

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ:

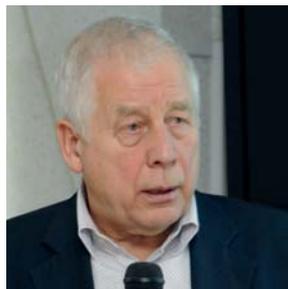
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Дети, как ни странно, болеют – чаще всего острыми респираторными заболеваниями, чем очень расстраивают родителей. И врачей. Кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России был организован семинар с международным участием, задачей которого стало всестороннее рассмотрение проблемы частых респираторных заболеваний у детей.

FREQUENTLY ILL CHILDREN: STATUS UPDATE ON THE PROBLEM

Strange as it may sound, children get sick - most often with acute respiratory diseases, which is very frustrating for parents. And for doctors. Speransky Department of Paediatrics with Outpatient Pediatrics Module of Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education GBOU DPO of the Ministry of Health of Russia held a seminar with international participation, which task was to comprehensively address the issue of frequent respiratory diseases in children.

Инфекционные заболевания – всегда результат сложных взаимоотношений макро- и микроорганизмов. О том, как строятся эти отношения и каким образом лекарственные препараты могут менять вектор воздействия микроорганизмов на организм ребенка, рассказал в своем докладе «Новое о старых препаратах» директор Педиатрической клиники при медицинском факультете Вильнюсского университета, директор Центра педиатрии, главный педиатр Министерства здравоохранения Литвы Витаутас Усонис.



Витаутас Усонис

Прежде всего профессор В. Усонис остановился на эволюции понятия «нормальная флора», подчеркнув, что в современной микробиологии оно заменено терминами «микробиота», «микробиом». Микробиом специфичен и постоянен для каждого человека, его состав формируется с первых дней жизни. Более 1014 бактерий, представляющих

более 1100 видов, присутствуют только в кишечнике. Помимо этого, микроорганизмы заселяют кожу, дыхательные пути, другие части тела. Их масса измеряется килограммами. Микробиота кишечника содержит больше генов, чем геном человека. Однако лишь малая часть микробиома человека изучена методами геномики. Микробиом имеет большое значение для развития нейроэндокринной, иммунной, пищеварительной систем и т.д. Стоит отметить, что существует понятие транзитной микробиоты, которая может быть бессимптомной либо вызывать инфекционные болезни. От нежелательного воздействия микроорганизмов человек защищен посредством врожденного и приобретенного, или адаптивного, иммунитета.

Рассмотрение микробиома человека следует начинать с момента зачатия, с генетики и иммунологии беременности. При зачатии генетическая информация матери и отца объединяется в оплодотворенной яйцеклетке. Плод можно рассматривать как полуаллогенный трансплантат, содержащий HLA-молекулы отца и матери.

Иммунная система беременной теоретически должна стремиться уничтожить чужеродную генетическую информацию, однако этого не происходит. Иммунная система беременной женщины угнетается с тем, чтобы яйцеклетка могла выжить и развиваться. Кроме того, в организме матери на ранних сроках беременности активируются различные средства и механизмы, включая анатомические особенности матки, амниотическую жидкость, содержащую антитела и активные биологические вещества, для охраны плода от любой чужеродной генетической информации, имеющейся в микробиоме женщины.

К середине беременности, когда начинает функционировать иммунная система самого плода, первые антигены, с которыми ей приходится встретиться, – это антигены микробиоты из толстой кишки матери. При рождении дети выходят из относительно стерильной среды матки в мир, наполненный бактериями. Колонизация начинается уже во время родов. Первое молоко не стерильно, оно содержит как живые клетки, так и живые микроорганизмы, и все это воздействует на организм новорожденного. С этого времени начинают происходить хорошо известные педиатрам процессы адаптации. Колонизация – составная часть адаптации новорожденного, которая обеспечивает дальнейшее развитие иммунной системы, знакомя ее с чужеродным генетическим материалом.

Значение колонизации хорошо исследовано в эксперименте. Так, на рожденном оперативным путем мышным помете было продемонстрировано, что половина животных, содержащихся в стерильных условиях, имели необратимые изменения в иммунной системе в результате задержки микробной колонизации кишечника. У животных, содержащихся в обычных условиях, иммунная система соответствовала нормальным показателям. Существует гипотеза, что излишняя чистота современной жизни угнетает колонизацию и может быть связана с развитием аллергических реакций. Образно говоря, когда иммунной системе нечем заняться, она занимается собственным организмом: *allos ergos* – другая работа. Большое количество исследований последнего времени, посвященных микробиоте дыхательных путей и окружающей среды, показывают, что присутствие в доме кошки или собаки до рождения ребенка служит защитным фак-

тором аллергических заболеваний. Появление животного в доме после рождения ребенка, наоборот, способствует его аллергизации.

