



Новосибирский
государственный
медицинский
университет

Оценка эффективности применения Имудона в комплексной терапии острой и рецидивирующей стрептококковой инфекции у детей

Д.м.н., проф. Е.И. КРАСНОВА, С.О. КРЕТЬЕН

Чрезвычайная распространенность стрептококка группы А (СГА) как респираторного патогена, множество его серотипов, строго типоспецифическое формирование постинфекционного иммунитета и легкость передачи определяют его тотальную распространенность у детей, особенно в организованных коллективах [1].

Существуют стандарты лечения скарлатины, а также ангины (последняя имеет стрептококковую природу в 70% случаев, по данным инфекционного стационара Новосибирска) на основе использования этиотропных, патогенетических и симптоматических средств. Многочисленными исследованиями показано, что СГА уже более 50 лет остается чувствительным к препаратам пенициллинового ряда вследствие того, что не выделяет пенициллиназу, как другие возбудители. Вместе с тем при нерациональной терапии либо в случаях частого реинфицирования новыми серотипами СГА при генотипически обусловленных особенностях реактивности организма (сенсбилизации с развитием иммунопатологических реакций) возможно развитие осложнений в виде ревматизма, гломерулонефрита и др.

В 50-е годы XX века в связи с преобладающей циркуляцией ревматогенных штаммов СГА МЗ РФ был издан приказ об обязательной однократной бициллинопрофилактике всех детей, перенесших стрептококковую ангину либо скарлатину после проведения 10-дневного курса лечения антибиотиками. Данный приказ не отменен до настоящего времени, несмотря на то, что случаи ревматизма в последние годы регистрируются редко, отечественные бициллины 3 и 5 являются многокомпонентными и требуют усовершенствования (их введение приводит к образованию пиковых концентраций в крови в первые дни с быстрой утратой бактерицидного эффекта, по данным Института ревматологии РАМН) [2]. В справочнике по лекарственной терапии В.К. Таточенко «Педиатру на каждый день» (с. 125) появилось

Решение антибиотической комиссии МЗ РФ и РАМН «Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (острого) и фарингита» (Методические рекомендации. М., 1999): «Бициллины назначают при невозможности провести 10-дневный курс лечения, при ревматическом анамнезе, а также при вспышках БГСА-инфекции в коллективах. При остром А-стрептококковом тонзиллите у больных, имеющих факторы риска развития острой ревматической лихорадки (отягощенная наследственность, неблагоприятные социально-бытовые условия и др.), целесообразно применение бензилпенициллина 10 дней с последующей однократной инъекцией бензатилбензилпенициллина. В остальных случаях необходимо проводить только 10-дневный курс антибиотиков (амоксициллина)» [3]. Однако в регионы не поступало регламентирующих указаний об отмене старого приказа, в связи с чем во многих поликлиниках и стационарах продолжают его выполнять. Многие врачи не удовлетворены результатами данной агрессивной схемы терапии химиопрепаратами. Несмотря на ее применение, после перенесенной ангины возникают ее ранние и поздние рецидивы, формируется группа часто болеющих детей с постоянным



или периодическим выделением СГА из ротоглотки, возникают случаи сенсибилизации организма в виде узловой эритемы, синовитов и др. В таких ситуациях становится очевидным, что использование одних антибиотиков не решает проблемы стрептококкозов, а только усугубляет процессы дисбактериоза как в ротоглотке, так и в организме в целом [4].

