М.Д. ВЕЛИКОРЕЦКАЯ, к.м.н.

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

РЕКУРРЕНТНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

ПРИЧИНЫ, СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА, ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ

Дети являются группой риска рекуррентных респираторных инфекций среди других возрастных групп. Рецидивирование респираторных инфекций может приводить к формированию хронических очагов воспаления, персистенции вирусов, нарушению физического и психомоторного развития. Нередко для лечения ОРИ неправомерно назначают антибиотики, что приводит лишь к формированию антибиотикорезистентности, сенсibilизации и не предотвращает осложнения, а подчеркивает необходимость поиска альтернативных стратегий лечения рецидивирующих ОРИ. Ограничивающим фактором применения вакцин является наличие сотен различных серотипов вирусов, что делает невозможным создание вакцины против каждого отдельного возбудителя. В профилактике рецидивирующих ОРИ на передний план выходит использование бактериальных лизатов для повышения неспецифического иммунитета.

Ключевые слова: инфекция, дыхательные пути, верхние дыхательные пути, риносинусит, бактериальный иммуномодулятор, антибиотики.

M.D. VELIKORETSKAYA, PhD in Medicine

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, MoH RF

RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN: CAUSES, MODERN DIAGNOSTICS, EFFECTIVE TREATMENT AND PREVENTION OF RECURRENCE

Children are at risk of recurrent respiratory infections compared to other age groups. Recurrence of respiratory infections can lead to the formation of chronic foci of inflammation, persistence of viruses, disruption of physical and psychomotor development. That often leads to inappropriate prescription of antibiotics for the treatment of ARI and the formation of antibiotic resistance, sensitization and failure to prevent complications. The situation demands searching for alternative strategies for the treatment of recurrent ARIs. The limiting factor in the use of vaccines is the presence of hundreds of different viral serotypes, thus making it impossible to create a vaccine against each individual pathogen. Therefore, the crucial role in the prevention of recurrent ARI belongs to bacterial lysates which improve nonspecific immunity.

Keywords: infection, respiratory tract, upper respiratory tract, rhinosinusitis, bacterial immunomodulator, antibiotics.

Детское население всего мира больше, чем взрослое, подвержено острым респираторным инфекциям (ОРИ), которые могут приводить не только к осложнениям, особенно у детей раннего возраста, но и к летальности. Обычно ОРИ вызываются вирусами, но в последнее время все чаще обнаруживаются ассоциации микроорганизмов (вирус – вирус, вирус – бактерия) от 2 до 6, а иногда и более у одного ребенка [2].

Дети повторно болеют ОРИ из-за незрелости иммунной системы, в силу различных факторов общего и индивидуального характера: сезонный подъем активности вирусов, климатические и погодные условия, множественные контакты с широким кругом возбудителей респираторных вирусных инфекций, отсутствие набора иммунного опыта у «домашних» детей, функциональная незрелость иммунной системы и ее поздний старт у недоношенных, наличие соматической патологии, раннее начало посещения ДДУ, конституциональные особенности – отклонения в аллергостатусе, первичный или вторичный селективный иммунодефициты, генетическая предрасположенность, фоновые состояния и заболевания: персистирующая инфекция или очаги хронического воспаления.

Лечение рецидивирующих ОРИ представляет собой очень нелегкую задачу для врачей, у которых имеется ограниченный арсенал средств для облегчения симптомов у пациентов, лечения заболевания и профилактики рецидивов. Нередко для лечения ОРИ неправомерно назначают антибиотики, что приводит лишь к формированию антибиотикорезистентности, сенсibilизации у детей с атопией и не предотвращает осложнения, а подчеркивает необходимость поиска альтернативных стратегий лечения рецидивирующих ОРИ.

Клинический случай. Светлана Г. – девочка трех лет, родилась недоношенной, вскармливание грудное до 3 месяцев, далее – искусственное. Из анамнеза: до посещения ДДУ девочка болела всего 2 раза, после начала посещения ДДУ стала болеть ОРИ практически каждый месяц, что требовало назначения симптоматической терапии, а иногда и антибиотиков. Заболевания протекают с повышением температуры тела до фебрильных цифр, респираторными симптомами (насморк, гиперемия слизистых ротоглотки, однократно была боль в горле, длительный кашель). У девочки с первого года жизни выявлена пищевая аллергия. Мать ребенка обеспокоена вероятностью раз-

вития новых ОРВИ и будущих осложнений. Какое лечение требуется Светлане, чтобы предотвратить развитие рецидивирующей инфекции или формирования хронических очагов воспаления, избежать повторного назначения антибактериальных препаратов?

