

С.И. Эрдес, С.А. Ревякина

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Возможности применения иммуномодулирующего препарата на основе смеси лизатов бактерий в педиатрической практике

Контактная информация:

Эрдес Светлана Ильинична, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119881, Москва, Большая Пироговская, д. 19, тел.: (499) 248-88-41, e-mail: erdes@mma.ru

Статья поступила: 22.11.2010 г., принята к печати: 13.12.2010 г.

В статье анализируются результаты клинических исследований по изучению эффективности смеси лизатов бактерий (Имудон) в педиатрической практике. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения препарата у детей при рецидивирующих респираторных заболеваниях, фаринго-тонзиллярных инфекциях, герпетическом стоматите, остром ларингите и после удаления миндалин.

Ключевые слова: дети, смесь лизатов бактерий, клинические исследования, обзор.

Большую долю в структуре заболеваемости детей занимают болезни органов дыхания воспалительного характера — вирусные инфекции, а также их бактериальные осложнения: тонзиллит, риносинусит, отит, бронхит. Нередко эти заболевания приобретают хроническое течение. У детей, часто болеющих вирусными инфекциями или с хроническими заболеваниями ЛОР-органов, выявляются нарушения противоинфекционной защиты, что обуславливает развитие рецидивов хронических заболеваний. Частые острые респираторные инфекции (ОРИ) у детей представляют собой не только медицинскую проблему, но имеют серьезные социальные и экономические последствия.

В последние годы широкое распространение в педиатрической практике получили препараты лизатов

бактерий для иммунизации детей с нарушениями противоинфекционной защиты, принимаемые как внутрь (обладают системным действием), так и местно (для топической коррекции). К таким препаратам относится Имудон — поливалентный комплекс лизатов микроорганизмов — наиболее распространенных этиологических факторов поражения слизистой полости рта, пародонта, рото- и носоглотки. В состав препарата входят: *Streptococcus pyogenes* group A, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *S. sanguis*, *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum*, *Candida albicans*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. helveticus*, *L. delbrueckii* subsp. *lactis*. В качестве

S.I. Erdes, S.A. Revyakina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Opportunities of immunomodulatory agent based on bacterial lysates mixture in pediatric practice

The results of clinical studies of bacterial lysates mixture (Imudon) efficacy in pediatric practice are analyzed. Obtained data show reasonability of the drug administration in children with recurrent respiratory diseases, pharyngeal and tonsil infections, herpetic stomatitis, acute laryngitis and tonsils extraction.

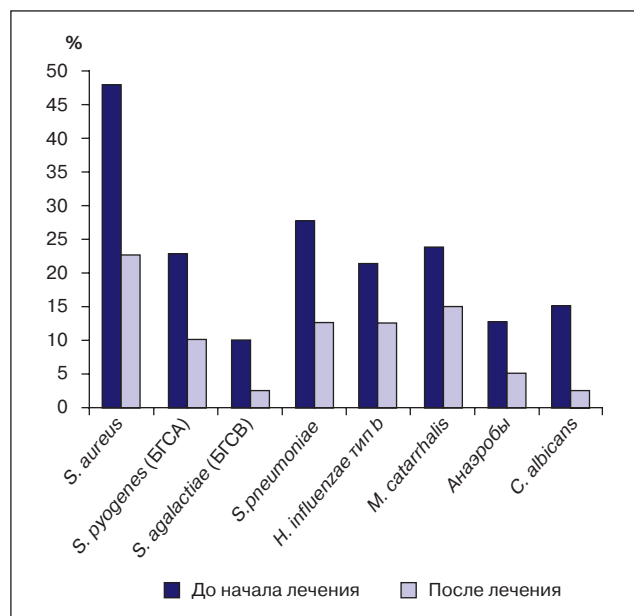
Key words: children, bacterial lysates mixture, clinical trial, review.

Таблица 1. Динамика уровня slgA в слюне до и после лечения смесью лизатов бактерий [1]

Сроки обследования	slgA в слюне, мкг/мл
До лечения	$21,7 \pm 1,4$
Через 20 сут от начала лечения	$35,0 \pm 1,6^*$
Через 3 мес после лечения	$28,0 \pm 1,5^*$

Примечание. * — $p < 0,05$ — при сравнении с показателем в группе до лечения.

