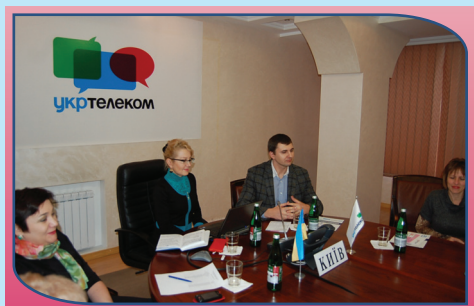
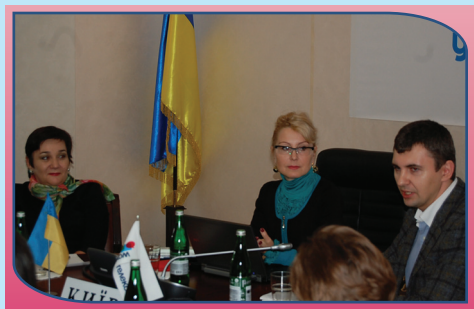


# Abbott — мастер иммунологии.



Н.О. Савичук

**Инновационным для украинской системы здравоохранения стал формат проведения встречи, реализуемой в рамках образовательной программы для врачей Abbott – мастер иммунологии: впервые в истории нашей страны в телемосте, посвященном рассмотрению междисциплинарных вопросов, касающихся области знаний детской стоматологии и сопряженных дисциплин, приняли участие практические специалисты 19 (!) городов Украины. Лейтмотивом мероприятия, которое, как отметила одна из участниц, может претендовать на внесение в Книгу рекордов Гиннеса, стал общепризнанный факт: изменения, наблюдающиеся в полости рта (ПР) ребенка, находятся на стыке специальностей и представляют практический интерес не только для стоматологов, но и для педиатров, гастроэнтерологов, инфекционистов, аллергологов, иммунологов и др.**



Рассмотрению роли колонизационной резистентности (КР) полости рта в формировании и прогрессировании заболеваний слизистой оболочки полости рта, пародонта и твердых тканей зубов был посвящен доклад **главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Детская стоматология», заведующей кафедрой стоматологии детского возраста Института стоматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Наталии Олеговны Савичук.**

Микроорганизмы играют существенную роль в возникновении и развитии практически всех стоматологических заболеваний. Как отметила докладчик, качество жизни человека во многом зависит именно от степени контроля собственной микрофлоры. В настоящее время все большее значение приобретает способность организма контролировать собственную микробиоту. Изменение свойств микроорганизмов и возникновение антибиотикорезистентных штаммов, снижение возможностей иммунных механизмов организма человека обуславливают активный поиск методов коррекции колонизационной резистентности. «Медицина входит в «постантибактериальную эпоху», — констатирует руководитель ВОЗ **Маргарет Чен.**

С учетом этого все большую актуальность приобретает вопрос: какими дополнительными инструментами для контроля микрофлоры располагает современная медицина?

Следует отметить, что в настоящее время некоторыми исследователями активно обсуждается гипотеза существования так называемого прокариотического органа, под которым подразумевают совокупность биотопов, другими словами, всех локализующихся в организме человека микроорганизмов (их приблизительное количество составляет 10 тыс. видов, массу оценивают в 1-2,7 кг, численность микробных клеток превышает численность клеток организма человека в 10 раз, а количество генов соотносится как 8 млн к 22 тыс.). В определенной степени организм человека является местом жительства для многих микроорганизмов и может приспособляться,

использовать их для своих потребностей либо вступать в противодействие.

Выделяют несколько биотопов организма, в некоторой степени отличающихся по составу: биотоп слизистой оболочки (СО) носа, СО полости рта (СОПР), кишечника, кожи, урогенитальной микрофлора и т.д. (рис. 1).