Итак, уже в момент рождения начинается массивное пероральное инфицирование ребенка материнской кишечной, вагинальной микробиотой. Сразу после рождения, с первых дней жизни, идет настройка иммунной системы, переход от Т-независимых антигенов 2 (Th-2) к Т-независимым антигенам 1 (Th-1). Если этого не происходит, если Th-2 остаются более длительное время – возникает риск аллергических заболеваний. В первые недели жизни наблюдается растущее разнообразие микробиома на фоне грудного вскармливания. Когда микробиом устанавливается, он становится удивительно стабильным, уникальным для каждого человека.

Таким образом, мы видим, что микробиом имеет одно из решающих значений в отношении формирования, становления и тренировки иммунной системы организма человека с самого момента рождения и на протяжении всей жизни.

Оценив роль микробиома в развитии иммунной системы, обратимся к вопросу возможности коррекции реакций иммунной системы и остановимся на иммуностимуляторах, как одной из групп обширного класса иммуномодуляторов. К этой группе относятся БЦЖ-вакцина, вещества растительного происхождения, бактериальные лизаты (Бронхо-Мунал), бактериальные рибосомальные препараты, препараты тимуса, синтетические пептиды, химические вещества, неантибактериальные воздействия макролидов. Все они в той или иной мере исследовались, с большим или меньшим эффектом применялись и применяются. Окончательный ответ по эффективности данных средств дает широко распространенная сейчас GRADE-технология с системой определения силы доказательств. В соответ-

ствии с ней к доказательствам первого уровня (высший уровень) относится систематический анализ, основанный на рандомизированных клинических испытаниях, более чем одного хорошего дизайна. Самые слабые доказательства обеспечивают описательные исследования или заключения группы экспертов. Второй элемент GRADE-технологии – обоснованность рекомендаций. Наиболее авторитетные рекомендации основаны на доказательствах первого уровня. Определение данной рекомендации таково: «На сегодня нет предпосылок, что эта рекомендация будет как-то изменена, даже если появятся новые факты». ОМ-85 (Бронхо-Мунал) – единственный из иммуностимуляторов, имеющий, по данным метаанализа, клинические исследования наивысшей силы доказательств эффективности – уровень А (Del-Rio-Navarro et al. *The Cochrane Library*, 2011).

В структуре детской заболеваемости почти 90% – заболевания органов дыхания, преимущественно вирусной этиологии. Это объясняется огромной величиной площади контакта слизистых дыхательных путей ребенка с микроорганизмами при каждом вдохе. Среди мер защиты от вируса гриппа в приоритете, без сомнения, вакцинация. Если заболевание уже развилось, рекомендуется максимально раннее назначение ингибиторов нейраминидазы. При респираторных инфекциях, вызванных другими типами респираторных вирусов, специфических мер лечения нет. При этом есть данные, что рекуррентные острые респираторные инфекции в раннем возрасте ассоциируются с развитием астмы.

Бронхо-Мунал – стандартизованный лиофилизат лизатов (ОМ-85) 21 варианта штаммов 8 видов микроорганизмов, являющихся причинами респираторных заболеваний у детей. За 30 лет существования препарата проведено большое количество исследований по изучению его механизма действия. Было показано, что после приема внутрь



бактериальный лизат аккумулируется в пейеровых бляшках слизистой оболочки ЖКТ, в частности расположенных в тонком кишечнике. OM-85 ускоряет созревание и активирует дендритные клетки, которые, во-первых, лучше захватывают и уничтожают любые патогены, во-вторых, продуцируют интерфероны- α и - β , обладающие прямой противовирусной активностью, ну а в-третьих, превращают незрелые Т-лимфоциты в Т-хелперы 1-го типа, вырабатывающие интерферон- γ (и интерлейкин 12), и тем самым стимулируют клеточные противовирусные реакции.

Кроме того, OM-85 способствует поликлональной активации В-лимфоцитов и выработке антител, связывающих патогены. В результате повышается уровень иммунной защиты против вирусов и бактерий.

