

**«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.)

- Высеваемость

- стафилококки – 78% детей

- Staph. aureus – 62% детей

- стрептококки – 16% детей

- Str. pyogenes – 9% детей

- corinebacter - 10 % детей

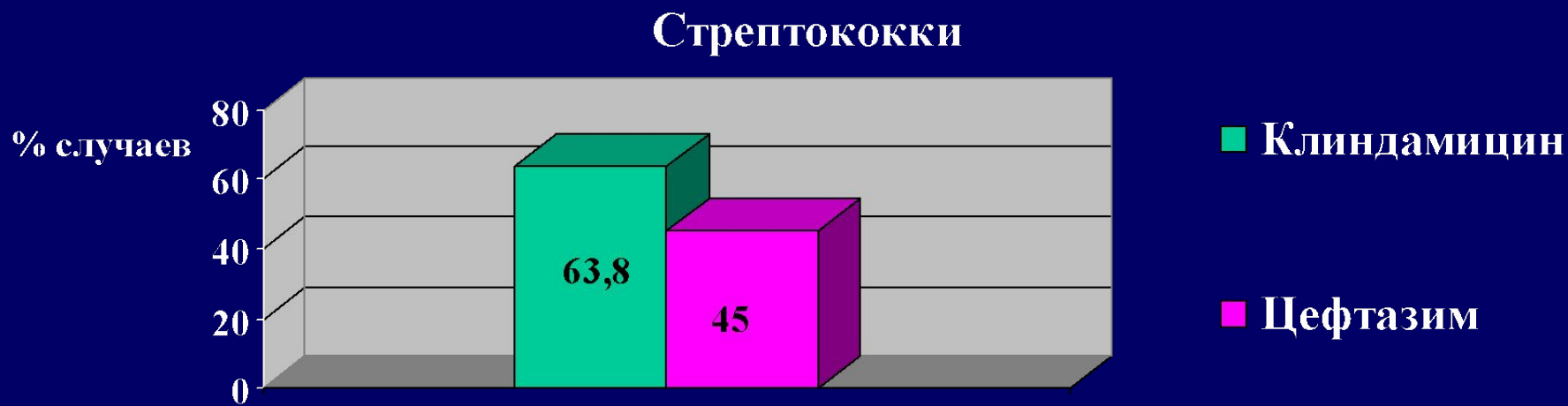
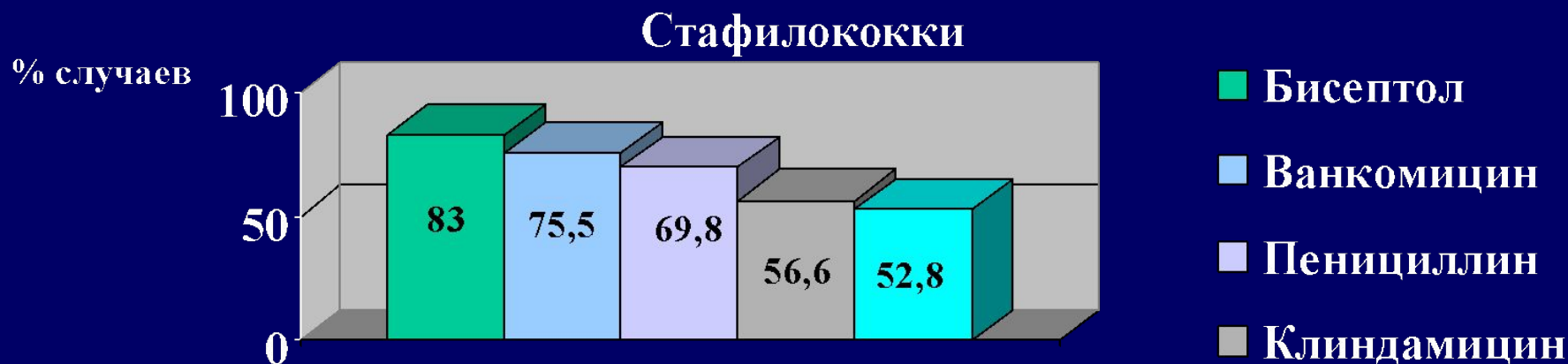
- candida albicans - 12 % детей