Во всем мире острые респираторные инфекции являются ведущей патологией среди других инфекционных заболеваний и занимают от 60 до 90%. Рецидивирующие ОРВИ особенно широко распространены среди детей младшего возраста. В развивающихся странах ОРВИ являются одной из основных причин детской летальности, достигающей более 2 млн смертей в год [3, 4].

ОРВИ у детей могут часто приводить к осложнениям, которые требуют повторных осмотров врача, назначения дополнительного обследования и терапии. В развитых странах, таких как Швейцария и Италия, почти 50% от общего количества консультаций педиатров проводятся по поводу ОРВИ [9], а в Соединенных Штатах ОРВИ являются одной из основных причин госпитализаций [12, 13], в России – 90% обращений в поликлинику и вызовов на дом приходится на ОРВИ [53, 54]. В мировом масштабе рецидивирующие ОРВИ у детей создают трудности для семей пациентов и ставят серьезные задачи перед лечащими врачами.

Наиболее часто возбудителями ОРВИ являются вирусы, количество которых более 200 (респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы, вирусы гриппа, т. д.), реже бактерии и другие микроорганизмы (микоплазмы, хламидии, пневмоцисты) [15]. Бактериальные инфекции наблюдаются у 60% пациентов, у которых симптомы ОРВИ сохраняются на протяжении 10 дней или более [16]. У детей с ОРВИ обнаруживаются: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes* [17]. Кроме того, существуют доказательства синергетического эффекта между вирусами и бактериями в патогенезе респираторных инфекций [18]. Классическим примером является синергия между вирусами гриппа и бактериями *S. pneumoniae*. Хотя инфекции, вызванные вирусами гриппа, сами по себе могут привести к летальному исходу, особенно при присоединении бактериальной суперинфекции [17].

В Соединенных Штатах на лечение пневмонии уходит до 12 млрд долл. в год [12, 13]. Недавно в швейцарском исследовании было подсчитано, что общие затраты на лечение 1 случая внебольничной пневмонии у детей в возрасте от 2 месяцев до 16 лет составляют более 11 тыс. швейцарских франков. Таким образом, авторы пришли к заключению, что пневмония у детей влечет за собой повышенные расходы на медицинское обслуживание, продлевает пропуски детей в школе, а родителей – на работе [19]. Особенно часто госпитализации детей с тяжелым течением ОРВИ происходят в зимние месяцы, что приводит к переполнению стационаров, дополнительным расходам. В следующие 20 лет ожидается увеличение числа болеющих, что обусловлено и экологическими воздействиями, и уровнем соматического здоровья населения, и наличием измененного аллергостатуса практически у каждого 2–3 ребенка. Поэтому очень важно разработать эффективные

стратегии профилактики для снижения нагрузки на систему здравоохранения. Для лечения ОРВИ у детей требуется от двух и более визитов к врачу, продолжительное пребывание больного и лиц, ухаживающих за ним, дома, что приводит к пропускам учебы и/или работы и влияет на качество жизни семьи и общества в целом.

Другое важное следствие ОРВИ у детей – активное применение антибиотиков, в частности для лечения вирусных ОРВИ верхних дыхательных путей в амбулаторно-поликлиническом обслуживании [22, 23]. Последние данные показывают, что частота назначений антибиотиков широкого спектра увеличилась даже в тех случаях, когда для назначения такой терапии нет никаких оснований или когда более подходящей альтернативой являются антибиотики более узкого спектра [22, 23]. Однако следует отметить, что на догоспитальном этапе правильный подбор антибиотиков не всегда возможен из-за ограниченной диагностики. Тем не менее неправильное и чрезмерное использование антибиотиков приводит к неоправданному возникновению нежелательных явлений, связанных с применением лекарственных средств, способствует развитию устойчивости к антибиотикам и увеличению частоты осложнений, а также влечет дополнительные расходы на медицинское обслуживание [26, 27].

Достаточно часто респираторные инфекции сопровождаются повышением температуры тела, насморком (ринореей или заложенностью носа), болью в горле и/или ухе, кашлем, свистящими хрипами и/или одышкой, которые продолжаются не менее трех-пяти дней. У некоторых детей подобные симптомы могут возникать 1–2 раза в месяц: практически при любом контакте с больным или выздоравливающим ОРВИ.

Большинство ОРВИ поражают верхние дыхательные пути, протекая в виде острого тонзиллита, фарингита, ларингита, аденоидита, риносинусита и отита. Инфекции, поражающие верхние дыхательные пути, чаще являются локальными и легко поддаются лечению. Инфекции нижних дыхательных путей (трахеит, бронхолит/бронхит и пневмония, бронхообструктивный синдром) могут иметь серьезные последствия, быть причиной госпитализации и/или летального исхода [29].