Терапевтическая эффективность OM-85 также тщательно изучена и подтверждена (рис.). Так, метаанализ показал, что дети, получавшие лечение OM-85, болели острыми респираторными инфекциями (далее ОРИ) на 36% реже (Del-Rio-Navarro et al., 2011). Данные указывают, что эффективность этого лечения выше среди часто болеющих ОРИ детей.

О большей эффективности OM-85 у часто болеющих детей говорят и другие исследования. Этот факт объясняется некоторой индивидуальной «ленивостью» иммунной системы. Стимуляция ее различных звеньев дает положительный эффект. В исследовании M. Tarango и A. Berber (Chest, 2001) применение OM-85 позволило на 42% сократить продолжительность респираторных заболеваний и на 45% – потребление антибиотиков.

Данные турецких авторов (M.A. Bitar и R. Saade, 2013) по лечению рецидивирующего тонзиллита у 177 детей продемонстрировали терапевтический эффект применения OM-85 у 75% детей, снижение частоты эпизодов обострений и существенное снижение потребности в тонзиллэктомии. В исследовании C.H. Razi et al. (2010), целью которого было изучение эффекта OM-85 на общее коли-

чество эпизодов бронхообструкции, вызванных ОРИ, оценивалась продолжительность этих эпизодов, применение β 2-антагонистов и глюкокортикостероидов, частота госпитализаций, а также число ОРИ и случаев острого назофарингита в течение 12 месяцев. Снижение эпизодов ОРИ, эпизодов бронхообструкции было статистически значимым в группе детей, принимавших OM-85, по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, в качестве сопутствующего лечения OM-85 значительно снижает частоту ОРЗ, обструктивных хрипов, тонзиллитов, продолжительность и интенсивность симптомов, необходимость применения антибиотиков. За 30 лет доказан высокий уровень эффективности и безопасности Бронхо-Мунала.

Тему продолжила заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО д.м.н., профессор **Ирина Николаевна Захарова**. Ее волновал вопрос, почему же дети болеют респираторными заболеваниями? По мнению профессора, примерно 95% работы педиатра связано именно с этой патологией. При этом сегодня все чаще звучит идея о том, что дети должны болеть, «тренируя иммунитет», но они должны болеть нетяжело. Повышенная чувствительность детей к инфекциям связана с физиологическим дисбалансом между Т-хелперами и Т-супрессорами, с физиологическим дефицитом иммуноглобулинов в раннем возрасте, а также с незрелостью адаптивного иммунитета. Кроме того, на снижение иммунной защиты у детей влияет внешняя среда, чрезмерные нагрузки, ухудшение экологии, питание, вероятный нутритивный дефицит в случае отсутствия грудного вскармливания. Грудное молоко



Ирина Захарова

Рисунок. Кохрановский обзор иммуномодуляторов. Выделены исследования по OM-85 (уровень доказательности А)

Иммуностимулятор	n	n исследований, включенных в анализ	Длительность < 6 мес.	Длительность 6 мес.	Длительность > 6 мес.	Качество А	Качество В	Качество С
D53	18	11	7	11	-	-	18	-
ИРС19	1	0	-	1	-	-	-	1
Lantigen B	2	0	-	2	-	-	2	-
LW50020	2	0	2	-	-	-	2	-
OM-85	12	9	-	10	2	4	8	-
RU41740	5	5	-	3	2	-	5	-
Всего бак. препарат.	40	25	9	27	4	4	35	1
Пидотимод	6	2	6	-	-	-	6	-
Трава (эхинацея/чеснок)	4	1	1	1	1	2	2	-
Экстракт тимуса	5	3	4	-	1	-	5	-

OM-85 – торговое название Бронхо-мунал®

способно компенсировать незрелость иммунной системы, свойственную этому возрасту. До введения прикорма дети, находящиеся на грудном вскармливании, как правило, не болеют.

Современные детские смеси пытаются приблизиться по составу к грудному молоку, но полного аналога женского молока никогда не будет создано. Дети с глубоким нутритивным дефицитом имеют шанс умереть от любой инфекции в 9 раз чаще, от пневмонии в 8 раз, от диареи в 12 раз, чем дети на грудном вскармливании.

Дефицит витаминов и микроэлементов также вносит вклад в заболеваемость ОРИ. Пять витаминов оказывают влияние на иммунную систему, но один из самых главных – витамин Д, рецепторы к нему находятся в каждой клетке иммунной системы. В связи с этим, в соответствии с Национальными российскими рекомендациями (2018), обязательным признано назначение всем детям любого возраста ежедневно 1000 ед витамина Д круглогодично. Далее – витаминов С, А, РР и Е и, кроме того, 4 микроэлементов: цинка (влияет на рост; 30% населения России имеет дефицит цинка), железа (минимум 25% населения России имеет скрытый дефицит железа, явный не так много – 5%), йода, селена.

