

Н.Г. КОЛОСОВА, к.м.н., кафедра детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Респираторные инфекции остаются серьезной проблемой педиатрии в связи с их широкой распространенностью и наносимым экономическим ущербом как отдельным лицам, так и обществу в целом, поскольку в структуре инфекционной заболеваемости на их долю приходится от 60 до 90% всей детской инфекционной заболеваемости. Они регистрируются повсеместно и в любое время года, но массовый характер приобретают во время сезонного подъема заболеваемости с октября по март.

Хотя большинство острых респираторных заболеваний (ОРЗ) имеет легкое течение и не дает осложнений, они ухудшают самочувствие детей, препятствуют их повседневной активности [3].

Ключевые слова: респираторные инфекции, дети, профилактика, бактериальные иммуномодуляторы, Рибомунил

Доля детей, у которых отмечается частое и длительное течение респираторных инфекций, составляет от 20 до 75%. Чаще всего это дети младшей возрастной группы, что связано с особенностями иммунной системы в виде отсутствия иммунологической памяти предыдущих контактов с патогенами, а также адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы при повторяющихся ОРВИ. Высокая заболеваемость вирусно-бактериальными респираторными инфекциями у детей с частыми заболеваниями не связана со стойкими врожденными и наследственными патологическими состояниями, а обусловлена эпидемическими причинами, а также транзиторными, функциональными отклонениями в защитных системах организма с хроническими оппортунистическими инфекциями: герпес-вирусными, микоплазменной, хламидийной и другой условно-патогенной этиологии. Переориентация иммунного ответа с Th2-ответа, типичного для плода и детей первого года жизни, на Th1-ответ, типичный для инфекционного процесса у взрослых, происходит в последние месяцы первого года и на втором году жизни. Эти особенности иммунной системы ребенка обуславливают более высокую чувствительность организма к инфекциям и менее дифференцированный ответ (по сравнению со взрослыми) иммунной системы в целом на инфекцию [4]. Значительная доля детей с рецидивирующей респираторной патологией имеет фоновые аллергические заболевания (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма). В ряде исследований показано, что у часто болеющих детей на фоне дефицита факторов инфекционной защиты происходит формирование повышенной чувствительности рецепторного аппарата бронхов и увеличение уровня специфического иммуноглобулина Е к вирусам и бактериям.

Проведенные исследования показали, что незрелость иммунной системы может оказывать значительное влияние на организм ребенка и проявляется в различных вариантах временного иммунодефицита, таких как: 1) количественный и функциональный дефицит Т-лимфоцитов; 2) дефицит образования цитокинов; 3) временный дефицит иммуногло-

булинов классов А, М и G; 4) дефицит гранулоцитарного и моноцитарно-макрофагального хемотаксиса и др. Указанные выше проявления недостаточности иммунной защиты наиболее явно регистрируются после перенесенной острой инфекции и частично влекут за собой формирование порочного круга, который обуславливает рецидивы респираторных инфекций [4, 6].

Часто повторные ОРЗ могут способствовать снижению функциональной активности иммунной системы и формированию хронических воспалительных процессов в органах дыхания. В последнее время сформировалась тенденция к росту респираторной патологии во всех возрастных группах детей, что требует разработки эффективных профилактических и лечебных мероприятий. Для каждого ребенка необходим индивидуальный подход, включающий комплексную программу профилактики, лечения и реабилитации с учетом этиологических и патогенетических механизмов заболевания, а также комплекс факторов внешнего окружения, формирующих предрасположенность организма ребенка к частым респираторным заболеваниям. Появление в последнее время иммуотропных средств создает предпосылки их целенаправленного применения с целью коррекции иммунного статуса и функционального состояния организма в целом.

■ Часто повторные ОРЗ могут способствовать снижению функциональной активности иммунной системы и формированию хронических воспалительных процессов в органах дыхания. В последнее время сформировалась тенденция к росту респираторной патологии во всех возрастных группах детей, что требует разработки эффективных профилактических и лечебных мероприятий

Общие профилактические мероприятия программы оздоровления часто болеющих детей включают оптимизацию режима дня и различные виды закаливающих процедур, внедрение рационального режима двигательной активности ребенка, сбалансированное, соответствующее возрасту питание.