Существенным достижением в терапии частых ОРЗ явилось обоснование и внедрение в повседневную практику бактериальных лизатов. В последние годы появились данные о том, что дети подвержены частым ОРЗ, поскольку у них несовершенна «мукозальная» система защиты: снижена продукция секреторного IgA. Общеизвестно, что иммуномодуляторы бактериального происхождения являются наиболее эффективными и безопасными средствами для профилактики острых и рецидивирующих респираторных инфекций. Было показано, что включение в терапию часто болеющих ОРЗ детей препаратов, изготовленных на основе компонентов бактерий (ИРС-19, Имудона, Рибомунила, Бронхомунала), способствовало сокращению длительности клинических проявлений, числа бактериальных осложнений и рецидивов болезни. В состав топического иммуномодулятора Имудон входят очищенные лизаты патогенов, играющих важную роль в заболеваниях слизистой оболочки полости рта, лимфооточно-го кольца и респираторного тракта: *S. pyogenes* groupe A; *E. faecium*; *E. faecalis*; *S. sanguinis*; *Staph. aureus*; *K. pneumonia*; *C. pseudodiphthericum*; *C. albicans*; *L. acidophilus*; *L. fermentatum*; *L. helveticus*; *L. delbrueskii* subsp. *Lactis* (регистрационный № ЛСР-002867/08 от 18.04.2008). Уникальный состав Имудона, включающий антигены микроорганизмов, которые являются этиологическими агентами при инфекционных процессах в ротоглотке, делает актуальным его применение у пациентов со стрептококкозами. Последние нередко рецидивируют на фоне дисбиоза полости

рта, в том числе и с преобладанием грибковой инфекции.

Под воздействием антигенных структур, содержащихся в Имудоне, стимулируются неспецифические факторы защиты, одним из которых является фагоцитоз, а также активизируется выработка лизоцима, осуществляющего бактерицидное действие (осмотический лизис микробов). Аналогично лизоциму активируется выработка лактоферина, фибронектина, катионных белков, миелопероксидазы и других факторов неспецифической защиты. Под действием Имудона иммунитет обеспечивается и специфическими компонентами, усиливается продукция секреторных иммуноглобулинов А и М, которые нейтрализуют действие микробных клеток [5].

Целью работы явилась оценка эффективности и безопасности Имудона при острой и рецидивирующей стрептококковой инфекции ротоглотки.

Материалы и методы

В наблюдение включены 47 детей со стрептококковой инфекцией в возрасте от 3 до 12 лет (1-я группа), из них у 25 диагностирована реинфекция ОРЗ с синдромом стрептококкового тонзиллита, у 6 – скарлатина и еще у 16 – инфекционный мононуклеоз с наличием синдрома ангины и выделением СГА при бактериологическом исследовании (мазка из зева на микрофлору). Последнее проводилось всем обследованным либо амбулаторно, либо в стационаре при поступлении ребенка.

Контрольная группа (2-я): 39 детей, сопоставимых по возрасту, из них 21 – с реинфекцией стрептококкового тонзиллита, 8 – со скарлатиной и 10 – с инфекционным мононуклеозом и наличием стрептококковой ангины, не лечившихся Имудоном. Частота рецидивирования тонзиллофарингита была от 1 до 3 раз, при этом из исследования исключались дети с хроническим тонзиллитом и ревматологическим анамнезом. Отягощенный преморбидный фон

в виде аллергических заболеваний кожи отмечен у 3 больных 1-й группы и у 4 – второй, рецидивирующий обструктивный бронхит – у 3 детей 1-й группы и у 2 – второй. Сопутствующая патология – признаки реактивного панкреатита (рецидивирующая рвота, повышение амилазы в крови, увеличение размеров поджелудочной железы по данным УЗИ, стеаторея в копрограмме) выявлены у 2 детей 1-й группы и у 2 – второй. Из антибактериальных препаратов по поводу ангины на $3\text{-e} \pm 0,2$ суток от начала заболевания 23 ребенка получали пенициллины, 46 – аминопенициллины, 12 – цефалоспорины, 5 – макролиды, курсом 10 дней. Синдром ангины у всех больных сопровождался лихорадкой, из них у 85% – фебрильной и у 15% – субфебрильной.