Рис. 1. Микрофлора лакун глоточных миндалин у детей с хроническим тонзиллитом до и после лечения смесью лизатов бактерий [2]



наполнителей использованы лактоза, манитол, поливинилпирролидон, сахарин, натрия бикарбонат, безводная лимонная кислота, ароматизатор мяты порошкообразный, пальмитостеариновый эфир глицерина, магния стеарат. Препарат относится к группе иммуностимулирующих препаратов для местного применения и действует преимущественно в полости рта: активирует фагоцитоз, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышает выработку лизоцима и интерферона, секрецию иммуноглобулина А со слюной. В настоящее время данные о системной абсорбции этого препарата отсутствуют.

Клинические исследования эффективности Имудона у часто болеющих детей

Возможность регуляции патогенной микрофлоры глотки с помощью смеси лизатов бактерий была изучена у 90 часто и длительно болеющих детей школьного возраста [1]. Показано, что смесь лизатов бактерий устраняет клинические проявления дисбиоза ротоглотки у часто болеющих детей и является эффективным профилактическим средством, снижающим заболеваемость ОРВИ в этой группе больных (особенно в группе детей, страдающих хроническим тонзиллитом) в 2,9 раза. В короткие сроки было отмечено повышение уровня slgA в слюне (табл. 1), а также санация ротоглотки при носительстве β -гемолитического стрептококка группы А — после окончания терапии возбудитель не был обнаружен у 41% пациентов (табл. 2).

Клинические исследования эффективности поливалентного комплекса лизатов микроорганизмов у детей с хроническими тонзиллитами

В исследовании Е. П. Фошиной и соавт. с участием 80 детей в возрасте от 3 до 12 лет с компенсированной формой хронического тонзиллита изучалось влияние топического бактериального иммуномодулятора на состояние микробиоценоза глотки [2]. Все дети получали препарат по 4–6 таблеток в сутки на протяжении 20 дней. До начала исследования и по окончании курса лечения проводилось бактериологическое исследование содержимого лакун миндалин с определением чувствительности микробов к антибактериальным препаратам. В течение курса терапии, включавшей смесь лизатов бактерий, не отмечалось нежелательных побочных эффектов. Напротив, у большинства пациентов наблюдалось субъективное улучшение самочувствия, связанное со снижением фарингеального дискомфорта. При повторном обследовании было выявлено изменение микробиологической картины, которое заключалось в снижении интенсивности контаминации микроорганизмами слизистой оболочки. Эрадикация *S. pyogenes* была отмечена у 10 и *S. aureus* — у 20 детей, наблюдалось значительное снижение частоты носительства пневмококка и *Haemophilus influenzae*. Выраженная контаминация β -гемолитическим стрептококком до начала терапии определялась у 12 детей, после ее окончания — лишь у 2. Уменьшилось также число пациентов — носителей патогенной и условно-патогенной микрофлоры на 54% (рис. 1).

В другом исследовании изучалась профилактическая эффективность смеси лизатов бактерий у детей с хро-

Таблица 2. Интенсивность обсемененности ротоглотки β -гемолитическим стрептококком (А, В, С, G) до и после 20-суточного курса лечения смесью лизатов бактерий [1]

Сроки наблюдения	Степень обсемененности, %				
	IV	III	II	I	0
До лечения	35,3	5,9	23,5	35,3	—
Через 20 дней от начала лечения	23,5	11,8	5,9	17,6	41,2

ническим тонзиллитом, состоящих на учете у оториноларинголога [3]. Под наблюдением находились 48 детей в возрасте от 5 до 10 лет. Профилактическое применение смеси лизатов бактерий проводилось в течение 20 суток. Следует отметить, что в данной возрастной группе у 42% детей наблюдалась гипертрофия небных миндалин III степени, у 58% — II степени. После применения иммуномодулирующего препарата число детей с выраженной гипертрофией миндалин уменьшилось почти в 3 раза (рис. 2). Две трети детей к окончанию лечения имели гипертрофию миндалин II степени, у каждого пятого размер их уменьшился до I степени. Указанное уменьшение объема лимфоидной ткани может свидетельствовать о снижении активности воспаления, на что косвенно указывали данные микробиологического исследования. Так, было отмечено снижение высеваемости *S. pyogenes* A в 3 раза на фоне нормализации микробиоценоза глотки. Полученные данные указывали на снижение заболеваемости почти в 3 раза, а также суммарной потребности в антибактериальном лечении — в 10 раз.