Необходимо дифференцировать пациентов, у которых ОРВИ имеют легкое и тяжелое течение. В дальнейшем тяжелое течение ОРВИ может привести к осложнениям (пневмония, бронхит, формирование хронического очага воспаления), повторным респираторным инфекциям [30]. Следует отметить, что существуют заболевания, симптомы которых напоминают симптомы ОРВИ. Ранние симптомы кори, ветряной оспы, вирусного гепатита, синдрома Кавасаки похожи на симптомы ОРВИ [31]. Схожими симптомами также характеризуется аллергический ринит и поллиноз, которые проявляются сезонно или после воздействия специфических аллергенов: обильным слезотечением, ринореей и зудом в глазах и носу, болью в горле. Эти симптомы могут быть признаком острого тиреоидита, ангины и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которые следует дифференцировать от фарингита и тонзиллита [31]. Одним из ключевых этапов диагностики при

оценке состояния пациентов с острым трахеобронхитом или бронхообструктивным синдромом (БОС) является исключение пневмонии [31]. Если кашель длится более трех недель, т. е. носит хронический характер [3], следует исключить постназальный синдром, обострение бронхиальной астмы или обструктивного бронхита и ГЭРБ [31]. Таким образом, диагностика рецидивирующей ОРИ представляет собой серьезную клинко-диагностическую задачу, которая определяет стратегию лечения, так как в настоящее время задачей врача уже является не просто лечение имеющегося заболевания, а поддержание здоровья пациента и профилактика новых болезней.

Оценивая тяжесть ОРИ у Светланы Г., можно говорить о среднетяжелом течении, возможном осложнении в виде тонзиллита, БОС, но при отсутствии лабораторного подтверждения бактериальной инфекции назначение системных антибиотиков неоправданно.

В настоящее время нет четких рамок определения количества перенесенных респираторных инфекций за один год. Этот показатель варьирует от 4 до 8, а также делается акцент на возраст ребенка (у детей младшего возраста этот показатель может быть выше, чем у школьников). Самое широкое признание получило следующее определение: возникновение восьми или более документально подтвержденных респираторных инфекций в год у детей раннего возраста (до трех лет) или шести и более – у детей старше трех лет при отсутствии какого-либо первичного патологического состояния [32]. Средний отит считается рецидивирующим, если у пациента развиваются три эпизода заболевания в течение 6 или четыре эпизода в течение 12 месяцев, при этом инфекционный ринит определяют как рецидивирующий, если в год происходит более пяти эпизодов [34, 35]. Фарингит или тонзиллит считается рецидивирующим, если приходится лечить более трех эпизодов в течение 12-месячного периода [2, 34]. И наконец, инфекции нижних дыхательных путей считаются рецидивирующими, если в течение 12 месяцев происходит более трех эпизодов заболевания (рис. 1) [36, 37]. По подсчетам, развитию рецидивирующих ОРИ подвержены 10–15% детей [38].

Рисунок 1. Критерии выделения рецидивирующих инфекций

Нозологическая форма заболевания	Частота эпизодов в год
Ринофарингит	6 и более
Острый отит	3 и более за 6 мес. или 4 и более в год
Острый тонзиллофарингит	7 и более
Острый синусит	3 и более
Острый стенозирующий ларингит	2 и более
Острый бронхит	3 и более
Острая внебольничная пневмония	2 и более

В нашем случае Светлана Г., по-видимому, попадает в категорию детей дошкольного возраста, подверженных рецидивирующим ОРИ. Возможно и формирование хронической воспалительной патологии в дальнейшем.

Разберем факторы, которые способствуют рецидивированию ОРИ. В отличие от здоровых взрослых дети раннего возраста подвержены повышенному риску развития рецидивирующих ОРИ из-за относительной незрелости их иммунной системы, анатомо-физиологических особенностей строения респираторного тракта. Гуморальный и клеточный иммунитет созревает к пятому или шестому году жизни [37, 39, 40]. Иммунная система ребенка первого года жизни характеризуется незрелой функцией и активацией иммунных клеток, а также дисбалансом в сторону Th2-цитокинов [41, 42]. У детей младшего возраста часто наблюдается дефицит подклассов иммуноглобулина (IgG), а у 57% детей с рецидивирующими ОРИ есть дефицит одного из подклассов Ig, в частности IgA [29]. Недостаток только секреторного IgA или в сочетании с дефицитом IgG также создает предрасположенность к рецидивирующим ОРИ [43]. Однако в связи с тем, что у большинства этих детей отсутствует первичный иммунодефицит, эти данные отражают транзиторную незрелость развивающейся иммунной системы, из-за которой организм больше подвержен развитию ОРИ [2, 29]. При повторных ОРИ может формироваться вторичный селективный иммунодефицит. Фактором риска является аллергия, семейный анамнез с аллергическими заболеваниями, преждевременные роды, персистирующие инфекции, курение в семье [30, 37, 44, 45].