В настоящее время используются эффективные и безопасные вакцины против нескольких респираторных патогенов: вируса гриппа, пневмококка и гемофильной палочки. Лечащий врач должен более тщательно подходить к вакцинации детей с частым рецидивированием ОРЗ, а также наличием сопутствующей патологии (например, атопии). С точки зрения безопасности и эффективности у детей с рецидивирующей респираторной патологией и атопией целесообразно использовать инактивированные вакцины: расщепленные или сплит-вакцины (Ваксигрип, Бегривак, Флюарикс) и субъединичные (Гриппол, Инфлювак, Агриппал). Субъединичные и большая часть сплит-вакцин разрешены для использования у детей с 6-месячного возраста. Вакцинопрофилактика гриппа снижает заболеваемость не только гриппом, но и ОРВИ [1].

При рецидивирующих ОРЗ в качестве иммунных стимуляторов используют бактериальные вакцины – лизаты или клеточные компоненты капсульных микроорганизмов. Они стимулируют более зрелый иммунный ответ, повышая продукцию иммуноглобулинов, концентрацию интерферона, в т. ч. и у детей с аллергической патологией. Это препараты ИРС-19, Имудон, Рибомунил, Бронхомунал, способные снижать в 2–4 раза респираторную заболеваемость детей в течение последующих 1–2 лет.

Наиболее хорошо изученным препаратом среди бактериальных иммуномодуляторов, используемым у детей с раннего возраста, является Рибомунил (Pierre Fabre, Франция), который состоит из рибосом основных четырех возбудителей респираторных заболеваний в виде антигенов, идентичных поверхностным антигенам *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza*, *Klebsiella pneumoniae*, а также в качестве адъюванта – протеогликанов клеточной стенки *K. pneumoniae*. Мембранные протеогликанов *K. pneumoniae* существенно усиливают образование антител по сравнению с изолированным приемом рибосом. Кроме того, они усиливают фагоцитарную активность макрофагов, полинуклеар-

ных лейкоцитов, повышают концентрацию факторов неспецифической резистентности [2, 5].

В ряде исследований было показано, что Рибомунил захватывается М-клетками в кишечнике, контактирующими с лимфоцитами и дендритными клетками, в дальнейшем специфичные лимфоциты могут перемещаться в другие места организма, в частности в респираторную систему. Рибомунил повышает экспрессию адгезивных молекул, что было продемонстрировано в плацебо-контролируемых исследованиях. Процессы адгезии важны как для передвижения, так и для выполнения других функций этими клетками и вовлекают несколько лигандов и рецепторов, экспрессированных на фагоцитах и эндотелиальных клетках. Препарат также индуцирует мембранную экспрессию CD83, CD86 и молекул человеческого лейкоцитарного антигена класса II на дендритные клетки, что является для них маркером зрелости. Дополнительно была продемонстрирована повышенная продукция интерлейкина-12 (ИЛ-12), что может свидетельствовать о возможном запуске ответа Т-хелперов типа I [6, 7]. Доказано, что этот иммуностимулятор повышает выработку различных цитокинов, принимающих участие в воспалительном ответе, таких как фактор некроза опухолей α , моноцитарный хемотаксический протеин, ИЛ-6 и ИЛ-8, индуцирует продукцию интерферона- γ натуральными киллерами и, возможно, стимулирует продукцию интерферона класса I (вирусный интерферон) антигенпрезентирующими клетками. В ходе исследований было выявлено повышение титра сыровороточных антител, специфичных для четырех бактериальных штаммов, представленных в Рибомуниле, больше всего Ig изотипа A, причем продукция IgA в слюне резко возросла после двух недель лечения, в то время как общее количество IgA оставалось неизменным. Благодаря повышению специфических изотипов IgA ингибируется полностью бактериальная адгезия к эпителиальным клеткам *in vivo*, причем достаточно физиологическим путем. Все вышеперечисленные данные

РИБОМУНИЛ



Per. уд. №011369/02 от 10.06.2005

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД
К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ
ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ**

**пероральная вакцина
+
корректор
неспецифического
иммунитета**

- УМЕНЬШЕНИЕ ЧИСЛА РЕЦИДИВОВ БОЛЕЗНИ
- СОКРАЩЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
- УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ



Pierre Fabre

www.pierre-fabre-russia.ru

Реклама

говорят в поддержку иммуностимулирующих свойств Рибомунила (табл. 1) [5, 12, 13].

Двойной механизм действия рибосомальной вакцины позволяет эффективно использовать ее в качестве профилактики бактериальных и вирусных инфекций (рис. 1).

В настоящее время накоплен большой опыт клинических исследований применения Рибомунила в педиатрической практике, подтверждающих эффективность в предупреждении рецидивов инфекций или суперинфекций респираторного тракта [4, 9].