Эффективность смеси лизатов бактерий у детей с пониженной резистентностью к бактериальным инфекциям, локализованным в респираторном тракте и ЛОР-органах, изучалась в работе С. А. Каргаполова и соавт. [4]. В исследовании участвовали дети в возрасте от 10 лет и старше, страдающие хроническим тонзиллитом и фарингитом, которые применяли таблетированную форму смеси лизатов бактерий в рекомендованной суточной дозе — 6 таблеток в течение двух недель. Выявлено снижение частоты рецидивов хронических фарингитов и тонзиллитов в 2,5 раза, средней продолжительности обострения болезни — в 3 раза. В течение 3 мес после приема смеси лизатов бактерий обострение не было зафиксировано у 31% детей. В остальных случаях было отмечено развитие только одного обострения. При этом ни в одном случае не потребовалось назначения антибиотиков, тогда как до лечения все дети при обострении принимали антибиотики; более чем у половины пациентов суммарная продолжительность курса антибиотикотерапии составила от 2 до 10 суток. У детей, принимавших смесь лизатов бактерий, достоверно увеличилось до нормы количество ЕАС-розеткообразующих клеток, участвующих в антителообразовании. Отмечалась также тенденция к увеличению количества иммунорегуляторных клеток и нормализация уровня IgA [4].

Согласно исследованию М. В. Дроздовой и соавт. (рис. 3), терапия детей с хроническими тонзиллитами с применением смеси лизатов бактерий приводит к повышению концентрации sIgA и комплемента уже через 10 суток применения препарата [5].

Эффективность поливалентного комплекса лизатов микроорганизмов в реабилитации детей после тонзиллэктомии

Эффективность смеси лизатов бактерий в послеоперационном периоде после удаления миндалин изучалась в работе С. М. Михеева [6]. В анамнезе у детей, включенных в исследование, имелись хронические ангины, флегмонозные ангины, ринофарингиты или совокупность этих заболеваний. Пациенты одной группы принимали смесь

Рис. 2. Изменение размеров миндалин у детей с хроническим тонзиллитом на фоне применения смеси лизатов бактерий [3]

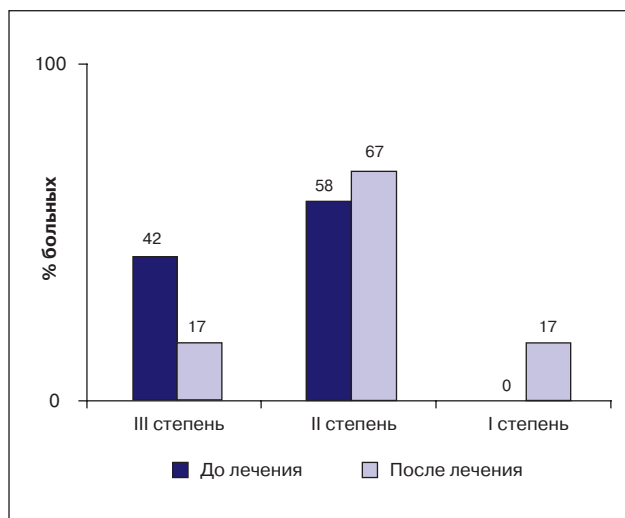
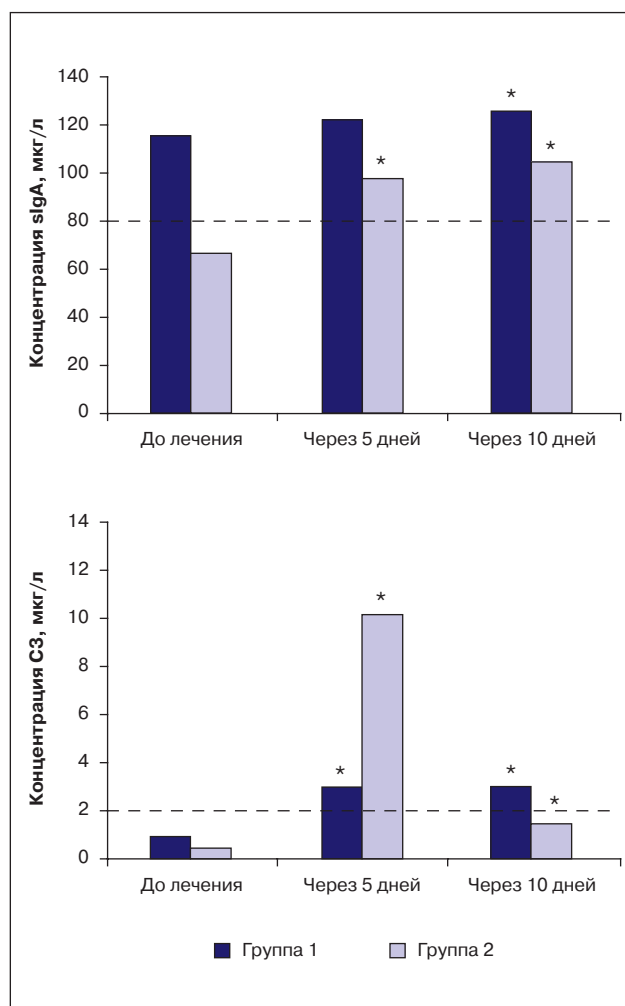