- монокультура - 60 % детей

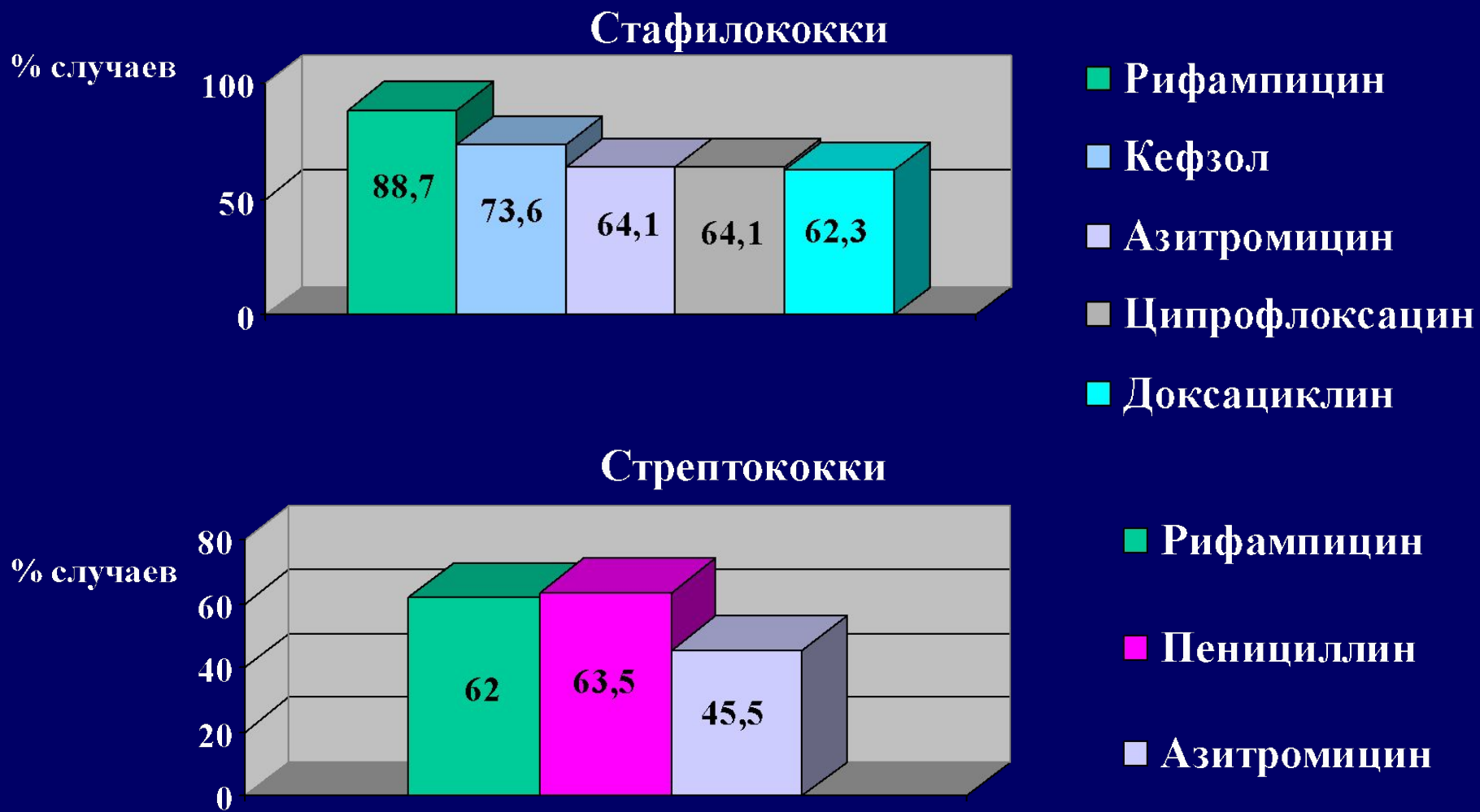
- два и более штамма - 16 % детей

- 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
<i>H.influenzae</i>	14-31	6-26	+	15-30
<i>S.pneumoniae</i>	26-53	20-35	+	
<i>S.pyogenes</i>	0,3-24	1-4	≥30	
<i>M.catarrhalis</i>	3	2	+	75-90
<i>S.aureus</i>	0-3		+	95

Возбудители инфекций дыхательных путей в составе иммуномодуляторов бактериального происхождения

<i>МИКРООРГАНИЗМЫ</i>	ВП-4	ИРС19	Рибомунил	Бронхо-мунал «П» (Бронхо-мунал)
	Бактериальный экстракт (лизат):	Бактериальный экстракт (лизат):	Бактериальные рибосомы	Бактериальный экстракт (лизат):