Наличие у Светланы отклонений в аллергостатусе и тот факт, что она родилась преждевременно, а также короткий период грудного вскармливания ставят ее в группу повышенного риска развития повторных ОРИ по сравнению с детьми, которые не подвержены этим факторам риска.

Заболеваемость ОРИ чаще наблюдается в зимние месяцы, нередко из-за передачи возбудителей в местах скопления людей воздушно-капельным путем или через прямой контакт с инфицированными выделениями с последующей инвазией эпителия роговицы глаз или дыхательных путей [49]. Таким образом, условия скученности (школы и детские сады, общественный транспорт, гипермаркеты) способствуют передаче патогенных поллютантов, вызывающих ОРИ [51].

Посещение Светланой Г. детского сада является дополнительным фактором риска развития повторных ОРИ.

Воздействие таких факторов, как недоношенность, раннее искусственное вскармливание, раннее начало посещения ДДУ, курение членов семьи, нерациональное питание, интенсивные физические нагрузки, факторы внешней среды, сырое помещение для проживания способствуют рекуррентным инфекциям (рис. 2).

Рецидивирующие респираторные инфекции могут привести к иммунной дисфункции вирусной этиологии, создавая замкнутый круг рецидивирующих ОРИ с бактериальными суперинфекциями, продолжительным кашлем, а также повышенным риском развития бронхиаль-

Рисунок 2. Факторы, способствующие рекуррентным заболеваниям

ной астмы [49]. У детей дошкольного возраста ОРИ также являются основной причиной рецидивирующих эпизодов БОС [49]. БОС определяются как эпизоды прогрессивно усиливающейся одышки, кашля, хрипов, втяжения грудной клетки или сочетания этих симптомов продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней [49]. Более того, среди обструктивных заболеваний органов дыхания вирусной этиологии, протекающих с БОС, наиболее значимыми предикторами последующего развития бронхиальной астмы в дальнейшем являются риновирусные инфекции [51]. Широкое применение антибиотиков для лечения ОРИ сопровождается неблагоприятными последствиями для пациентов и повышением частоты резистентности возбудителей к антибиотикам [25–27]. Таким образом, в медицине существует острая потребность в разноплановой стратегии лечения рецидивирующих ОРИ, которая разорвет замкнутый круг вирусной и бактериальной колонизации слизистых оболочек, воспалений и нарушений иммунного ответа.

Повышение информированности родителей о поддающихся коррекции факторах риска рецидивирующих ОРИ может играть большую роль в их профилактике [29]. Родители должны знать о преимуществах грудного вскармливания, последствиях для ребенка пассивного курения и загрязнения окружающей среды в помещении или на улице. Кроме того, важно информировать родителей о том, что хирургическое вмешательство (удаление миндалин и аденоидов) не всегда является удачным решением и снижает частоту рецидивов ОРИ [46, 47].

Эффективный активный иммунитет может обеспечить вакцинация против конкретного патогенного микроорганизма. Существуют вакцины против вирусов гриппа, кори, коклюша (*Bordetella pertussis*), потенциально инвазивных бактерий *Haemophilus influenzae* типа b и многих серотипов *Streptococcus pneumoniae*. Эти эффективные и хорошо переносимые вакцины широко используются для профилактики конкретных заболеваний.

Рутинная вакцинация против гриппа рекомендуется для всех людей в возрасте старше шести месяцев, не имеющих противопоказаний, в том числе для детей и подростков (конкретные рекомендации могут отличаться в зависимости от страны) [48]. В идеале вакцинация должна проводиться до начала активности гриппа (если возможно, в конце лета – начале осени), при этом возможность сделать прививку должна сохраняться до тех

пор, пока циркулируют вирусы гриппа [43]. Дети в возрасте от шести месяцев до восемнадцати лет должны получать две дозы вакцины (при первичной вакцинации) с разницей в 1 месяц [43].

Для Светланы Г. настоятельно рекомендуется проведение вакцинации против гриппа в августе-сентябре при условии, что она не имеет каких-либо из перечисленных противопоказаний (аллергическая реакция на вакцину или ее компоненты, аллергия на белок яйца), острые катаральные явления, лихорадка.