Рис. 3. Динамика уровня концентрации sIgA (вверху) и комплемента (внизу) в слюне детей с хроническим тонзиллитом на фоне лечения смесью лизатов бактерий [5]



Примечание. Группа 1 — «обычное» лечение; группа 2 — лечение с добавлением смеси лизатов бактерий; * $p < 0,05$ — по сравнению с показателем до лечения; пунктирной линией отмечен уровень в контрольной группе.

Рис. 4. Микрофлора ротоглотки у детей до и после лечения, включавшего смесь лизатов бактерий [8]

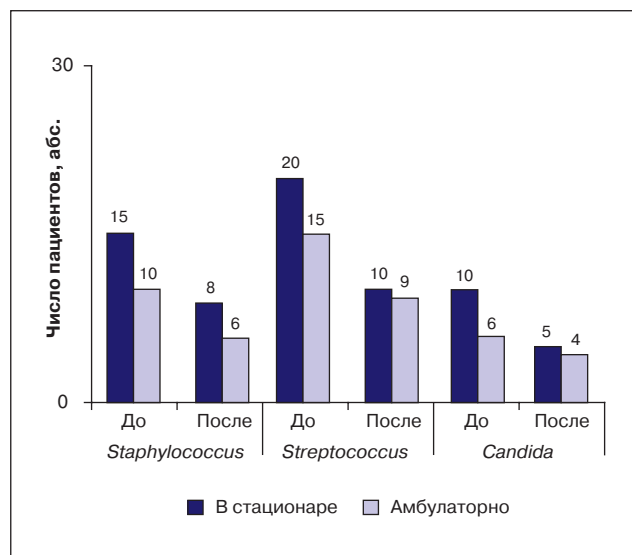
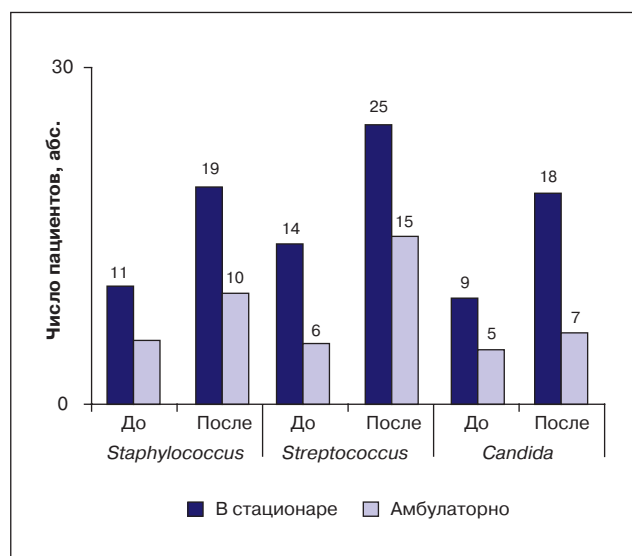


Рис. 5. Микрофлора ротоглотки у детей до и после проведения базисной терапии [8]



лизатов бактерий по 8 таблеток в день в течение недели, предшествующей операции, и от 8 до 10 таблеток в день в течение недели после операции. В группе сравнения пациенты получали традиционную послеоперационную терапию (антибиотики, обезболивающие и противовоспалительные средства). Сравнительный анализ показал, что выраженность функциональных и общих симптомов в группах была одинаковой. Данные по частоте болевых ощущений и дисфагии были схожи, у пациентов в обеих группах они уменьшились на 3 сутки после операции и в 80% случаев купировались к концу 5 суток лечения. Количество ложных пленок, интенсивность дурного запаха и местного воспаления уменьшались сходным образом в обеих группах. Следует отметить, что данный тип

лечения привлекает своей простотой, экономичностью и подтверждает влияние местных иммуностимулирующих средств на воспаление и боль [6].