Еще одна проблема, связанная с ослаблением иммунной защиты, – чрезмерное использование антибиотиков. В соответствии с последними исследованиями, прием антибиотиков детьми может способствовать развитию ожирения и метаболического синдрома в будущем. Антибиотики обладают и собственным иммуносупрессивным действием. Если не снизить количество назначений антибиотиков детям, то тотальная антибиотикорезистентность разовьется уже в ближайшие годы. Ученые уже сейчас говорят о неэффективности лечения антибиотиками каждого 15-го пациента. Да, сегодня нужно «пропеть гимн» уходящим в прошлое антибиотикам, потому что они продлили человеческую жизнь примерно на 20 лет. Но сегодня можно и обвинить антибиотики в целом ряде болезней – и в иммунных заболеваниях, и в ожирении, которые являются побочными явлениями повсеместного широкого применения антибиотиков.

При ОРИ применение антибиотиков не ускоряет выздоровление. Испытаний, которые бы выявили эффект от применения антибиотиков в качестве профилактики осложнений вирусных инфекций, не проводилось. При этом доказано, что раннее назначение антибиотиков детям не предотвращает развитие пневмонии или воспаления среднего уха.

Следует обратить внимание на такое распространенное явление, как полипрагмазия. Огромное количество препаратов используется для лечения вирусных инфекций, включая различные местные антисептики, которые при неумеренном потреблении травмируют и высушивают слизистую.

К сожалению, лучшим советчиком для родителей по-прежнему остается Интернет. Это приводит к тому, что проблема нежелательных побочных явлений терапии встает очень остро, как и вопрос об отдаленных последствиях применения лекарственных средств. В этом отно-

шении не вызывает опасений применение Бронхо-Мунала, который исследуется и назначается уже в течение 30 лет. И в случае Бронхо-Мунала мы смело можем говорить о препарате с доказанной эффективностью и отсутствием серьезных побочных явлений, включая отдаленные.

Андрей Леонидович Заплатников, д.м.н., профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, декан педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО, в своем выступлении остановился на современных возможностях снижения заболеваемости острыми респираторными заболеваниями у детей.



Андрей Заплатников

ОРИ – наиболее частые инфекционные заболевания у детей. Тяжесть течения, длительность и прогноз ОРИ во многом зависят от индивидуальных особенностей состояния здоровья ребенка, и в первую очередь от состоятельности иммунной системы. При этом на иммунитет влияет целый ряд факторов, которые могут определять недостаточность иммунной защиты, что и приводит к высокому уровню инфекционной заболеваемости. Так, к эндогенным факторам риска частых ОРИ можно отнести неблагоприятное ante- и/или постнатальное развитие, конституциональные особенности и генетическую предрасположенность, «поздний старт» иммунной системы, сопутствующие заболевания и др. Среди экзогенных факторов риска частых ОРИ выделяют: раннее начало посещения детских дошкольных учреждений или другие варианты неоправданно ранней социализации, неблагоприятные эпидемиологические и материально-бытовые условия, низкий уровень санитарной культуры семьи, стресс, экологические факторы и полипрагмазия. При этом следует подчеркнуть, что среди препаратов, которые часто и необоснованно назначаются детям с рекуррентными респираторными инфекциями, лидирующие позиции занимают антибиотики, симптоматические средства для лечения ОРИ и разнообразные иммуномодуляторы с недоказанной эффективностью.

Важно помнить, что вылечить всегда труднее, чем предупредить. Доказано при этом, что максимальным профилактическим эффектом обладает комплекс мероприятий, включающих рациональный режим дня, полноценное питание, регулярное занятие физкультурой, закаливание, в сочетании с вакцинацией и неспецифической иммунопрофилактикой. При этом существенное снижение заболеваемости ОРИ достигается при комбинации прививок против гриппа с иммуномодуляторами бактериального происхождения (Учайкин В.Ф. и соавт. *Педиатрия*, 2000, 6; 50–52; Коровина Н.А., Заплатников А.Л. *Вопросы современной педиатрии*, 2005, 4(2): 92–96; Заплатников А.Л. и соавт. *Вопросы практической педиатрии*, 2011, 6(5): 15–20; Esposito S et al., *Vaccine*, 2014, 32: 2546–2552). В настоящее время для специфической иммунопрофилактики гриппа используются следующие варианты вакцин: «живые» ослабленные интраназальные вакцины для детей старше 3 лет