Имудон давали детям опытной группы по 4–6 таблеток в сутки в течение 14 дней. Лечение проводили в стадии ремиссии или в стадии реконвалесценции после 10-дневного курса антибиотикотерапии пеницилинами либо макролидами. Дети контрольной группы получали однократно бициллин. Микрофлора из зева полуколичественным методом исследовалась 3 раза: при поступлении, через 10 дней по окончании курса антибиотиков и через месяц от начала болезни.

Синдром ангины у всех больных сопровождался фебрильной лихорадкой. Длительность лихорадки составила в среднем $4,3 \pm 0,5$ дня. Старшие дети предъявляли жалобы на боли в горле при глотании. Ангина у всех больных, взятых в исследование, отмечена как лакунарная, она характеризовалась:

- яркой гиперемией небных миндалин и прилегающих участков мягкого неба и небных дужек, четко отделенной от неизмененной слизистой оболочки твердого неба;
- увеличением миндалин за счет инфильтрации (при моноинфекции СГА), отека и инфильтрации (при микст-СГА ± вирус Эпштейна–Барр), наличием белых, бело-желтых или серых налетов вблизи устьев лакун;

оториноларингология



Уникальный состав Имудона, включающий антигены микроорганизмов, которые являются этиологическими агентами при инфекционных процессах в ротоглотке, делает актуальным его применение у пациентов со стрептококкозами.

- резкой болезненностью и увеличением в размерах регионарных лимфатических узлов, располагающихся позади угла нижней челюсти.

Продолжительность местных проявлений составила 5–10 суток. У больных скарлатиной наряду с интоксикационным синдромом и проявлениями лакунарной ангины наблюдались и другие характерные признаки заболевания:

- бледный носогубный треугольник на фоне гиперемии щек и яркости губ;
- появление мелкоточечной сыпи на 1–2-е сутки болезни;
- динамика изменения языка – «малиновый язык»;
- крупнопластинчатое шелушение кожи пальцев рук и ног, появляющееся после полного очищения языка от налета;
- повышение титров антистрептолизина О.

При инфекционном мононуклеозе Эпштейна–Барр-этиологии, кроме интоксикационного синдрома и ангины, наблюдались:

- генерализованная полилимфаденопатия с преимущественным поражением заднешейных лимфатических узлов;
- воспаление не только небных, но и глоточной миндалины (аденоидит);
- гепатоспленомегалия;
- атипичные мононуклеары в общем анализе крови;
- обнаружение ДНК вируса Эпштейна–Барр в крови и слюне методом ПЦР;
- в ИФА с определением VEA IgG, VCA IgM к вирусу Эпштейна–Барр.

Осмотры больных опытной и контрольной групп проводили через 1 мес. от начала болезни.

Результаты и обсуждение

Результаты бактериологических исследований мазка из зева у детей опытной и контрольной групп до и после 10 дней антибактериальной терапии представлены на рис. 1. У детей обеих групп в начале болезни отмечено проявление тонзиллофарингеального дисбиоза с одинаковой частотой высева СГА, условно-патогенной флоры и дрожжеподобных грибов. При этом чаще всего наряду с пиогенным стрептококком обнаруживались стафилококки и значительно реже – другие микроорганизмы. Почти у 30% больных как 1-й, так и 2-й групп отмечен высев *Staph. aureus* (причем с бета-гемолизом и количеством колоний в среде до 100 и более). Он, как правило, имеет высокую резистентность к препаратам пенициллинового ряда. *Str. pneumonia* высевался у 7 детей 1 группы (14,8%) и у 5 – 2-й (12 штаммов, 12,8%). По данным литературы, у пневмококков встречается устойчивость к препаратам пенициллинового ряда. Грамотрицательная флора была представлена *Moraxellae catarrhalis*, *Hemophilus influenzae*, условно-патогенными энтеробактериями, псевдомонадами. *Moraxellae catarrhalis* выделены из зева 7 детей 1-й группы (14,8%) и 5 (12,8%) – 2-й (12 штаммов). Эти возбудители способны выделять бета-лактамазы, разрушающие пенициллины. *Hemophilus influenzae*, также образующие бета-лактамазы, дали рост у 3 больных 1-й группы (6,4%) и 2 – второй (5%). Условно-патогенные энтеробактерии выявлены у 2 больных 1-й группы (4,2%) и у 1 – второй (2,5%) (3 штамма), псевдомонады – у 3 (6,4%) и 1 (2,5%) ребенка соответственно (4 штамма, из них 3 с синегнойной активностью и 1 – без нее). Данные возбудители также формируют выраженную резистентность к препаратам пенициллинового ряда за счет ингибирования β-лактамазы, что может способствовать неудачам пенициллинотерапии и рецидивам инфекции.