Эффективность поливалентного комплекса лизатов микроорганизмов в лечении острых и хронических фарингитов и ларингитов

Эффективность смеси лизатов бактерий в лечении острых и хронических фарингитов изучалась в исследовании А.С. Лопатина и соавт. [7]. Показано, что у пациентов с острым фарингитом, получавших иммуностимулирующий препарат, регрессия симптомов заболевания наблюдалась на 1–2 суток раньше, чем у лечившихся традиционно. В группе пациентов с хроническим фарингитом назначение смеси лизатов бактерий приводило к выздоровлению на 3–4 суток раньше, реже развивались обострения. Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата, приятные вкусовые качества, отсутствие побочных эффектов и совместимость смеси лизатов бактерий для топического применения с любыми лекарственными средствами [7].

Терапевтическая эффективность и безопасность смеси лизатов бактерий у детей с тонзиллофарингитами, часто (4–10 раз в год) и длительно болеющих ОРВИ, изучалась в работе В.Ф. Учайкина и соавт. [8]. Под наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 3 до 14 лет, из них 36 (72%) пациентов получали препарат по 1 таблетке для рассасывания 6 раз в день в течение (в среднем) 10 дней. Для выявления бактериальной флоры и дисбиоза, способствующего развитию осложнений ОРВИ, был исследован микробиоценоз ротоглотки. Оказалось, что клиническая эффективность лечения тонзиллофарингитов, включающая смесь лизатов бактерий, выше, чем базисная терапия. Применение иммуностимулирующего препарата предупреждало развитие кандидоза полости рта и глотки (рис. 4), в то время как после базисной терапии (без смеси лизатов бактерий) уровень обсемененности грибами рода *Candida* увеличился в 2 раза (рис. 5). При длительном наблюдении saniрующий эффект смеси лизатов бактерий в виде нормализации количественного и качественного состава флоры ротоглотки сохранялся.

Клинико-иммунологическая эффективность повторных курсов терапии смесью лизатов бактерий у детей с хроническими фарингитами изучалась в исследовании Л.С. Намазовой и соавт. [9]. В течение 2,5 лет наблюдались 192 часто болеющих ребенка в возрасте от 2 до 17 лет с проявлениями хронического фарингита. Все больные были рандомизированы на 2 группы. Первая группа лечилась традиционно (ингаляционные противовоспалительные и симптоматические средства, антигистаминные препараты, наружные средства, санация носоглотки), без назначения иммуномодулирующих средств, а вторая группа — помимо медикаментозного комплекса получала смесь лизатов бактерий. Препарат назначался по схеме: 1 таблетка для рассасывания 6 раз в день в течение 3 нед как с профилактической, так и с лечебной целью (с первых дней присоединившейся ОРВИ). Через 3 мес проводился повторный курс. Клиническая эффективность иммуностимулирующего препарата выражалась

в 3-кратном снижении частоты и продолжительности обострений хронического фарингита в последующие 6 мес (в группе традиционной терапии заболеваемость осталась на прежнем уровне), в отсутствии показаний для назначения антибиотиков, в уменьшении числа обострений основного заболевания. Переносимость препарата была хорошей. При иммунологическом исследовании отмечено, что в группе детей, получавших смесь лизатов бактерий, имело место увеличение уровня IgA, интерферона γ и снижение содержания интерлейкина 4 (маркера активности Th2 лимфоцитов) и интерлейкина 8 (маркера хронизации воспалительного процесса).