■ При рецидивирующих ОРЗ в качестве иммунных стимуляторов используют бактериальные вакцины – лизаты или клеточные компоненты капсульных микроорганизмов. Они стимулируют более зрелый иммунный ответ, повышая продукцию иммуноглобулинов, концентрацию интерферона, в т. ч. и у детей с аллергической патологией

В рандомизированных исследованиях двойным слепым методом изучения эффективности Рибомунила у детей в возрасте 2–5 лет с рецидивирующими инфекционными заболеваниями лор-органов выявлено снижение частоты рецидивов более чем на 40% через 6 мес., сокращение длительности курсов антибактериальной терапии и средней продолжительности эпизодов заболевания в 2 раза по сравнению с плацебо и с исходными значениями. Назначение Рибомунила в течение 6 мес. детям, страдающим бронхиальной астмой, сопровождалось уменьшением как количества приступов (в 2,7 раза), так и снижением заболеваемости острыми респираторными инфекциями (в 2,3 раза) [2]. У 80% детей с дефицитом IgA, получавших Рибомунил в течение 6 мес.,

Таблица 1. Основные эффекты Рибомунила

Иммуностимулирующие свойства в связи с активацией

- Макрофагов (↗ адгезии, фагоцитирующей активности и цитотоксичности)
- Полинуклеаров (↗ хемотаксиса, миграции и адгезии)
- NK-клетки (противовирусный эффект, благодаря ↗ выработки ИФ-γ)
- Осуществление неспецифической защиты против широкого спектра инфекционных возбудителей

Вакцинирующие и иммуномодулирующие свойства в связи с активацией

- В-лимфоцитов (↗ выработки Ig G, A и M)
- Дендритных клеток (↗ синтеза цитокинов Th1-пути и активация лимфоцитов)

Усиление Th1-иммунного ответа благодаря ИЛ-12, ИФ-γ и ФНО-β

- стимулирует выработку специфических сывороточных и секреторных IgA, G, M
- вызывает дифференциацию цитотоксических Т8-лимфоцитов

Ослабляет Th2-иммунный ответ

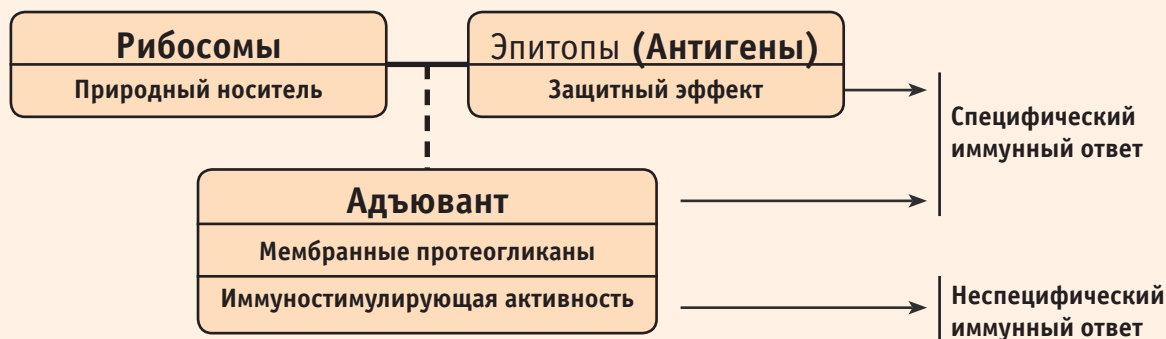
обуславливает ↘ IgE (у лиц с аллергией и БА)

отмечено 4–5-кратное достоверное, по сравнению с исходным уровнем и плацебо, увеличение синтеза специфических антител класса IgG против *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*. Одновременное с антибиотиками применение Рибомунила увеличивает адгезию полинуклеарных нейтрофилов, что связано с синергическим эффектом при назначении такой терапии детям с острой инфекцией лор-органов или дыхательного тракта и нуждающихся в антибактериальной терапии [8, 10, 11].

У детей из группы ЧДБ, не имеющих хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, отмечено снижение частоты ОРЗ в 2,28 раза ($p < 0,05$), суммарной

Рисунок 1. Механизм действия рибосомальной иммунотерапии

РИБОСОМАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ: ЭФФЕКТИВНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ



Эксклюзивная синергия двух составных частей

продолжительности ОРЗ в 2,48 раза ($p < 0,05$), частоты применения антибактериальных препаратов в 2,13 раза ($p < 0,05$) и более легкое течение заболевания в течение 1 года после 3-месячного курса терапии Рибомунилом [5].