По окончании 10-дневного курса антибиотиков обследовано 22 ребенка 1-й группы и 21 – 2-й. Положительные сдвиги в микробиоценозе ротоглотки проявлялись тем, что произошло сокращение общего количества микроорганизмов. При этом у 90% прекратился высев СГА, однако у 2 детей со скарлатиной и у 2 с рецидивирующей ангиной сохранялось реконвалесцентное носительство данного патогена. В 3–4 раза уменьшилось выделение стафилококков, нейсерий, мораксел, энтерококков. Количество детей с выделением грибов рода *Candida* возросло до 10%. Полученные данные указывают на то, что 10-дневный курс антибиотиков оказывает выраженный эффект, но к полной санации ротоглотки от УПВ и патогенных микроорганизмов не приводит. Кроме того, в глубине лакун могут сохраняться и другие микроорганизмы, недоступные обнаружению при бактериологическом обследовании, но продуцирующие β-лактамазу, разрушающие антибиотики, главным образом пенициллинового ряда.

Результаты исследований указывают на нецелесообразность использования бициллинов после окончания основного курса лечения химиопрепаратами. Однако 2-я группа получила данный препарат, в то время как 1-я группа – курс иммунотерапии Имудон. Результаты исследования микробиоценоза ротоглотки через месяц от начала болезни представлены на рис. 2.

Положительные сдвиги в биоценозе ротоглотки у пациентов 1-й группы проявлялись тем, что произошло сокращение общего количества выделенных микроорганизмов. При этом высев СГА сохранялся только у 1 ребенка с рецидивирующим тонзиллофарингитом (3%). До единичных случаев уменьшилось выделение стафилококков, грибов. Количество детей 2-й группы с выделением пиогенного стрептококка возросло до 19%, золотистого стафилококка – до 33,5%, грибов рода *Candida* – до 48%. Таким образом,