Существует несколько типов вакцин против вирусов гриппа. Живые ослабленные (LAIV) и инактивированные (IIV) вакцины против гриппа доказали свою эффективность у детей [43]. Обширная вакцинация детей дошкольного и школьного возраста заблаговременно до роста эпидемии обеспечивает не только перекрестную защиту реципиентов, но и косвенную (популяционную) защиту сообщества [6]. К сожалению, иммуногенность и эффективность обычных инактивированных вакцин против гриппа не были полностью удовлетворительными у детей раннего возраста [33, 21]. Кроме того, частые мутации основных вирусных белков снижают эффективность ежегодной вакцинации против гриппа и повышают устойчивость вируса к стандартным противовирусным препаратам [33]. И наконец, основным ограничивающим фактором применения вакцин является наличие сотен различных серотипов вирусов, что делает невозможным создание вакцины против каждого отдельного возбудителя [20]. Поэтому, несмотря на рекомендации о рутинной вакцинации против гриппа, сохраняется потребность в других стратегиях по ограничению распространения ОРИ, особенно вызванных возбудителями, против которых вакцин не существует.

Стратегии по профилактике респираторных заболеваний являются краеугольным камнем для пациентов с рецидивирующими ОРИ. Благодаря профилактике можно разорвать замкнутый круг микробной инфекции, рецидивирующих воспалений слизистых оболочек респираторного тракта, взаимодействия между микроорганизмами окружающей среды и первой линией иммунной защиты, макроорганизмом хозяина, а также нарушениями иммунного ответа [10, 11].

Иммуномодуляторы представляют собой эффективные дополнительные средства, которые можно использовать наряду с вакцинацией или вместо нее для усиления врожденного иммунного ответа пациента. Благодаря предотвращению дальнейшего распространения инфекции иммуномодуляторы оказывают благоприятный эффект на долгосрочные результаты лечения пациентов [10, 11]. В отличие от вакцин, которые стимулируют иммунитет против конкретного антигена, они оказывают неспецифическое действие, приводят организм хозяина в «состояние готовности» к встрече с вирусами и бактериями, усиливают общий иммунный ответ. Иммуномодуляторы, способные вызывать иммунный ответ против возбудителей ОРИ, подходят для детей, у которых эти иммунные функции или еще не развиты или ослаблены из-за частых ОРИ [10, 11].

Существует несколько разных типов иммуномодуляторов:

- 1) микробные (рибосомы или лизаты бактерий),
- 2) тимические (экстракт тимуса, тимические пептиды),
- 3) растительные,
- 4) цитокины (интерлейкины, интерфероны),
- 5) индукторы интерферона,
- 6) препараты антител (ВВИГ),
- 7) препараты сверхмалых доз антител,
- 8) синтетического происхождения,
- 9) нуклеиновые кислоты.

В профилактике рецидивирующих ОРИ на передний план выходит использование бактериальных лизатов для повышения неспецифического иммунитета. Иммуномодуляторы на основе бактериальных лизатов или рибосом бактерий были впервые представлены в 1980-х годах и изучены лучше остальных типов. Существуют доказательства того, что бактериальные лизаты активируют иммунные клетки через образ-распознающие рецепторы (ОРР), толл-подобные рецепторы (ТПР), которые играют ключевую роль в распознавании возбудителей инфекций [14, 5, 6]. ОРР связываются с патоген-ассоциированными молекулярными структурами (ПАМС), являющимися типичными для многих бактерий, тем самым стимулируя врожденный иммунный ответ. Запускается активация антиген-представляющих клеток (АПК), выработка цитокинов и хемокинов, ускоренное накопление фагоцитарных клеток и в конечном итоге стимуляция адаптивного иммунитета [7, 8]. Таким образом, прием соответствующих бактериальных лизатов может стимулировать врожденный и адаптивный иммунный ответ и может улучшить естественный процесс созревания иммунной системы.

Одним из препаратов данной группы является рибосомально-протеогликановый комплекс Рибомунил, содержащий протеогликаны мембраны *Klebsiella pneumoniae*, а также рибосомы *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и *pyogenes*, *Haemophilus influenzae*. Рибомунил обладает способностью активировать гуморальный и клеточный иммунитет. Рибосомы, входящие в состав Рибомунилы, содержат антигены, которые являются идентичными бактериальным поверхностным антигенам, поэтому, попадая в организм, стимулируют выработку специфических антител к данным микроорганизмам (так называемый эффект пероральной вакцины). Именно за счет рибосомальных антигенов Рибомунил обладает способностью стимулировать синтез специфических антител к *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*. Протеогликаны мембран активируют неспецифический иммунитет, вследствие чего усиливается фагоцитарная активность полинуклеарных лейкоцитов и макрофагов, повышается активность факторов резистентности организма (неспецифической).