и инактивированные (расщепленные (сплит-вакцины) и субъединичные вакцины), которые разрешены для применения у детей в возрасте 6 месяцев и старше. Сплит-вакцины содержат, помимо поверхностных антигенов вирусов гриппа (гемагглютинин и нейраминидаза), еще и стабильные внутренние белки. Субъединичные вакцины содержат только гемагглютинин и нейраминидазу вирусов гриппа. Независимо от торгового названия, все вакцины изготовлены из эталонного набора штаммов вирусов гриппа, предполагаемых в качестве актуальных для текущего эпидемического сезона. В последние десятилетия эпидемическими для человека являются вирусы гриппа А/Н1N1, А/Н3N2 и В, актуальные штаммы которых и входят в состав современных противогриппозных вакцин.

Как уже было отмечено выше, наиболее высокий уровень иммунной защиты ребенка от ОРИ достигается в тех случаях, когда вакцинация против гриппа проводится в комбинации с приемом иммуномодуляторов. При этом следует подчеркнуть, что, однако, при обилии лекарственных средств, позиционирующихся в качестве иммуномодуляторов, подходить к их выбору необходимо особенно тщательно, понимая механизм их действия и ключевые мишени иммунитета, на которые они влияют. Поэтому целесообразно вспомнить, что с современных позиций иммунитет – это система контроля за индивидуальным антигенным набором организма в целях сохранения его антигенной уникальности. Ранее предполагалось, что указанные задачи организм решает за счет специфических и неспецифических иммунных реакций. Отсюда и была предпринята попытка разделить всю систему иммунитета на два основных звена – специфический иммунитет и неспецифический. Однако сегодня такая позиция признана устаревшей, т. к. установлено, что все иммунные реакции специфичны.

Оказалось, что фагоциты (нейтрофилы, моноциты, макрофаги – клетки врожденного иммунитета), ранее рассматривавшиеся в качестве факторов неспецифического иммунитета, на самом деле с помощью особых рецепторов (TLR) специфически распознают молекулы чужеродности, или, как их еще называют, молекулы универсальной патогенности (PAMP – Pathogen-Associated Molecular Patterns), представленные на клеточной мембране всех бактерий. При этом указанное специфическое распознавание приводит к активации фагоцитоза, благодаря чему достигается не только разрушение бактерий, но и становятся более доступными их антигенные структуры, информация о которых передается на В- и Т-лимфоциты. В свою очередь, В- и Т-лимфоциты, на поверхности которых имеются рецепторы, комплементарные антигенам, специфически их распознают. В результате этого специфического взаимодействия В-лимфоциты трансформируются в плазмочиты, которые начинают синтез антител к данным антигенам. Одновременно В- и Т-лимфоциты, участвующие в специфическом распознавании антигенов, инициируют формирование клеток иммунологической памяти к этим антигенам. Указанные выше иммунные реакции, происходящие при «специфическом знакомстве» В- и Т-лимфоцитов с антигенами, лежат в основе приобретения организмом

«иммунологического опыта». В связи с этим данный тип специфических иммунных реакций относят к системе приобретенного иммунитета.

Таким образом, специфическое распознавание характерно для обоих звеньев иммунитета. Так, универсальные молекулы патогенности (PAMP) специфически распознаются факторами врожденного иммунитета, а антигены – В- и Т-лимфоцитами, относящимися к адаптивному (приобретенному) иммунитету. При этом если антигены инфекционного агента ранее уже были «расшифрованы» В- и Т-лимфоцитами и сформировался полноценный «иммунологический опыт», то при повторном попадании в организм данного возбудителя клетки «иммунологической памяти» сразу его «узнают» и инициируют эффективную иммунную защиту (синтез специфических антител, специфические киллинг и цитотоксичность). Именно этот механизм лежит в основе формирования иммунитета после перенесенной инфекции (естественный активный приобретенный иммунитет), а также используется для формирования искусственного активного приобретенного иммунитета при проведении вакцинации.

Представленное выше краткое описание реакций врожденного иммунитета и формирование иммунитета приобретенного, а также их эффективное взаимодействие позволяет по-новому взглянуть на механизм действия иммуномодуляторов бактериального происхождения. В состав бактериальных лизатов входят компоненты разрушенных микробных клеток. При этом, благодаря особым технологиям, в бактериолизатах сохранены не только микробные антигены, но и компоненты клеточной стенки, содержащие универсальные молекулы «чужеродности» (PAMP). Так как лизаты не содержат интактные бактерии, они лишены вирулентности и патогенности. Кроме этого, из препаратов удалены реактогенные субстанции, что позволяет достичь высокого уровня безопасности и отличной переносимости.