ПР — открытый биотоп, неоднородный в силу различной доступности кислорода (выделяют микрофлору смешанной слюны, зубной бляшки, десневой борозды, спинки языка, природных складок, миндалин (в том числе крипт), пародонтального кармана, кариозной полости, корневых каналов (последние 3 биотопа классифицируются как патологические). КР ПР обеспечивается 2 звеньями — микробиологическим (этим термином определяют бактерии, вирусы, грибы, простейшие; подразумевает обеспечение и контроль стабильности микробиоценоза ПР) и иммунологическим (неспецифическая защита, формирование и реализация специфического иммунитета, информирование системного иммунитета) (рис. 2).

Важную роль в реализации иммунной функции играет IgA, синтезирующийся в ответ на попадание на СО чужеродных микроорганизмов. Он содержится в различных жидкостях организма (слюне, слезной жидкости, назальном секрете и др.), оказывает защитное влияние на СО, препятствует адгезии и инвазии бактерий. Нарушение микробиоценоза ПР является фактором риска развития, прогрессирования и рецидивирования стоматологической патологии.

Формирование микробиоценоза ПР происходит в несколько этапов:

- I фаза (асептическая) длится от момента рождения до появления в слюне бактерий в количестве  $10^5$ - $10^7$  КОЕ/мл (2-4 дня); колонизация ПР происходит во время прохождения ребенка через родовые пути и активно продолжается после рождения;

- II фаза (кратковременного транзитного дисбиоза) длительностью — от 3 до 6 дней; ярким клиническим примером является возникновение кандидоза, который у здоровых детей излечивается самостоятельно;

- III фаза (становления) длится с момента завершения транзитного

дисбиоза до 12-18 мес, характеризуется прорезыванием зубов, изменением характера питания, существенное влияние на ее течение оказывают микрофлора миндалин и кишечника, состояние пищеварительной системы (в частности кислотность желудка);

- IV (стабилизации) начинается в 18-24 мес, сопровождается формированием пародонта временных зубов, а в период сменного прикуса — постоянных.

Диагностика состояния биофлоры ПР осуществляется с помощью микробиологического (для идентификации аэро- и анаэробных возбудителей, определения чувствительности к антибиотикам), цитологического исследования, экспресс-идентификации, полимеразной цепной реакции. Существуют тест-наборы для определения 5 основных возбудителей заболеваний тканей пародонта — *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*.

Выбор метода коррекции КР осуществляется с учетом характера течения (острый, хронический, рецидивирующий) и степени тяжести заболевания. С этой целью используются АБП, антисептики, пробиотики, пребиотики, синбиотики, иммуномодуляторы (в том числе бактериального происхождения для местного применения).

**!** В настоящее время экспертами ВОЗ высказывается мнение о нерациональности местного (в виде мазей, аппликаций, орошений) использования АБП на открытых биотопах, к которым относится и ПР; применение антисептиков фактически представляет собой искусственное сдерживание увеличения количества микроорганизмов, поэтому рекомендуется как кратковременная мера в случае острой патологии.

Ввиду этого внимание сместилось с этих групп препаратов на лекарственные средства, обладающие иммуномодулирующим эффектом.

«Нами накоплен большой опыт применения препарата Имудон<sup>®</sup> — с 1995 г., когда он был введен в качестве гуманитарной помощи Детскому городскому