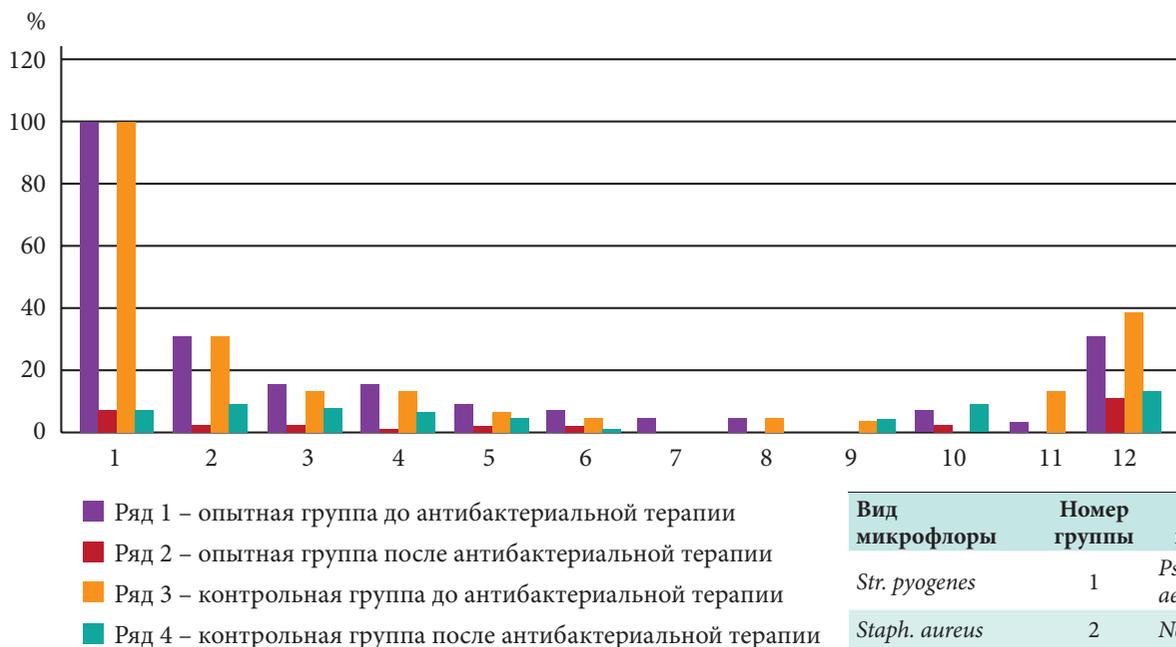
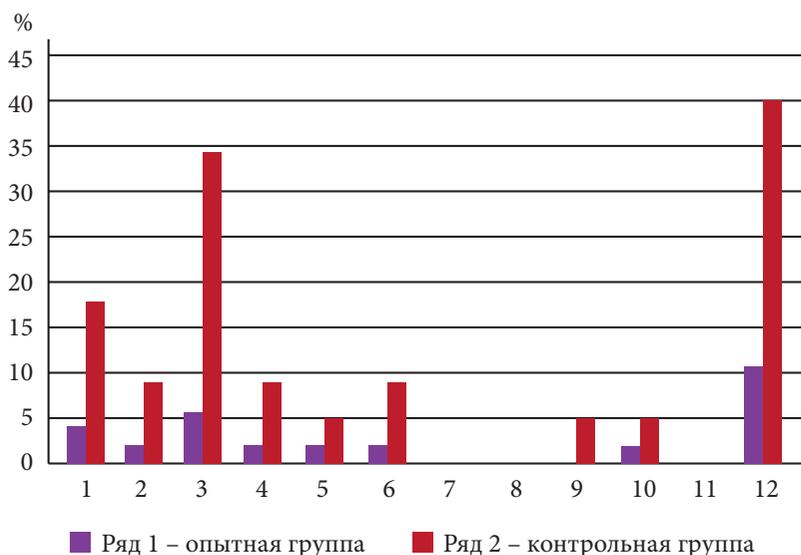


Рис. 1. Состав микрофлоры ротоглотки у детей опытной и контрольной групп до и после 10 дней антибактериальной терапии

Вид микрофлоры	Номер группы	Вид микрофлоры	Номер группы
<i>Str. pyogenes</i>	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7
<i>Staph. aureus</i>	2	<i>Neisseria spp.</i>	8
<i>Str. pneumonia</i>	3	<i>Bacillus</i>	9
<i>Mor. catarrhalis</i>	4	<i>Klebsiella</i>	10
<i>Hemophil. influenzae</i>	5	<i>Staph. spp.</i>	11
<i>Enterococcus.</i>	6	<i>C. albicans</i>	12



Вид микрофлоры	Номер группы	Вид микрофлоры	Номер группы
<i>Str. pyogenes</i>	1	<i>Enterococcus</i>	7
<i>Str. spp.</i>	2	<i>E. coli</i>	8
<i>Staph. aureus</i>	3	<i>Bacillus</i>	9
<i>Staph. spp.</i>	4	<i>Klebs.</i>	10
<i>Neisseria spp.</i>	5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
<i>Mor. catarrhalis</i>	6	<i>C. albicans</i>	12

Рис. 2. Состав микрофлоры ротоглотки у детей опытной и контрольной групп через месяц от начала болезни

введение бициллина приводит к усилению дисбиоза ротоглотки, в то время как терапия Имудоном является альтернативой с отчетливым положительным микробиологическим результатом.