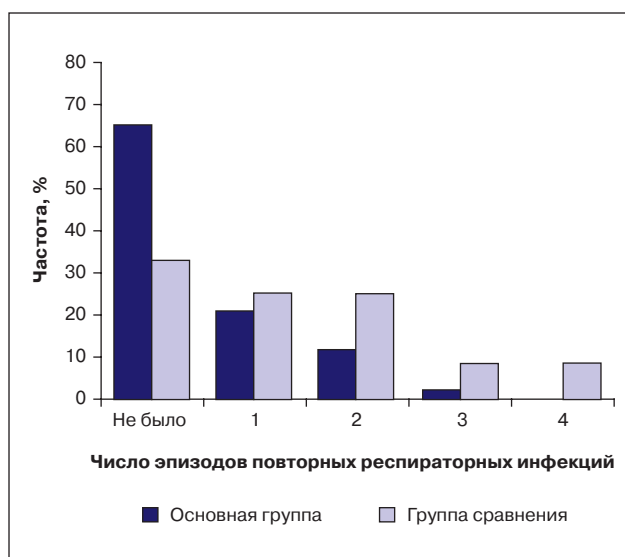
На кафедре детских инфекционных болезней Российского государственного университета О.В. Кладовой и соавт. проведено исследование терапевтической эффективности и безопасности применения смеси лизатов бактерий у детей с тонзиллофарингитами [10]. Обследовано 50 детей в возрасте от 3 до 14 лет. Все пациенты в качестве базисной терапии получали щелочные ингаляции, муколитические, десенсибилизирующие препараты, сосудосуживающие капли в нос, орошение ротоглотки. Из них 30 больных в дополнение к проводимой терапии получали смесь лизатов бактерий (основная группа), 20 — только базисную терапию (контрольная группа). Смесь лизатов бактерий назначалась по 1 таблетке для рассасывания 6 раз в день. Курс лечения продолжался в среднем 10 суток. На фоне лечения у детей основной группы продуктивный кашель появлялся раньше, чем в группе контроля. Исчезновение грубого сухого кашля на 2–3 сутки лечения регистрировались у 77% детей этой группы и только у 43% детей контрольной группы. После завершения 10-суточного курса лечения эрадикация патогенов ротоглотки у детей основной группы достигнута в 48% случаях при терапии в стационаре и в 45% случаях — амбулаторно. В контрольной группе эрадикации патогенов ротоглотки не наблюдалось. Таким образом, терапия, включавшая смесь лизатов бактерий, не только значительно влияет на сроки купирования клинических симптомов воспалительных заболеваний полости рта и глотки, но и оказывает санирующий эффект, приводя к нормализации биоценоза ротоглотки. Препарат может применяться для этиотропной терапии у детей с поражением слизистой оболочки ротоглотки, обеспечивает быстрый лечебный и длительный профилактический эффект, нормализует микрофлору полости рта.

В исследовании Ю.Л. Солдатского и соавт. приняли участие 67 детей в возрасте от 3 до 15 лет, обратившихся по поводу острого и затянувшегося ларингита; в работе оценивалась возможность и эффективность местной иммунокорригирующей терапии смесью лизатов бактерий в комплексном лечении острого ларингита [11]. Препарат детям основной группы назначался в дозе 6–8 таблеток в день в течение 10 суток. Контрольная группа детей по различным причинам не использовала в лечении топическую иммунокорригирующую терапию. Диагноз острого ларингита во всех случаях был подтвержден эндоскопически. Повторный осмотр, включая эндоскопию гортани, проводили через 2, 4 и 12 нед после первичного обращения. Анализировали длительность симптоматики после начала лечения, частоту повторных

Рис. 6. Длительность симптоматики ларингита после начала лечения [11]



Рис. 7. Повторная заболеваемость респираторными инфекциями после лечения острого ларингита [11]



респираторных инфекций после проведенного лечения, частоту рецидивов ларингита. Показано, что дополнительное применение смеси лизатов бактерий в комплексе проводимой терапии сокращает длительность охриплости голоса у детей с острым ларингитом: после начала лечения в основной группе — длительность этого симптома составила от 4 до 19 суток (медиана 9 суток); в группе сравнения — от 6 до 21 суток (медиана 11 суток; $p = 0,039$; рис. 6). Повторные воспалительные заболевания органов дыхания отмечены были у 35% детей основной группы и у 67% — группы сравнения ($p = 0,004$). При этом, если число респираторных инфекций у повторно заболевших пациентов основной группы составляло от 1 до 3, то в группе сравнения эти показатели были достоверно выше — число повторных заболеваний от 1 до 4 (рис. 7).