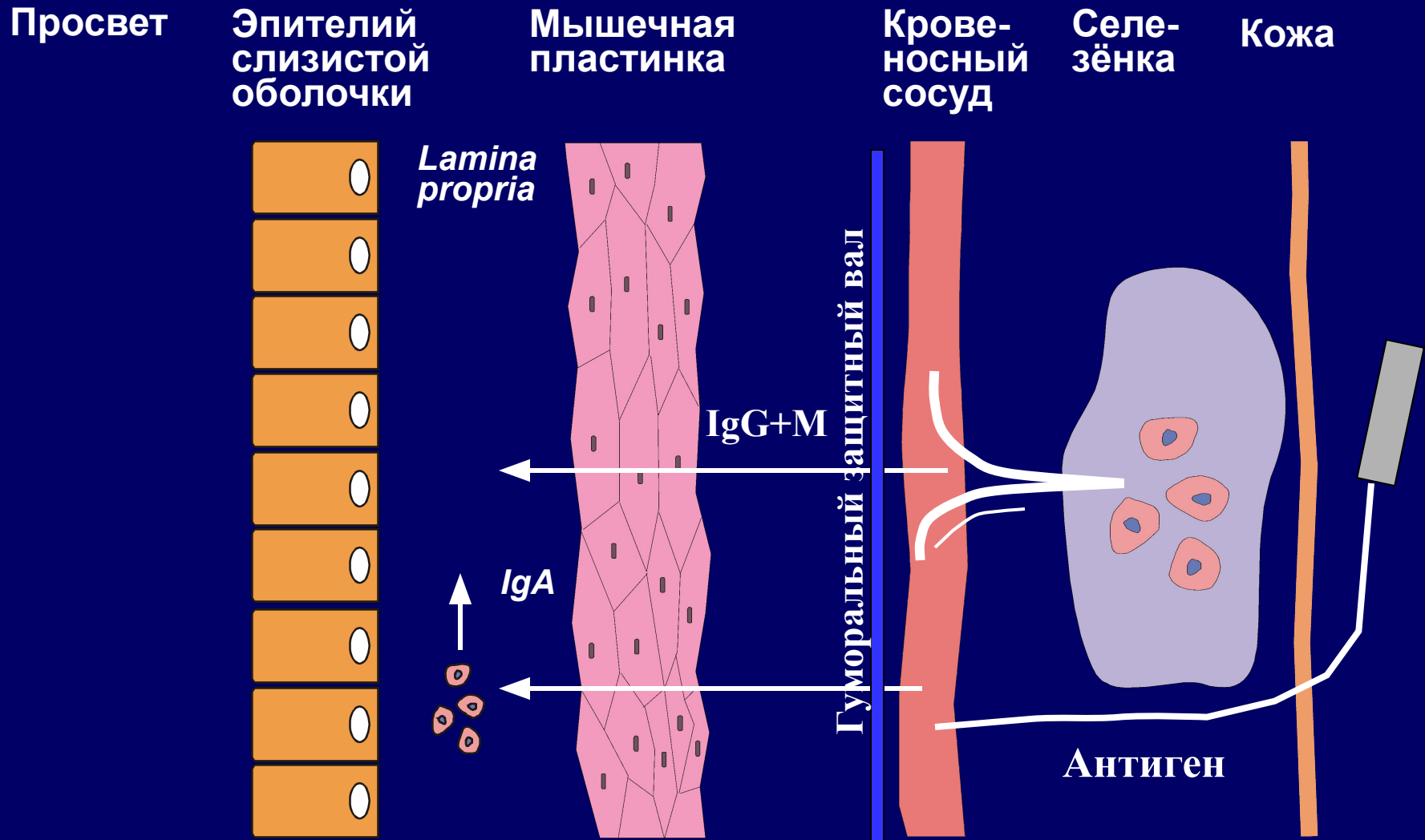
ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ

Streptococcus pneumoniae		+	+	+
Haemophilus 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 faecalis		+		
Gaffkia tetragena		+		

Путь антигена и антител после парентеральной иммунизации



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

НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- 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).