Частота возникновения рецидивирующих тонзиллитов составила 30% у пациентов основной группы и 60% – контрольной ($p < 0,01$). Полученные дан-

ные свидетельствуют о несомненном эффекте Имудона и позволяют рекомендовать его вместо бициллинов при ангинах СГА-этиологии по окончании антибактериальной терапии.

Выводы

- Бициллинопрофилактика рецидивов стрептококковой инфекции показана только узко-

му кругу пациентов, имеющих факторы риска развития ревматизма.

- Включение Имудона в комплексную терапию ангины с 10-го дня заболевания существенно повышает saniрующую эффективность базисной терапии и улучшает состав микрофлоры зева в периоде реконвалесценции. 🌀

← Литература С. 106



Литература

В.П. ВАВИЛОВА, Т.И. ТАРАЩЕНКО, А.О. ВОЙМАН, Н.И. ТАРАСОВ

Роль топических стероидов при сочетанной патологии лимфоглочного кольца у детей

1. Марочко С.П., Чаукина В.А., Киселев А.Б. Возможности консервативного лечения хронического аденоидита у детей с респираторным аллергозом // Российская оториноларингология. 2008. Прил. 2. С. 82–87.
2. Карлова Е.П., Соколова М.В. Лечебно-диагностический алгоритм ведения детей с хроническим аденоидитом, гипертрофией глоточной миндалины и аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой // Российская оториноларингология. 2007. Приложение. С. 144–148.
3. Таращенко Т.И. Роль элиминационной терапии в профилактике острых респираторных заболеваний в организованных детских коллективах // Педиатрия. 2008. Т. 87. № 5.
4. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-медиа, 2001. 431 с.
5. Ильина Н.И., Козлов В.С., Павлова К.С. и др. Флутиказона пропионат (Назарел) – новый топический назальный глюкокортикостероид // Рос. аллерголог. журн. 2009. № 1. С. 85–89.

Ю.Л. СОЛДАТСКИЙ, Е.К. ОНУФРИЕВА, Е.К. ИСАЕВА, И.Е. ПОГОСОВА

Сравнительная эффективность различных способов элиминационной терапии в комплексном лечении тонзиллофарингитов у детей

1. Таращенко Т.И., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия ЛОР-заболеваний в детском возрасте / Детская оториноларингология: Руководство для врачей / Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. В 2 томах. Т. 2. М.: Медицина, 2005. С. 275–317.
2. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита // РМЖ. 2001. № 9 (16–17). С. 765–769.
3. Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. et al. Practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis // Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 35. № 2. P. 113–125.
4. Cherry D.K., Woodwell D.A. National Ambulatory Medical Care Survey: 2000 summary // Adv. Data. 2002. Vol. 328. P. 1–32.
5. Linder J.A., Bates D.W., Lee G.M., Finkelstein J.A. Antibiotic treatment of children with sore throat // JAMA. 2005. Vol. 294. № 18. P. 2315–2322.
6. McIsaac W.J., Kellner J.D., Aufricht P. et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults // JAMA. 2004. Vol. 291. № 13. P. 1587–1595.
7. Nash D.R., Harman J., Wald E.R., Kelleher K.J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2002. Vol. 156. № 11. P. 1114–1119.
8. Park S.Y., Gerber M.A., Tanz R.R. et al. Clinicians' management of children and adolescent with acute pharyngitis // Pediatrics. 2006. Vol. 117. № 6. P. 1871–1878.