Рибомунил стимулирует функциональную активность В- и Т-лимфоцитов, синтез секреторных и сывороточных иммуноглобулинов (IgA), интерлейкинов-1, гамма- и альфа-интерферонов. В этом заключается профилактическое иммунологическое действие препарата (по отношению к респираторным инфекциям, вызванным вирусами). За счет использова-

ния Рибомунилы в комплексной терапии удается существенно увеличить эффективность лечения, сократить его продолжительность, снизить необходимость назначения антибактериальных препаратов и бронхолитиков, а также увеличить продолжительность ремиссионного периода.

Рибомунил применяется в качестве профилактического и лечебного средства у пациентов старше 2 лет при затяжных и рецидивирующих инфекциях лор-органов (ринит, отит, синусит, ларингит, ангина, фарингит) и инфекциях средних и нижних дыхательных путей (трахеит, хронический бронхит, инфекционно-зависимая бронхиальная астма, пневмония). Рибомунил используется в качестве профилактики инфекций (в том числе рецидивирующих) у пациентов, относящихся к группам риска: часто болеющих, длительно болеющих, с хронической патологией лор-органов, с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом, перед началом зимнего и осеннего сезона у детей старше 2 лет.

Для профилактики рекуррентных инфекций и формирования хронических очагов воспаления, нормализации иммунного статуса Светлане Г. был назначен и проведен курс иммуномодулирующей терапии препаратом Рибомунил по стандартной схеме (в течение 6 месяцев, с сентября по февраль 2016 г.) (рис. 3). В дальнейшем за период с марта 2016 г. по март 2017 г. у девочки отмечалось 2 эпизода ОРИ с повышением температуры тела до субфебрильных цифр. Для лечения данных эпизодов применялись только топические деконгестанты коротким курсом. Потребности в назначении антибиотиков не было. Девочка посещает ДДУ, занимается балльными танцами, ходит в бассейн.

Рисунок 3. Стандартная схема иммуномодулирующей терапии препаратом Рибомунил

Одним из важных моментов является время начала приема курсового лечения. Оптимальным временем для старта терапии, по мнению большинства экспертов, является август.

Прием иммуномодулирующих препаратов (в частности, рибосомально-протеогликанового комплекса Рибомунил) детьми, подверженными рекуррентным заболеваниям, увеличивает сопротивляемость организма респираторным бактериальным и вирусным инфекциям, сокращает длительность эпизода ОРИ (на 43% и более), уменьшает потребность в антибактериальной терапии (на 43% и более), позволяет ребенку вести активный образ жизни, социализироваться в обществе [52].

РИБОМУНИЛ

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ
ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

РУ П № 011369/01; П № 011369/02

- СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ¹
- СОКРАЩАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ¹
- УМЕНЬШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ²
- ОБЛАДАЕТ ВЫСОКИМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ¹

РИБОСОМАЛЬНАЯ ВАКЦИНА

ИММУНОМОДУЛЯТОР

- ИНДУКЦИЯ АНТИГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА³
- ДЛИТЕЛЬНОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ⁴

- УВЕЛИЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА³
- АКТИВАЦИЯ СОЗРЕВАНИЯ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК³

Pierre Fabre

119435, г. Москва, Саввинская набережная, д. 15. Тел.: (495) 789-95-33
www.pierre-fabre-russia.ru

1. Boyle P. et al., *Biodrugs* 2000; 14: 389-408. 2. Mora R. et al., *Int J of Otorhinolaryngology*, 2002. 3. Pregliasco F. et al., *Allergy Asthma Proc* 2009; 30 Suppl 1: 5-12.
4. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., *Трудный пациент, спецвыпуск*, 2007.