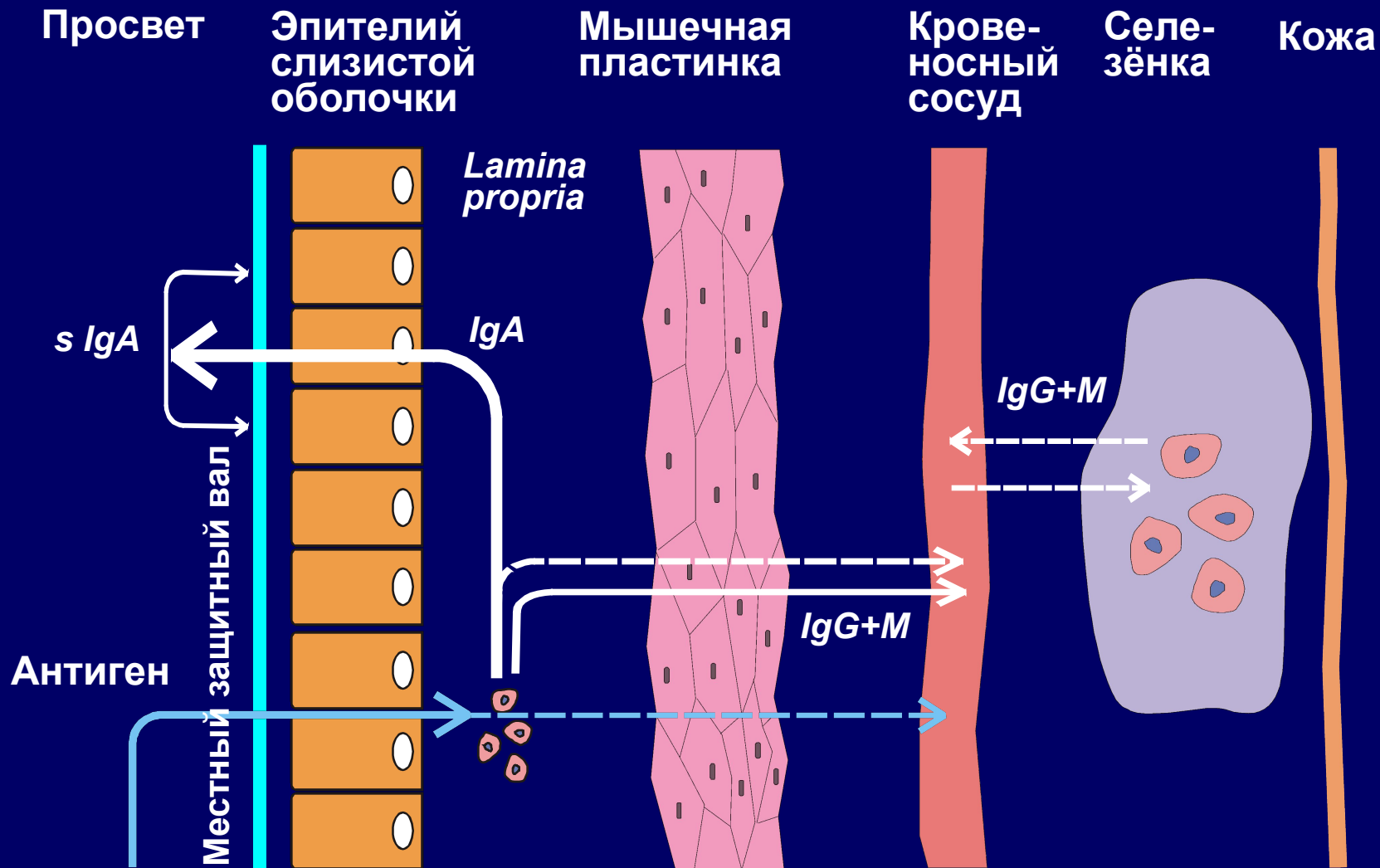
Применение Бронхо-мунала «П» у часто и длительно болеющих детей: иммунологические результаты

СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:

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

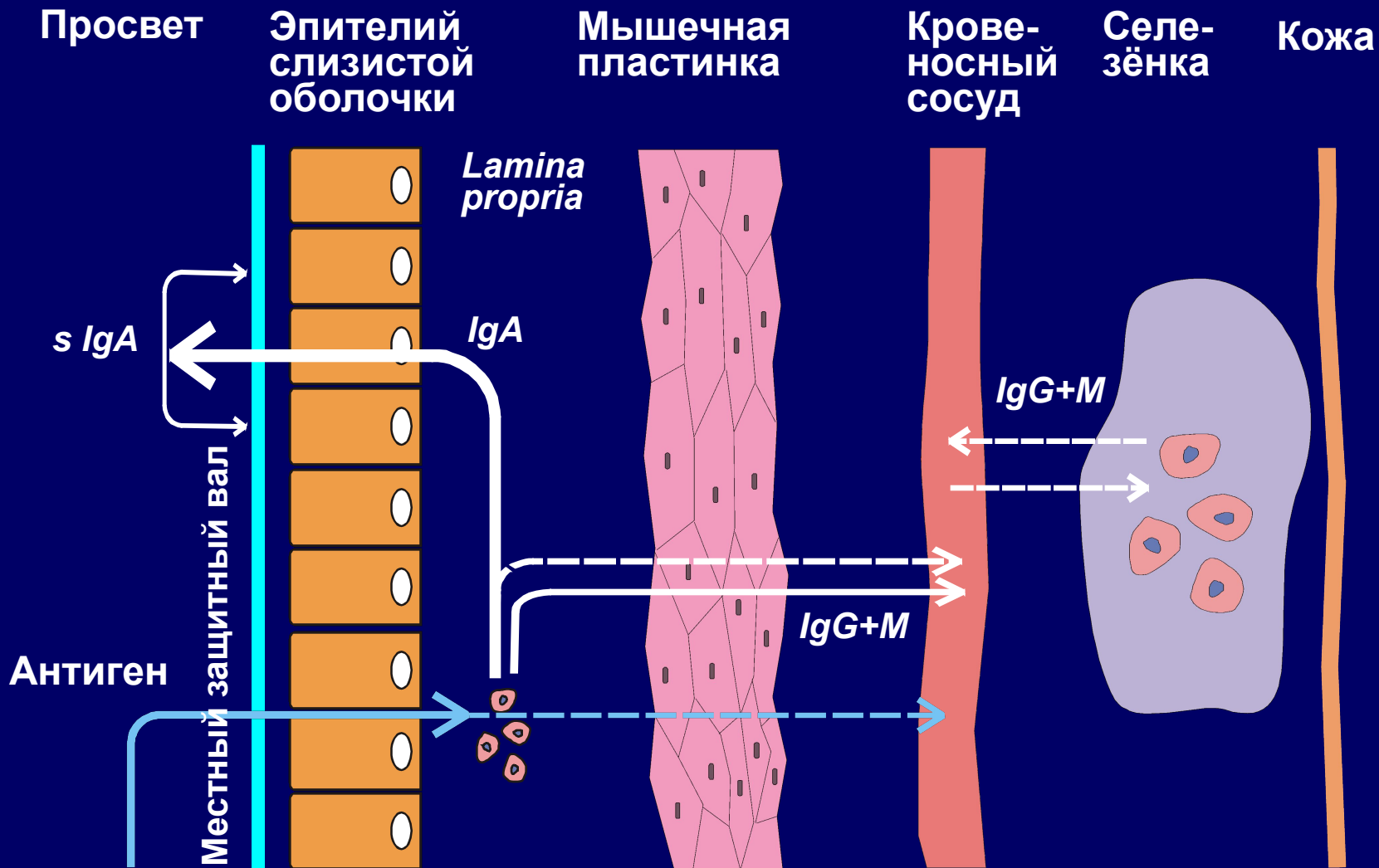
«Профилактика патологии ЛОР-органов в группе часто болеющих детей бактериальным иммуномодулятором Бронхо-мунал «П» (многоцентровой клинико-иммунологическое исследование)»
Т.И. Гаращенко, М.Р. Богомильский, С.В. Рязанцев, И.А. Тузанкина, Т.П. Маркова, В.Н. Шершневу, Г.В. Сорокин.
«Актуальные проблемы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

Путь антигена и антител после местной иммунизации



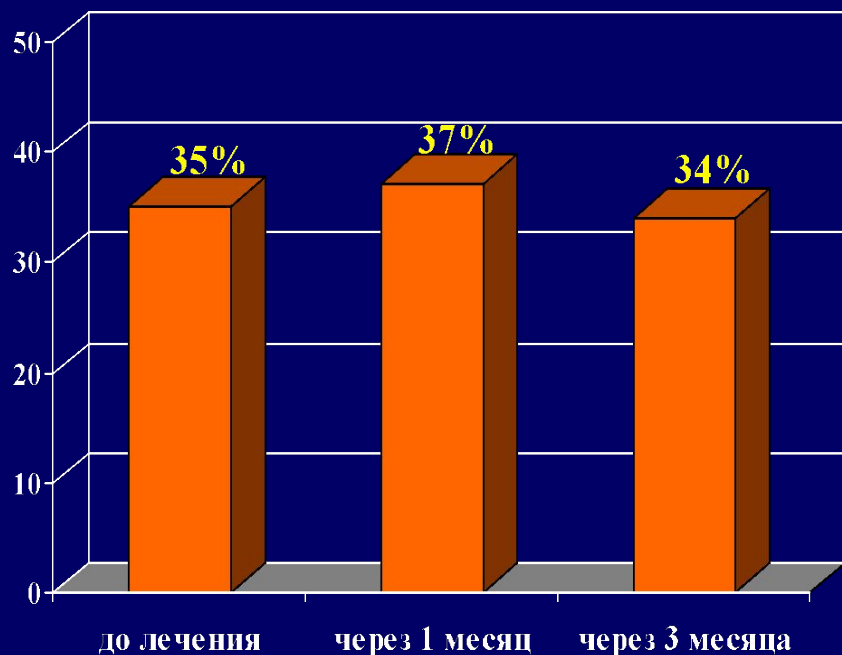
Состав ИРС19 лизата бактерий	синусит	отит	тонзиллит	бронхит
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (I, II, III, V, VIII, XII)	+++	+++	+	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+++	+ - +	+	+++
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+++	+ - +	+++	+++
<i>Streptococcus viridans</i>	++	+ -	+++	+
<i>Streptococcus pyogenes</i> (A, C, G)	+	+ -	+++	++
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	+	+	++
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	+	+++	+
<i>Streptococcus faecalis</i>	+	+	+	+
<i>Klebsiella ozaenae</i>	++	+ -	+ -	+ -
<i>Coffkya tetragana</i>	+ -	- -	-	+ -