Рис. 8. Заболеваемость респираторными инфекциями пациентов основной и контрольной групп за один и тот же период в 2003 и 2004 гг. [11]



Более того, применение смеси лизатов бактерий привело к снижению заболеваемости детей респираторными инфекциями по сравнению с тем же периодом предыдущего года (рис. 8). Полученные данные подтвердили результаты ранее опубликованных исследований, свидетельствующих о том, что местная иммунокорректирующая терапия смесью лизатов бактерий приводит к снижению частоты респираторных инфекций у детей [12, 13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В., Овечкина Н.В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность Имудона у часто и длительно болеющих детей с патологией лимфоглоточного кольца // Педиатрия. — 2009; 87 (5): 98–104.
2. Фошина Е.П., Полищук В.Б., Костинов М.П. и др. Коррекция нарушений микробиоценоза полости рта у детей с хроническим тонзиллитом с помощью топического бактериального лизата // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (2): 107–109.
3. Гаращенко Т.И., Володарская В.Г. Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (6): 112–115.
4. Каргаполов С.А., Тузанкина И.А., Пискалова В.Н. и др. Опыт применения бактериальных лизатов в лечении детей с нарушениями противомикробной защиты // Пульмонология. — 2001; 4: 68–71.
5. Дроздова М.В., Тимофеева Г.И., Тырнова Е.В. и др. Оценка эффективности местной иммунокоррекции препаратом Имудон в клинике хронического тонзиллита у детей // Новости оториноларингологии и логопатологии. — 2000; 4 (24): 100–102.
6. Михеев С.М. Оценка эффективности применения иммуномодулирующих препаратов после удаления миндалин // РМЖ. — 2000; 8 (15–16): 656–657.
7. Лопатин А.С., Акулич И.И. Препарат Имудон при лечении больных с острыми и хроническими фарингитами // Российская оториноларингология. — 2003; 4 (7): 198–201.

Возможности применения Имудона при герпетическом стоматите

Согласно данным В.М. Елизаровой и соавт., у детей в возрасте от 2 до 4,5 лет при комплексном лечении острого герпетического стоматита уже в течение 5 лет применяют препарат на основе смеси лизатов бактерий. Таблетки для рассасывания назначают 5–6 раз в сутки, не ранее чем через 30–40 минут после обработки полости рта противомикробной мазью. По сравнению с общепринятыми методами лечения комплексная терапия острого герпетического стоматита (смесь лизатов бактерий + противомикробное средство) позволяет сократить сроки выздоровления детей, приводя к более ранней эпителизации герпетических элементов, локализованных на слизистой оболочке полости рта, уменьшая риск их повторного появления. Авторы не наблюдали осложнений и побочных реакций при применении иммуностимулирующего препарата, что позволяет рекомендовать его в схемах комплексной терапии острого герпетического стоматита у детей [14].

Заключение

Анализ результатов отечественных исследований по применению таблетированной формы смеси лизатов бактерий показывает, что препарат, обладая иммуностимулирующим действием, эффективен при лечении и профилактике как острых, так и обострений хронических заболеваний полости рта и глотки. На фоне приема препарата уменьшается потребность в антибактериальных препаратах при развитии обострений хронических заболеваний ротоглотки. Смесь лизатов бактерий обладает санитизирующим эффектом, способствует более быстрому устранению симптомов заболеваний, ускоряя выздоровление с уменьшением приема сопутствующих препаратов.

8. Учайкин В.Ф., Кладова О.В. Опыт применения препарата Имудон у детей с тонзиллофарингитом на фоне ОРИ // Детские инфекции. — 2005; 1: 53–57.
9. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Эфендиева К.Е. и др. Применение Имудона у детей с острой респираторной инфекцией // Педиатрическая фармакология. — 2003; 1 (3): 13–17.
10. Кладова О.В. Применение Имудона в качестве средства, устраняющего боль в ротоглотке // Практика педиатра. — 2009; 3: 13–14.
11. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Гаспарян С.Ф. и др. Оценка эффективности местной иммунотерапии препаратом Имудон в комплексном лечении острых ларингитов у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2005; 5 (4): 70–72.
12. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей. Иммунокоррекция в педиатрии / под ред. М.В. Костинова. — М., 2001. — С. 91–99.
13. Тузанкина И.А., Власова Е.В., Каргаполов С.А. и др. Бактериальные лизаты топического применения в иммунореабилитации детей с нарушениями противомикробной защиты // Пульмонология. — 2001; 11 (4): 68–71.
14. Елизарова В.М., Дроботко Л.Н., Страхова С.Ю. Острый герпетический стоматит у детей // Российская стоматология. — 2009; 1: 26–29.