Рис. 1. Главные биотопы организма человека

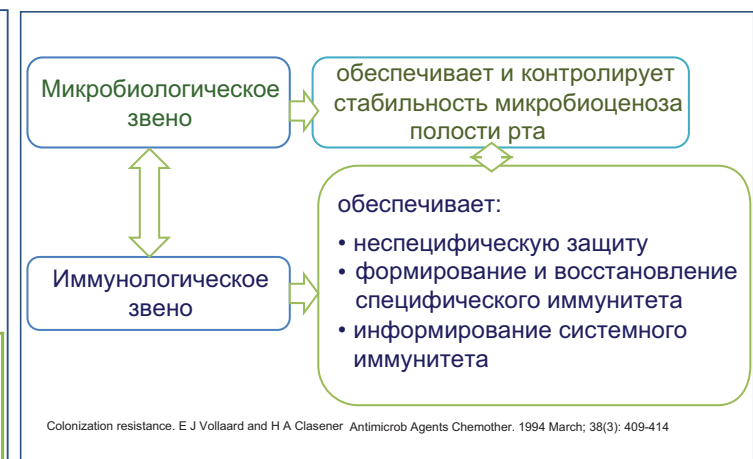


Рис. 2. Структура системы колонизационной резистентности полости рта

# Говорит и слушает вся Украина



МАСТЕР  
ИММУНОЛОГИИ

центру профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки ПР и пародонта г. Киева, я широко использую данное средство в клинической практике, занимаюсь собственными научными исследованиями и изучаю результаты зарубежных испытаний, что позволяет сделать вывод об эффективности препарата Имудон® в коррекции нарушений биопленки ПР и достижениях контроля КР», – подчеркнула докладчик.

В состав препарата входят лизаты бактерий, наиболее часто вызывающих заболевания СОПР (*L. acidophilus*, *L. delbrueckii ss lactis*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *S. pyogenes*, *S. sanguis*, *S. aureus*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae ss pneumoniae*, *F. nucleatum ss fusiforme*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. albicans*). Применение данного средства сопровождается влиянием и на неспецифическое, и на специфическое звенья иммунитета СОПР – повышением фагоцитарной активности, увеличением количества лизоцима в слюне, стимуляцией В-лимфоцитов, синтезирующих антитела, повышением титра sIgA в слюне, информированием системы местного иммунитета всех СО, что проявляется уменьшением адгезивной активности условно-патогенной микрофлоры, нормализацией состояния биопленки, снижением риска развития и прогрессирования стоматологической патологии.

**!** Показаниями к назначению препарата Имудон® служат поверхностный и глубокий пародонтоз, пародонтит, стоматит (в т.ч. афтозный), глосит, гингивит, нарушение КР СОПР, инфекции после удаления зубов, имплантаций, а также заболевания, связанные с патологией лимфоэпителиального глоточного кольца. Назначают препарат с целью профилактики инфекционных заболеваний у пациентов, перенесших оперативные вмешательства в челюстно-лицевой области, в пред- и послеоперационном периоде, при фарингите, тонзиллите.

Следует отметить, что состав препарата Имудон®, образно говоря, перекликается с наиболее частыми возбудителями заболеваний тканей пародонта (*S. pyogenes*, *F. nucleatum ss fusiforme*, *C. albicans*), твердых тканей зубов (*L. acidophilus*, *L. delbrueckii ss lactis*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *S. sanguis*, *C. albicans*), перикоронарита и периимплантита (*S. pyogenes*, *S. aureus*, *F. nucleatum ss fusiforme*, *C. albicans*), заболеваний СОПР (все представленные лизаты бактерий) (рис. 3).

Имудон® назначается в виде следующих схем:

- с лечебной целью: дети 3-14 лет – 2 табл. 3 р/сут (6 табл. в день) курсом 10 дней, дети старше 14 лет и взрослые – 2 табл. 4 р/сут (8 табл. в день) курсом 10 дней;

- профилактический прием: 2 табл. 3 р/сут (6 табл. в день) курсом 20 дней (3-4 раза в год).

Поливалентный антигенный комплекс препарата Имудон® идентифицируется организмом как антиген и взаимодействует с системой местного иммунитета. Наблюдается повышение синтеза sIgA с первых дней применения, активация системы неспецифической защиты (продукция лизоцима, активация фагоцитоза, стимуляция синтеза интерферона) с первых часов применения.