Путь антигена и антител после местной иммунизации

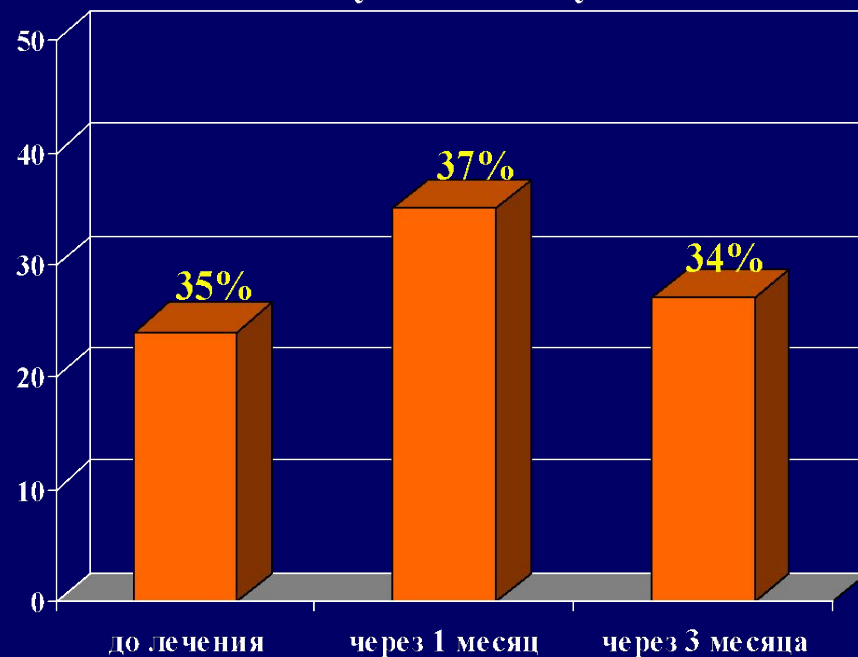


Субпопуляция Т-клеток у длительно и часто болеющих детей на фоне ИРС19

%CD4+-клеток в общей группе детей

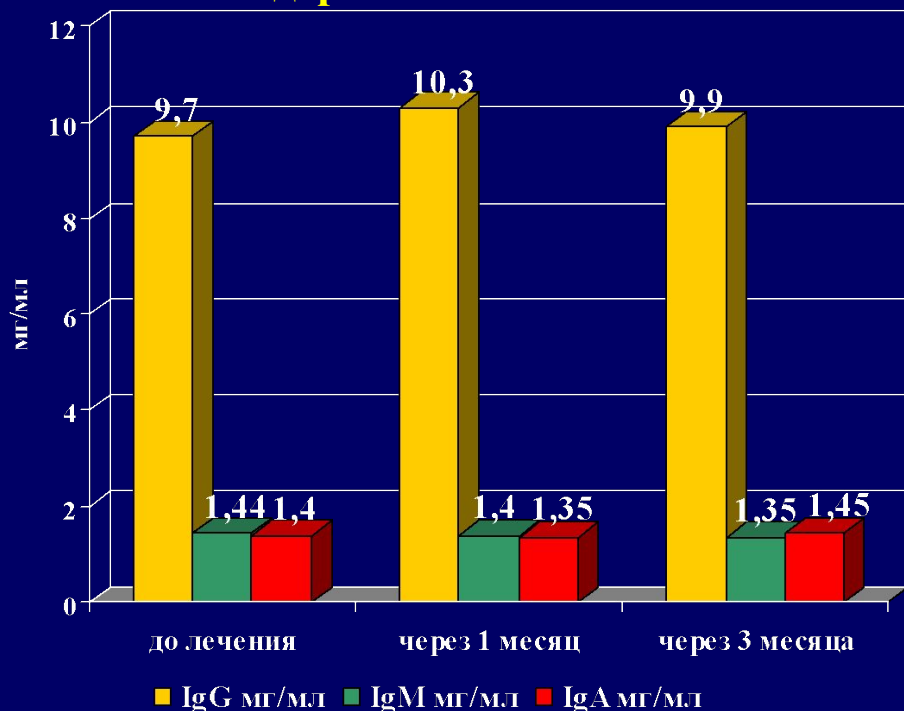


% CD4+-клеток в группе детей с изменениями в показателях иммунного статуса

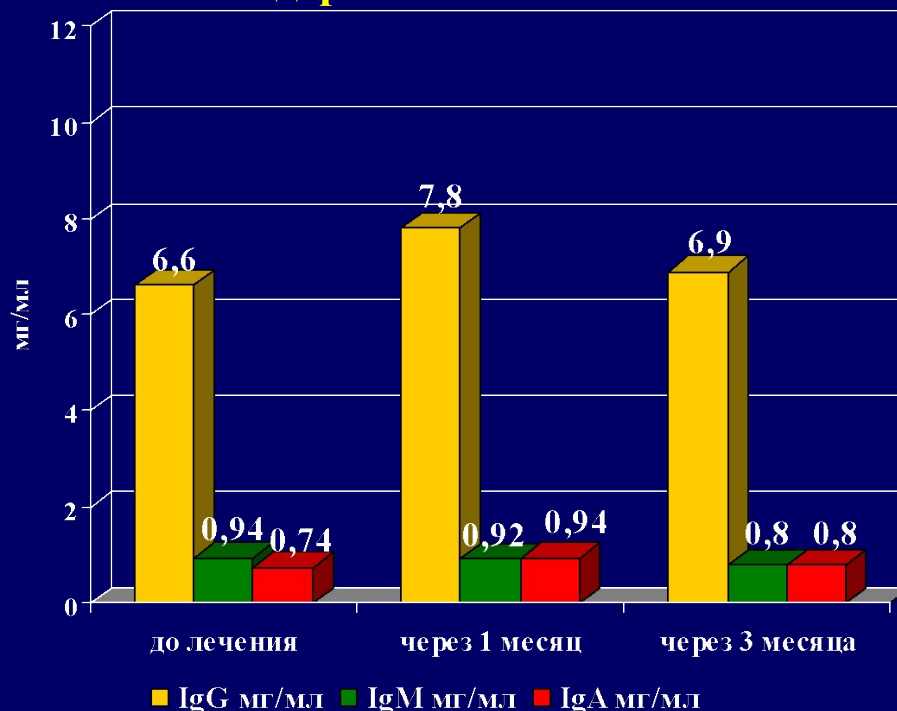


Вывод: у детей со снижением CD4+-клеток идет достоверно значимое повышение Т хелперов, что доказывает иммуномодулирующие действие препарата ИРС19

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 CD4+-клеток после курса ИРС19 отмечается повышение уровня иммуноглобулинов IgG и IgA в сыворотке крови. Таким образом, у детей с T-клеточным 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)

Группы	Концентрация IgA мг/мл		% уровня SIgA >= 0,8 мг/мл
	секреторный	мономерный	
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

