	-
11-14 лет	4 / 23,5	3 / 17,6	1 / 5,9	-
Старше 14 лет	1 / 5,9	-	-	-
Всего	7 / 41,1	9 / 52,9	1 / 5,9	-

Интенсивность обсемененности ротоглотки Staph. aureus до и после лечения препаратом Имудон (n=43 человека)

Периоды наблюдения	Степени обсемененности				
	IV	III	II	I	0
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
До лечения	10 / 23,2	5 / 11,6	10 / 23,2	5 / 11,6	13 / 30,2
После лечения	17 / 39,5	13 / 30,2	3 / 7,0	4 / 9,3	6 / 14,0

Эффективность применения 20-дневного курса препарата Имудон (ближайшие результаты) n=57 человек

Возраст	отличные	хорошие	удовлетворительные	Без изменений
	n / %	n / %	n / %	n / %
7-10 лет	3 / 5,3	3 / 5,3	13 / 22,8	6 / 10,5
11-14 лет	5 / 8,7	5 / 8,7	8 / 14,0	8 / 14,0
Старше 14 лет	2 / 3,5	-	4 / 7,0	-
Всего	10 / 17,5	8 / 14,0	25 / 43,8	14 / 24,5

Слизистая оболочка полости рта обладает собственным иммунитетом, значение которого велико и зависит

- от целостности слизистой оболочки;
- от содержания защитных веществ, называемых иммуноглобулинами G и M;
- от состава слюны (содержания лизоцима, лактоферина, нейтрофилов, секреторных IgA);
- от состояния ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ.

Сравнительная характеристика препаратов для пероральной иммунизации детей

ВП-4	ИРС19	Рибомунил	Бронхо-мунал «П» (Бронхо-мунал)
ФОРМА ВЫПУСКА			
Ампулы с раствором внутрь и в нос	Аэрозоль в нос 20 мл (около 60 доз)	Табл. 0,25 мг рибосом и 0,375 мг протеогликана Пакетики 0,75 мг рибосом и 1,125 мг протеогликана	Капс. 3,5 мг **для детей** (капс 7 мг)
ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ			
Неспецифические и специфические звенья иммунного ответа системного и местного в верхних и нижних дыхательных путях	Неспецифические и специфические звенья иммунного ответа в основном местного в верхних дыхательных путях	В большей степени специфические, чем неспецифические звенья иммунного ответа системного и местного в верхних и нижних дыхательных путях	Неспецифические и специфические звенья иммунного ответа системного и местного в верхних и нижних дыхательных путях
ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА			
1 месяц	2-4 недели	6 месяцев: 1 месяц-по 4 первых дня первых 3-х недель, 2-5 мес. по 4 первых дня месяца (сложная схема)	3 месяца: по 10 дней в месяц
ПОВТОРЕНИЕ КУРСА			
1-2 раза в год	3 двухнедельных курса в год	Один 6-месячный курс в год	2 трехмесячных курса в год