В настоящее время накоплен опыт применения препарата Имудон® с целью коррекции КР ПР. В исследовании, посвященном изучению эффективности данного средства в случае хронического кандидоза ПР, принимали участие 102 ребенка в возрасте 3-17 лет. Диагноз устанавливали на основании клинического осмотра, данных анамнеза, цитологических исследований соскобов с поверхности СОПР, результатов микробиологических СОПР и дистальных отделов кишечника. Было выявлено, что у детей с хроническим кандидозом ПР обсемененность кишечника была выше в сравнении с таковой СОПР, что позволило сделать вывод о преимущественной локализации грибов в кишечнике. Микробиологическое исследование СОПР выявило увеличение количества грибов рода *Candida*, *S. haemolyticus*, *S. aureus*, энтеробактерий; у 70% детей зарегистрированы высокие показатели обсемененности дистальных отделов кишечника ( $10^5$ ). Лечение было направлено на уменьшение количества грибов рода *Candida* на поверхности СОПР (флуконазол 3 мг/кг или *Saccharomyces boulardii* 125-250 мг/день курсом минимум 10 дней под контролем цитологических исследований или ПЦР или молочнокислые бактерии+фолиевая кислота+цианокобаламин по 1 капс. 3-4 р/сут курсом 21-28 дней), восстановление КР (Имудон® 2 табл. 3-4 р/сут курсом 10 дней, курсы повторяли 3-4 раза в год), также проводилась местная обработка этонием 0,1%, гексетидином 0,1%, гексетидином/холина салицилатом/хлорбутанолом.

Оценка противорецидивной эффективности продемонстрировала преимущества в группе, получавшей Имудон®: отсутствие рецидива в 78 и 84% больных при оценке спустя 6 мес, 64 и 82% через год, 52 и 80% спустя 1,5 года.

В другой работе оценивали результативность назначения препарата Имудон® при рецидивирующем герпесе ПР с целью нормализации КР СОПР. Анализировались данные 108 детей 3-17 лет; основанием к верификации диагноза служили результаты объективного осмотра, данные анамнеза, результаты вирусологических исследований. При изучении микрофлоры ПР выявлялись повышенные титры вирусов, а также увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов, в дистальных отделах кишечника зарегистрирован рост бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки, *S. aureus*, грибов рода *Candida*.

Схема лечения предполагала 3 этапа:

- при обострении: ацикловир 0,2 г 5 р/сут, изопринозин 50 мг/кг 3 р/сут, ацикловир в виде мази 4-6 р/день;
- ранняя реконвалесценция: ацикловир 0,2 г/сут в течение 3-12 мес;
- реконвалесценция и реабилитация (через 3 нед после обострения) для улучшения КР СОПР: Имудон® по 1-2 табл. 4 р/сут курсом 10 дней, с целью коррекции КР – 3 курса с перерывом 20 дней.

Частота обсеменения грибами рода *Candida* после проведенной терапии в исследуемой группе уменьшилась со 100 (в начале испытания) до 14,2% (в группе здоровых детей – 15,0%). Рецидивы отсутствовали у 14,6 и 85,4% пациентов группы традиционной и изучаемой терапии соответственно через 6 мес, у 18,2 и 82,9% – через год, 16,4 и 78% – при оценке спустя 2 года, 15,2 и 75,6% – при визите через 3 года.

**!** Кроме того, хорошими результатами сопровождалось включение препарата Имудон® в комплексную терапию пациентов с заболеваниями тканей пародонта и СОПР, в частности с хроническим катаральным стоматитом: частота рецидивов заболевания через 3, 6 и 12 мес в группе традиционного лечения и терапии с использованием препарата Имудон® составила 10 и 2,9%, 20 и 5,9%, 60 и 8,2% соответственно.

Кроме того, изучается результативность применения препарата Имудон® с целью восстановления КР и уменьшения бактериального роста кариесогенных микроорганизмов (по 2 табл. 3-4 р/сут курсом 10 дней; при компенсации и субкомпенсации процесса курсы повторяли через 4 мес, в случае декомпенсированного кариеса – через 3 мес). Редукция прироста кариеса после 2 лет наблюдения оценена в 84% вследствие восстановления КР СОПР.