ЛИТЕРАТУРА

- Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014, 11(3): 404–6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201311-405PS. [PubMed: 24673696]
- Околышева Н.В., Кистенев Л.Б., Выжлова Е.Н. и соавт. Эффективность виферонотерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2015, 2.
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*, 2008, 86(5): 408–16. [PubMed: 18545744]
- Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, Mason E. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet*, 2006, 368(9541): 1048–50. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69334-3. [PubMed: 16997649]
- Wybran J, Libin M, Schandene L. Activation of natural killer cells and cytokine production in man by bacterial extracts. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1989, 11(1): 17–32. doi: 10.3109/08923978909082140. [PubMed: 2503554]
- Alyanaki MA, Grela F, Aumeunier A, Chiavaroli C, Gouarin C, Bardel E, et al. Transforming growth factor-beta and natural killer T-cells are involved in the protective effect of a bacterial extract on type 1 diabetes. *Diabetes*, 2006, 55(1): 179–85. [PubMed: 16380491]
- Parola C, Salogni L, Vaira X, Scutera S, Somma P, Salvi V, et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF-kB and MAPK dependent pathway. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82867. doi: 10.1371/journal.pone.0082867. [PubMed: 24386121]
- Pasquali C, Salami O, Taneja M, Gollwitzer ES, Trompette A, Pattaroni C, et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract. *Front Med (Lausanne)*, 2014, 1: 41. doi: 10.3389/fmed.2014.00041. [PubMed: 25593914]
- Eggenberger K. Respiratory tract infections most frequently seen in pediatric outpatient care. *Ars Medici*, 1993, 83: 24–40.
- Bousquet J, Focchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Paediatr Drugs*, 2006, 8(4): 235–43. [PubMed: 16898854]
- Schaad UB. Prevention of paediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. *Eur Respira*, 2005, 14(95): 74–7. doi: 10.1183/09059180.05.00009506.
- Thomas CP, Ryan M, Chapman JD, Stason WB, Tompkins CP, Suaya JA, et al. Incidence and cost of pneumonia in medicare beneficiaries. *Chest*, 2012, 142(4): 973–81. doi: 10.1378/chest.11-1160. [PubMed: 22406959]
- Colice GL, Morley MA, Asche C, Birnbaum HG. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. *Chest*, 2004, 125(6): 2140–5. [PubMed: 15189934]
- Luan H, Zhang Q, Wang L, Wang C, Zhang M, Xu X, et al. OM85-BV induced the productions of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha via TLR4- and TLR2-mediated ERK1/2/NF-kappaB pathway in RAW264.7 cells. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34(7): 526–36. doi: 10.1089/jir.2013.0077. [PubMed: 24605772]
- Khatab A, Shaheen M, Kamel T, El Faramay A, El Rahman SA, Nabil D, et al. Burden of pediatric influenza A virus infection post swine-flu H1N1 pandemic in Egypt. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(9): 693–8. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60120-0. [PubMed: 23827145]
- Salami A, Dellepiane M, Crippa B, Mora F, Guastini L, Jankowska B, et al. Sulphurous water inhalations in the prophylaxis of recurrent upper respiratory tract infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008, 72(11): 1717–22. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.08.014. [PubMed: 18817987]
- McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(3): 571–82. doi: 10.1128/CMR.00058-05. [PubMed: 16847087]
- Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog*, 2013, 9(1): e1003057. doi: 10.1371/journal.ppat.1003057. [PubMed: 23326226]
- Keitel K, Alcobia G, Lacroix L, Manzano S, Galetto-Lacour A, Gervais A. Observed costs and health care use of children in a prospective cohort study on community-acquired pneumonia in Geneva, Switzerland. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144: w13925. doi: 10.4414/smw.2014.13925. [PubMed: 24706389]
- Greenberg HB, Piedra PA. Immunization against viral respiratory disease: a review. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(11 Suppl): S254–61. [PubMed: 15577581]
- Esposito S, Tagliafue C, Tagliaferri L, Semino M, Longo MR, Principi N. Preventing influenza in younger children. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(Suppl 5): 42–9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03942.x. [PubMed: 22862744]
- Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*, 2009, 302(7): 758–66. doi: 10.1001/jama.2009.1163. [PubMed: 19690308]
- Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*, 2011, 128(6): 1053–61. doi: 10.1542/peds.2011-1337. [PubMed: 22065263]
- Sanchez GV, Roberts RM, Albert AP, Johnson DD, Hicks LA. Effects of knowledge, attitudes, and practices of primary care providers on antibiotic selection, United States. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(12): 2041–7. doi: 10.3201/eid2012.140331. [PubMed: 25418868]
- Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr*, 2008, 152(3): 416–21. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.07.041. [PubMed: 18280852]
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010, 340: 2096. doi: 10.1136/bmj.c2096. [PubMed: 20483949]