Вакцинация
посредством
ингаляции ИРС 19

Специфическое
действие

Преимущественное
образование IgA

Секреция sIgA
в просвет верхних
дыхательных путей

Неспецифическое
действие

Увеличение степени
фагоцитоза,
осуществляемого
альвеолярными
макрофагами

Повышение уровня
лизоцима

Повышение уровня
опсонинов

Активация комплемента
и образование
пропердина

Индукция производства
интерферона

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

β-ГС (A) Str.pyogenes	β-ГС (B) Str.Agalactiae	β-ГС (C) Str.equisimilis	β-ГС (D) Str.faecalis	β-ГС (F) Str.	β-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. тонзиллофаринг ит 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. тонзиллофар ингит 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
<p>1.блефарит</p> <p>2.Инфекция окологлоточного пространства</p> <p>3.синусит острый, фурункулез наружного слухового прохода</p> <p>4.лимфаденит острый местный</p> <p>5.остеомиелит</p> <p>6.инфекционный эндокардит искусственных клапанов, гнойный перикардит</p> <p>7.эмпиема плевры (у детей младше 5 лет)</p> <p>8.фурункулез, мастит и абсцесс, рожа (на лице у взрослых)</p> <p>9.гнойный миозит</p> <p>10.паранефральный абсцесс</p> <p>11.синдром токсического шока</p> <p>12.сепсис у наркоманов</p> <p>13.инф.артрит у взрослых с ревматоидным артритом (74%)</p>	<p>1.инф. эндокардит</p> <p>2.сепсис у детей с нейтропенией (<500/мкл)</p> <p>3.абсцесс головного мозга</p>	<p>1. бактериальный эндокардит при попадании инфекции через пораженную слизистую оболочку полости рта</p>	<p>1.пневмония</p> <p>2.сепсис у новорожденных</p> <p>3.острый срадный экссудативный отит</p>	<p>1.стоматит</p> <p>2.пародонтоз</p> <p>3.кариес</p> <p>4.хронич. остеомиелит</p> <p>5.ангина Симоновского</p>	<p>1.кандидоз кожи и слизистых, хр.кандидозный стоматит</p> <p>2.кандидозный эндокардит (в т.ч. искусственных клапанов)</p> <p>3.кандидозный менингит новорожденных</p> <p>4.кандидоз брюшной полости, при перитонеальном диализе (в т.ч. катетерная фунгемиа без диссеминации инфекции)</p> <p>5.кандидоз мочеполовой системы</p> <p>6.кандидозный сепсис с диссеминацией инфекции в легкие, печень, селезенку, глаза</p> <p>7.при СПИДе: кандидоз ротоглотки, пищевода, влагалища, кандидозный менингит</p> <p>8.абсцесс селезенки при иммунодефиците</p> <p>9.грибковый эндофтальмит, хориоретинит</p>

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 pseudodiphthericum;
- 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- индуцирован ный синтез альфа-ИФН	Митоген- индуцирован ный 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 x 10/л	%	Абс.кол-во x 10/л	%	Абс.кол-во x 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 x 10/л	%	Абс.кол-во x 10/л	%	Абс.кол-во x 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 ME/мл	IgG ME/мл	IgA ME/мл	IgE ME/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. <i>β</i>-гемолитический стрептококк (A,B,C,G), из них:	7 / 7,9	7 / 7,9	5 / 5,6	19	21,0
1) <i>β</i> -ГС (A) <i>Str.pyogenes</i>	4 / 4,5	5 / 5,6	3 / 3,4	12	13,5
2) <i>β</i> -ГС (B) <i>Str.agalactiae</i>	-	2 / 2,2	1 / 1,1	3	3,3
3) <i>β</i> -ГС (C) <i>Str.equisimilis</i>	1 / 1,1	-	1 / 1,1	2	2,2
4) <i>β</i> -ГС (G)	2 / 2,2	-	-	2	2,2
II. <i>St.aureus</i>	15 / 16,8	20 / 22,5	6 / 6,7	41	46,0
III. <i>C. pseudodiphtheriticum</i>	1 / 1,1	4 / 4,5	4 / 4,5	9	10,1
IV. <i>E.faecalis</i>	1 / 1,1	-	-	1	1,1
V. <i>St.epiderm</i>	1 / 1,1	-	-	1	1,1
VI. <i>Str.viridans</i>	18 / 20,2	18 / 20,2	25 / 28,0	61	68,4
VII. <i>Candida</i>, из них:	12 / 13,4	14 / 15,7	14 / 15,7	40	44,8
1) <i>Candida albicans</i>	11 / 12,3	13 / 14,6	13 / 14,6	37	41,5
2) <i>Candida non albicans</i>	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
VIII. 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. В-гемолитический стрептококк (А,В,С,Г), из них:					
1)β-ГС (А) <i>Str.pyogenes</i>	4 / 7,0	2 / 3,5	-	6	10,5
2)β-ГС (В) <i>Str.agalactiae</i>	-	2 / 3,5	-	2	3,5
4)β-ГС (Г)	2 / 3,5	-	-	2	3,5
II. <i>Sta.aureus</i>	16 / 28,1	19 / 33,3	1 / 1,7	36	63,1
III. <i>C. pseudodiphtheriticum</i>	3 / 5,3	4 / 7,0	1 / 1,7	8	14,0
IV. <i>Str.viridans</i>	19 / 33,3	23 / 40,3	5 / 8,8	47	82,4
VII. <i>Candida</i>, из них:	15 / 26,3	20 / 35,1	5 / 8,8	40	70,2
1) <i>Candida albicans</i>	14 / 24,5	19 / 33,3	4 / 7,0	37	64,8
2) <i>Candida non albicans</i>	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 β -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 β -гемолитическому стрептококку
(n=17 человек)**

Возраст	эрадикация	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 внутри 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