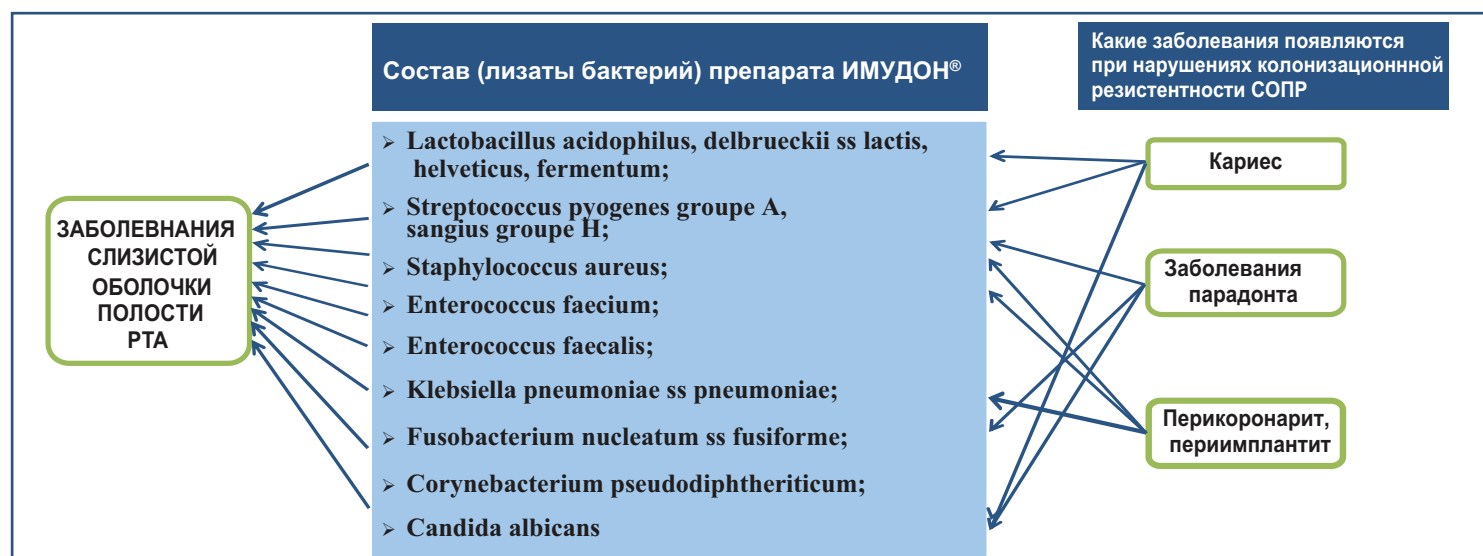
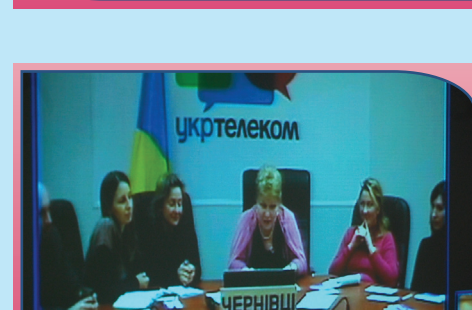
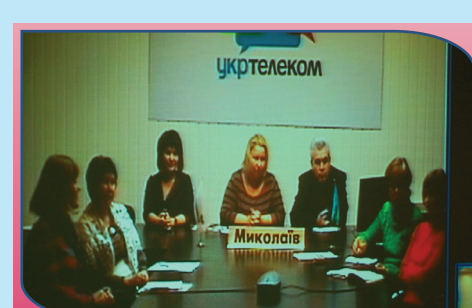
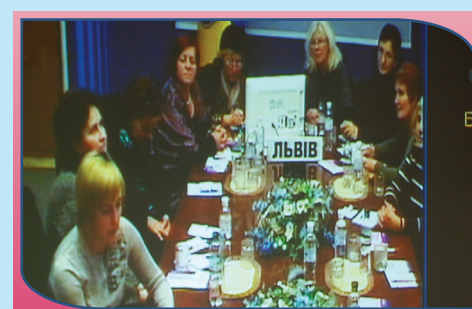
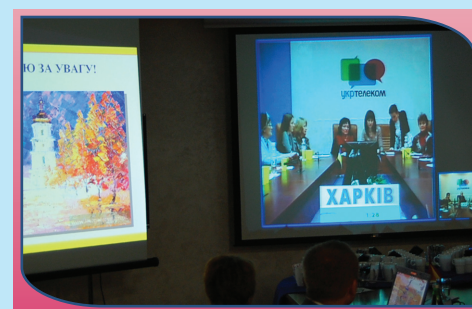


Рис. 3. Состав препарата Имудон® и его соответствие основным штаммам патогенной микрофлоры при заболеваниях СОПР

# Abbott — мастер иммунологии:

Продолжение. Начало на стр. 10.