Е.И. КРАСНОВА, С.О. КРЕТЪЕН

Оценка эффективности применения Имудона в комплексной терапии острой и рецидивирующей стрептококковой инфекции у детей

1. Покровский В.И., Брико Н.И., Рятис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 541 с.
2. Белов Б.С., Черняк А.В., Сидоренко С.В., Макарова Р.А. Сравнительная оценка фармакокинетики различных лекарственных форм бензатин-бензилпенициллина // Антибиотики и химиотерапия. 2000. № 4. С. 18–21.
3. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день: Справочник. М., 1999. С. 125.
4. Феклисова Л.В. Микробиоценоз слизистых оболочек ротоглотки у детей, больных ангиной // Детские инфекции. 2006. Т. 5. № 2. С. 27–31.
5. Селимзянова Л.Р. Место топических бактериальных лизатов в педиатрической практике // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6. № 2. С. 26–30.

КАРПОВА Е.П., ТУЛУПОВ Д.А., БОЖАТОВА М.П., КАРПЫЧЕВА И.Е.

Новый подход к лечению острого ринита у детей с тубарной дисфункцией

1. Самсыгина Г.А., Богомилский М.Р., Брашнина Н.П. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. М.: Миклош, 2006.
2. Дмитриев Н.С., Мелешина Н.А., Колесова Л.И. Экссудативный средний отит у детей: Методические рекомендации № 96/2. М., 1996. С. 18–20.
3. Таращенко Т.И., Корнеева О.В., Якушенкова А.П. Состояние слуховой трубы и проблема тугоухости у детей. М., 1995. Т. 1. С. 34–35.
4. Богомилский М.Р., Минасян В.С. Острый средний отит у детей. М., 2000. С. 10.
5. Chirico G., Beccagutti F. Nasal obstruction in neonates and infants // Minerva Pediatr. 2010. Vol. 62. № 5. P. 499–505.
6. Преображенский Н.А., Гольдман И.И. Экссудативный средний отит. М.: Медицина, 1987.
7. Leach A.J., Morris P.S., Mathews J.D. et al. Compared to placebo, long-term antibiotics resolve otitis media with effusion (OME) and prevent acute otitis media with perforation (AOMwP) in a high-risk population: a randomized controlled trial // BMC Pediatr. 2008. Vol. 2. № 8. P. 23.
8. Williamson I., Benge S., Barton S. et al. A double-blind randomised placebo-controlled trial of topical intranasal corticosteroids in 4- to 11-year-old children with persistent bilateral otitis media with effusion in primary care // Health Technol. Assess. 2009. Vol. 13. № 37. P. 1–144.
9. Косяков С.Я., Лопатин А.С. Современные принципы лечения острого среднего, затянувшегося и рецидивирующего острого среднего отита // РМЖ. 2002. Т. 10. № 20. С. 903–909.
10. Шилов В.В. и соавт. Отравление нафазолином (Нафтизином) у детей // <http://www.mrdou.ru/2008/03/09/otravleniya-nafazolinom-naftizinom-u-detej/>.
11. Boek W.M., Graamans K., van Rijk P.P. et al. Nasal mucociliary transport: new evidence for key role of ciliary beat frequency // Laryngoscope. 2002. Vol. 112. № 3. P. 570–573.
12. Hofmann T., Koidl B., Wolf G. In vitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa // Laryngorhinootologie. 1995. Vol. 74. № 9. P. 564–567.
13. Hofmann T., Koidl B., Wolf G. et al. Influence of preservatives and topical steroids on ciliary beat frequency in vitro // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004. Vol. 130. № 4. P. 440–445.
14. Васина Л.А. Влияние местных деконгестантов, содержащих раствор ксилометазолина, на цилиарную активность реснитчатых клеток // Российская ринология. 2008. № 3. С. 14–17.
15. Радциг Е.Ю. Комплексные гомеопатические средства для лечения различных видов ринита // РМЖ. 2007. Т. 15. № 2. С. 152–156.
16. Картова Е.П., Тулупов Д.А., Божатова М.П. и соавт. Острый и обострение хронического аденоидита у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2008. № 2. С. 3–6.