- Piovani D, Clavenna A, Sequi M, Cartabia M, Bortolotti A, Fortino I, et al. Reducing the costs of paediatric antibiotic prescribing in the community by implementing guideline recommendations. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(5): 373–8. doi: 10.1111/jcpt.12068. [PubMed: 23611435]
- Davies A. Fever in children. *Nurs Stand*, 2014, 29(1): 61. doi: 10.7748/ns.29.1.61.s51. [PubMed: 25182924]
- Schaad UB, Principi N. The management of recurrent respiratory tract infections in children. *Europ Infect Dis*, 2012, 6(2): 111–5.
- Jesenak M, Babusikova E, Ciljakova M, Banovcin P, Rennerova Z. Recurrent respiratory infections in children-definition, diagnostic approach, treatment and prevention. INTECH Open Access Publisher, 2011.
- Mossad SB. *Upper Respiratory Tract Infections*, 2013. Available from: <http://www.cleveland-clinicmed.com/medicalpubs/diseasemanagement/infectious-disease/upper-respiratory-tract-infection/Default.htm#top> 2013.
- Korppi M. Recurrent respiratory infections in children: a practical approach for clinical work. *Pediatr Pulmonol Suppl*, 1997, 16: 144–5. [PubMed: 9443246]
- Patria MF, Tagliafue C, Longhi B, Esposito S. Influenza vaccination in children at high risk of respiratory disease. *Ther Adv Vaccines*, 2013, 1(1): 21–31. doi: 10.1177/2051013613480770. [PubMed: 24757513]
- Graham NM. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiol Rev*, 1990, 12: 149–78. [PubMed: 2286216]
- Teale DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis*, 1989, 160(1): 83–94. [PubMed: 2732519]
- Study Group of the Italian Society of Pediatric Immunology. Recurrent infections in children: definition and diagnostic approach. *Rev Immunol Allerg Pediatr*, 1988, 2: 127–34.
- Wheeler JG. Evaluating the child with recurrent infections. *Am Fam Physician*, 1996, 54(7): 2276–82. [PubMed: 8940960]
- Kilic SS. *Recurrent respiratory tract infection. Recent advances in pediatrics*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2004: 1–18.
- Yang KD, Hill HR. Neutrophil function disorders: Pathophysiology, prevention, and therapy. *J Pediatr*, 1991, 119(3): 343–54. doi: 10.1016/S0022-3476(05)82044-x. [PubMed: 1880645]
- Wheeler JG, Steiner D. Evaluation of humoral responsiveness in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1992, 11(4): 304–10. [PubMed: 1565555]
- Diesner SC, Forster-Wald E, Olivera A, Pollak A, Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Perspectives on immunomodulation early in life. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 23(3): 210–23. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01259.x. [PubMed: 22299601]
- Zhang Y, Zhang Y, Gu W, He L, Sun B. Th1/Th2 cell's function in immune system. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 841: 45–65. doi: 10.1007/978-94-017-9487-9_3. [PubMed: 25261204]
- Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2014–15 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014, 63(32): 691–7. [PubMed: 25121712]
- Fete T. Respiratory problems in patients with ectodermal dysplasia syndromes. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(10): 2478–81. doi: 10.1002/ajmg.a.36600. [PubMed: 24842607]
- Torres LC, Sugayama SM, Arslanian C, Sales MM, Carneiro-Sampaio M. Evaluation of the immune humoral response of Brazilian patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Braz J Med Biol Res*, 2010, 43(12): 1215–24. [PubMed: 21085895]
- Koshy E, Watt H, Curcin V, Bottle A, Sharland M, Saxena S. Tonsillectomy among children with low baseline acute throat infection consultation rates in UK general practices: a cohort study. *BMJ Open*, 2015, 5(2): e006686. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006686. [PubMed: 25649213]
- van den Aardweg MT, Boonacker CW, Rovers MM, Hoes AW, Schilder AG. Effectiveness of adenotomies in children with recurrent upper respiratory tract infections: open randomised controlled trial. *BMJ*, 2011, 343: d5154. doi: 10.1136/bmj.d5154. [PubMed: 21896611]
- Byington CL, Barnett ED, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2014–2015. *Pediatric*, 2014, 134(5): e1503–19. [PubMed: 25246619]
- Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med*, 2003, 348(13): 1256–66. doi: 10.1056/NEJMr021771. [PubMed: 12660390]
- Dales RE, Schweitzer I, Toogood JH, Drouin M, Yang W, Dolovich J, et al. Respiratory infections and the autumn increase in asthma morbidity. *Eur Respir J*, 1996, 9(1): 72–7. [PubMed: 8834337]
- Jackson DJ, Gargano RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(7): 667–72. doi: 10.1164/rccm.200802-309OC. [PubMed: 18565953]
- Boyle P, Bellanto JA, Robertson C. Meta-analysis of published clinical trials of a ribosomal vaccine Ribomunyl® in prevention of respiratory infections. *BioDrugs*, 2000, 14: 389–408.
- Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М. и др. Острые респираторные заболевания у детей. Пособие для врачей. — М., 2009. 48с.
- Макарова З.С., Голубева Л.Г. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей в дошкольных учреждениях. — М.: Гуманитар, изд. Центр ВЛАДОС, 2004: 270 с