После завершения выступления специалисты (стоматологи, педиатры, аллергологи, иммунологи, гастроэнтерологи) из разных уголков Украины, прослушавшие его в режиме прямой трансляции, смогли задать спикеру наиболее волнующие вопросы и получить профессиональные консультации профессора Н.О. Савичук в режиме онлайн. Научную эстафету поддержали все города-участники телемоста.

## Харьков

**?** Необходимо ли назначение противогрибковых препаратов у детей с кандидозом ПР, получающих Имудон<sup>®</sup>?

Согласно действующим рекомендациям в описанной ситуации стоматолог может рекомендовать как противогрибковые средства (золотым стандартом признан флуконазол), так и конкурентные пробиотики. Накопленный нами опыт свидетельствует о большей эффективности пробиотиков в силу лучшей их переносимости. В состав комплексного лечения пациентов с острым и хроническим кандидозом мы рекомендуем включать препарат Имудон<sup>®</sup>, так как в состав препарата входят лизаты грибов рода *Candida*. Применение препарата способствует нормализации колонизационной резистентности полости рта, что снижает возможности адгезии грибов рода *Candida*, избыточной колонизации полости рта и, таким образом, значительно снижает риск рецидива.

**?** Изучалась ли эффективность профилактического приема препарата Имудон<sup>®</sup> в отношении частоты развития фарингита, ларингита?

У многих пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта возникают хронические воспалительные заболевания миндалин и глотки. Совместная работа с оториноларингологами, сотрудничество при ведении пациентов позволили подтвердить эффективность препарата Имудон<sup>®</sup> в составе комплексного лечения таких пациентов. Имеется положительный опыт применения у пациентов с хроническим тонзиллитом, фарингитом (проводился лечебный курс и 2 профилактических с 20-дневными интервалами).

**?** Допустимо применение препарата Имудон<sup>®</sup> у детей с аллергией?

Часть испытаний выполнена в сотрудничестве с ведущими экспертами в области аллергологии и затрагивали контингент больных бронхиальной астмой (БА), atopическим дерматитом, пыльцевой и пылевой аллергией; отмечу, что случаи возникновения аллергических реакций не зарегистрированы.

## Полтава

**?** Существуют ли исследования по влиянию препарата Имудон<sup>®</sup> на системный иммунитет?

В 2002 г. нами было выполнено испытание, включавшее детей с хронической кандидозной и герпетической инфекцией, предполагавшее тщательное иммунологическое обследование. На фоне проведенного лечения наблюдалось повышение титров sIgA, уровней интерферонов, лизоцима. Поскольку применялась комплексная терапия (противовирусные, противогрибковые средства и др.), в состав которой обязательно включалось несколько курсов препарата Имудон<sup>®</sup>, была отмечена положительная динамика со стороны системного иммунитета.

## Сумы

**?** Оценивались ли титры специфических возбудителей, представленных в составе препарата Имудон<sup>®</sup>, после завершения соответствующей терапии?

На базе нашего учреждения подобные исследования не проводились по причине отсутствия в Украине необходимых сертифицированных диагностических наборов. Результаты, полученные в испытаниях, инициированных компанией-производителем, представлены в портфолио препарата; отмечу, что они соответствуют критериям доказательной медицины.

**?** Учитывалось ли при назначении препарата Имудон<sup>®</sup> состояние микрофлоры кишечника?

Все исследования мы проводили в сотрудничестве с педиатрами и гастроэнтерологами, ориентируясь на постулат о тесной взаимосвязи различных отделов желудочно-кишечного тракта (замечено, что в ряде случаев именно избыточный рост условно-патогенной флоры в кишечнике являлся предопределяющим в возникновении дисбиотических нарушений в ПР). При этом каждому пациенту были проведены микробиологические исследования с поверхности полости рта и дистальных отделов кишечника в динамике лечения. Именно такой подход позволяет подтвердить позитивное влияние препарата Имудон<sup>®</sup> на состояние микроэкологии дистальных отделов кишечника.