В настоящее время существует несколько форм выпуска Рибомунила, что облегчает применение препарата в детской практике: таблетки (1 табл. содержит 0,75 мг бактериальных рибосом и 1,125 мг мембранных протеогликанов) по 4 штуки в упаковке; гранулят для приготовления питьевого раствора в пакетиках (1 пакетик содержит 0,75 мг рибосом и 1,125 мг мембранных протеогликанов), по 4 пакетика в упаковке. Разовая доза (вне зависимости от возраста) – 1 табл. по 0,75 мг (с 1 дозой) или гранулы из 1 пакетика, предварительно растворенные кипяченой водой комнатной температуры. В первый месяц лечения и/или с профилактической целью Рибомунил принимают ежедневно 4 дня в неделю в течение 3 нед., в последующие 5 мес. – первые 4 дня каждого месяца. Детям раннего возраста рекомендуется применять гранулы. Препарат хорошо переносится, и нежелательные явления отмечаются редко.

Учитывая ведущую роль дисфункций иммунитета в развитии повышенной восприимчивости детского организма к респираторным инфекциям, кроме комплекса общеукрепляющих мероприятий, с целью профилактики используется целый ряд иммуномодулирующих лекарственных средств. Использование иммуномодулирующих препаратов с целью

предупреждения респираторных инфекций у ЧБД должно проводиться на фоне обязательного соблюдения общих принципов профилактики и оздоровления, и решение о необходимости применения иммунокорректирующих препаратов должно приниматься только при наличии четких клинико-иммунологических показаний.

■ В настоящее время накоплен большой опыт клинических исследований применения Рибомунила в педиатрической практике, подтверждающих эффективность в предупреждении рецидивов инфекций или суперинфекций респираторного тракта

Таким образом, необходимо использовать дифференцированные подходы к профилактике вирусной респираторной патологии у больных с атопией. Различие профилактических подходов должно определяться прежде всего возрастными особенностями детского организма, фармакологическими характеристиками лекарственных препаратов, а также влиянием микросоциальных факторов внешнего воздействия и возможностями объема медико-профилактической помощи медицинского или образовательного учреждения. Целесообразно включать Рибомунил в программы профилактики респираторной патологии у детей с атопией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. *Лечащий врач*, 2010, 4.
2. Богомолова И.К., Носков К.Г. Эффективность вакцинотерапии рибомунилом у больных бронхиальной астмой. *Забайкальский медицинский вестник*, 2010, 1: 3–5.
3. Волков И.К., Геппе Н.А., Фролова Е.В., Шахназарова М.Д. Применение рибосомальной вакцины (Рибомунил) в профилактике респираторных заболеваний у детей. *Фарматека*, 2014, 3: 66–71.
4. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Иммунокорректирующая терапия часто и длительно болеющих детей.
5. Опыт применения Рибомунила в российской педиатрической практике. Сборник научных трудов. Под ред. Н.А. Коровиной. М., 2002.
6. Пикуза О.И., Закирова А.М., Хакимова А.Ф. Клинико-иммунологическая эффективность бактериальных лизатов у часто болеющих детей. *ПМЖ*, 2012, 96(2): 45–47.
7. Bellami JA, Olivieri D, Seranno E. Ribosomal immunostimulation: assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults. *BioDrugs*, 2003, 17: 355–367.
8. Bousquet J, Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Paediatr. Drugs*. 2006, 8(4): 235–43.
9. Boyle P, Bellami JA, Robertson C. Meta-analysis of published clinical trials of a ribosomal vaccine (Ribomunyl®) in prevention of respiratory infections. *BioDrugs*. 2000, 14: 389–408.
10. Cahot E, Libon C, Kernels S et al. Translocation of ribosomal immuno-stimulant through an in vitro-reconstituted digestive barrier containing M-like cells. *Scand. J. Immunol.* 2000, 52: 588–94.
11. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JLL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2006, Issue 4: CD004974.
12. Jongmans W, Tiemessen DM, van Vlodrop IJ et al. Th1-polarizing capacity of clinical-grade dendritic cells triggered by Ribomunyl but is compromised by PGE2. *J. Immunother.* 2005, 28: 480–87.
13. Zanib C, Bene MC, Perruchet AM et al. Bacterial crude extracts of ribosomes are recognized similarly by peripheral and mucosal B cells. *PPMS Immunol. Med. Microbiol.* 1994, 10: 11–8.