**?** Какое место занимает Имудон<sup>®</sup> в составе комплексной терапии грибковых и вирусных инфекций?

В случае кандидоза лечебная тактика предполагает обязательное назначение противогрибкового средства (преимущественно флуконазола) либо конкурирующего пробиотика; при наличии герпетической инфекции показано использование противовирусных препаратов с целью воздействия на различные этапы репликации вируса (в частности ацикловира), инозина пранобекса. Имудон<sup>®</sup> в описанных случаях применяется для коррекции КР СОПР, усиления местного иммунитета в области входных ворот.

**?** Воздействие на патогенную микрофлору трактуется как обязательная мера или возможная терапевтическая стратегия?

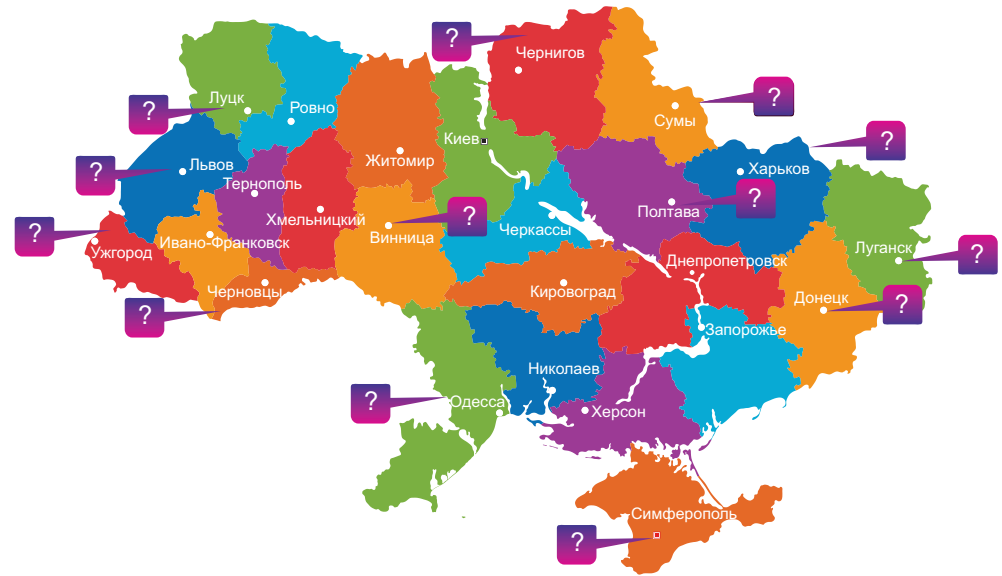
Мы тесно сотрудничаем со специалистами Детского городского гастроэнтерологического центра г. Киева, поэтому пациенты получают лечение в соответствии с общепризнанными протоколами. Например, в терапии больных с патологией тканей пародонта могут применяться либо АБП (выбор осуществляется на основании данных относительно идентификации возбудителя), либо фотодинамическая терапия (воздействие ультрафиолетового излучения на пародонтальные карманы, обработанные соединениями, содержащими хлорофилл, сопровождается кислородным взрывом и разрушением патогенов).

## Симферополь

**?** Можно ли использовать препарат Имудон<sup>®</sup> у детей младше 3 лет?

Применение таблетированного средства предполагает обязательное его рассасывание, что нельзя обеспечить в категории детей раннего возраста в силу технических трудностей, несформированного окончательно физиологического глотательного рефлекса. Кроме того, сложно спрогнозировать ответ иммунной системы у детей на введение препаратов, обладающих иммунокорригирующими свойствами. В соответствии с инструкцией, использование препарата Имудон<sup>®</sup> возможно с трехлетнего возраста.

**?** Каково влияние препарата Имудон<sup>®</sup> на состояние микрофлоры у детей-носителей стафилококка?



Встречается как изолированное носительство стафилококка, так и его сочетание с другими микроорганизмами (чаще всего грибами рода *Candida*). Напомню, что в состав препарата Имудон<sup>®</sup> входит комплекс лизатов условно-патогенных бактерий, характерных именно для полости рта и ротоглотки, в том числе лизаты *Staphylococcus aureus*. Поэтому применение препарата Имудон<sup>®</sup> сопровождается положительным эффектом за счет активизации местного иммунитета и нормализации колонизационной резистентности полости рта.

## Севастополь

**?** Рационально ли использование препарата Имудон<sup>®</sup> в сочетании с бактериальными лизатами системного действия в лечении хронической патологии (в частности хронического гингивита)?

Местное применение лизата сопровождается активацией иммунного ответа всех СО (благодаря так называемой системе информирования или оповещения), чего, по моему мнению, достаточно для обеспечения положительного эффекта.

**?** Использование препарата Имудон<sup>®</sup> в качестве профилактики кариеса, в том числе в период сменного прикуса: какие данные доступны в настоящее время?

Второй год мы изучаем кариеспрофилактический эффект препарата Имудон<sup>®</sup> (реализуется за счет коррекции КР). Получены обнадеживающие данные, подтверждающие целесообразность дальнейших научных изысканий в этой области. Подчеркну: положительные результаты обеспечиваются комплексом мер (работа стоматолога, соблюдение гигиены, назначение препарата Имудон<sup>®</sup> и др.).

## Запорожье

**?** В клинической практике часто сталкиваюсь с ситуациями наличия неприятного запаха изо рта у детей с визуально здоровыми зубами и СОПР. Какие исследования должен включать алгоритм диагностики таких пациентов? Каковы меры помощи в случае выявления нарушений микроэкологии?

Основываясь на собственном опыте, отмечу, что в подавляющем большинстве случаев галитоз ассоциируется с заболеваниями пищеварительной системы — гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), гипоацидными состояниями, дискинезией и др.; в ряде случаев он обусловлен патологией миндалин. Решение данной проблемы требует участия стоматолога и гастроэнтеролога.

**?** Как влияет наличие ГЭРБ на риск возникновения кариеса?

К углубленному изучению данного вопроса нас подтолкнула следующая клиническая задача: в последние годы участились случаи обращения за помощью подростков с острым быстротекущим кариесом. На основании данных гастроэнтерологического обследования у большинства пациентов устанавливался диагноз ГЭРБ; зафиксировано, что в течение суток рН слюны более 20 раз опускался ниже 4, что приводило к деминерализации несозревшей эмали прорезавшихся постоянных зубов. Также выявлялись нарушения микроэкологии ПР. Следовательно, взаимосвязь ГЭРБ и повышения риска развития кариеса бесспорна.

Лечение, проводимое совместно с гастроэнтерологом, включало ополаскивающие ополаскиватели, процедуры по депонированию кальция и фтора в эмали зубов и др.

## Днепропетровск

**?** Какова роль препарата Имудон<sup>®</sup> в схемах подготовки пациентов к хирургическим вмешательствам в челюстно-лицевой области?

Препарат занимает важное место в подготовительной терапии СОПР: рекомендуется его назначение за 7-10 дней с последующим применением через 2 нед после операции. Также за 3-4 дня до и на такой же срок после вмешательства следует включать в терапию антисептик или конкурентный пробиотик.

## Винница

**?** Применение препарата Имудон<sup>®</sup> у пациентов с нарушениями со стороны ПР на фоне онкопатологии (лейкоза, агранулоцитоза у взрослых, детей с лейкозами): за или против?

Нами наблюдались пациенты с хроническим кандидозом ПР на фоне хронического миелолейкоза в стадии ремиссии. Эффективность антимикотических препаратов у таких пациентов была низкой, так как они их использовали практически постоянно. Особо отмечу, что согласно существующей доктрине, принимать решения о назначении средств, влияющих на иммунную систему, может только врач-онколог.

## Хмельницкий

**?** Какие критерии использовались при оценке профилактического эффекта препарата Имудон<sup>®</sup> в отношении кариеса?

Оценка кариесогенной ситуации осуществлялась на основании определения активности течения кариеса и налета,