В основе механизма действия бактериализатов – активация врожденного иммунитета за счет специфического распознавания фагоцитами молекул универсальной патогенности (PAMP), представленных на фрагментах клеточной стенки бактерий, входящих в состав препаратов. Это сопровождается усилением фагоцитоза, активацией натуральных киллеров, а также повышением синтеза и продукции цитокинов, в т. ч. и интерферонов. Благодаря последнему, создаются условия для снижения заболеваемости ОРИ вирусной этиологии. Следует отметить, что активация врожденного иммунитета, вызванная бактериальными лизатами, в свою очередь, инициирует механизмы приобретенного иммунитета. При этом в тех случаях, когда организм ранее уже встречался с возбудителями, антигены которых представлены в препаратах, происходит активация клеток памяти. В результате этого усиливается синтез антител против бактерий, лизаты которых представлены в препаратах. Учитывая, что пневмококк, гемофильная палочка, пиогенный стрептококк и стафилококк являются основными возбудителями бактериальных инфекций органов дыхания, именно лизаты из них наиболее часто включаются в состав препаратов. Таким образом, бактери-

простуда без призраков осложнений*



Бронхо-Мунал[®] 2
активирует **2** вида
иммунитета^{1,2}



* Бронхо-Мунал[®] применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей. Бронхо-Мунал[®] увеличивает сопротивляемость организма к инфекциям дыхательной системы, сокращает их продолжительность и уменьшает потребность в применении других лекарственных препаратов, в особенности антибиотиков. 1. Шмидт Р.Ф. ред., 2005, том 2, 640 стр. 440-2; 2. 2 вида иммунитета - врожденный и приобретенный. Бронхо-Мунал[®] стимулирует большинство лейкоцитов, тем самым активирует врожденный иммунитет. Активация приобретенного иммунитета проявляется в увеличении выработки поликлональных антител (см. инструкцию по применению препарата Бронхо-Мунал[®] или Бронхо-Мунал[®] П).

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Бронхо-Мунал[®] П и Бронхо-Мунал[®]. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА - капсулы 3,5 мг и 7 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-Мунал[®] П применяется у детей от 6 месяцев до 12 лет и Бронхо-Мунал[®] — у детей старше 12 лет и взрослых в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей; для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 6 мес (для препарата Бронхо-Мунал[®] П) и детский возраст до 12 лет (для препарата Бронхо-Мунал[®]); детям от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется прием препарата Бронхо-Мунал[®] П капсулы 3,5 мг. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: препарат принимают по 1 капсуле в день утром натощак, за 30 минут до еды. Детям до 3 лет или в случае, если пациенту трудно проглотить капсулу, ее следует открыть, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). Для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита препарат применяют тремя курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. В составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей препарат применяют до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При проведении антибиотикотерапии Бронхо-Мунал[®] П и Бронхо-Мунал[®] следует принимать в сочетании с антибиотиками с начала лечения. Последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата: курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-Мунал[®] П и Бронхо-Мунал[®] обычно хорошо переносятся. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частыми проявлениями побочного действия являются расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания: диарея, боль в животе; кашель; сыпь. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во избежание передозировки детям от 6 месяцев до 12 лет не следует применять Бронхо-Мунал[®] капсулы 7 мг, предназначенный для взрослых. В случае сохранения желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций, нарушений со стороны органов дыхания или других симптомов непереносимости препарата необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

SANDOZ A Novartis
Division

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел. +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

RU1702597525

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

РЕКЛАМА

Рег. уд.: П № 11632/01, П № 11633/01

альные лизаты обладают комбинированным механизмом действия, активируя как врожденный, так и приобретенный иммунитет, уменьшая при этом риск развития как вирусных, так и бактериальных респираторных инфекций.

В настоящее время накоплена большая экспериментальная база и огромный опыт клинической эффективности бактериальных лизатов, в частности препарата OM-85 (Бронхо-Мунал).

Так, в эксперименте (Parola et al., *PLoS One*, 2013) установлено, что препарат OM-85 вызывает дозозависимый активирующий ответ изолированных дендритных клеток человека и дополнительное увеличение синтеза интерферона альфа по сравнению с контрольной группой. При применении OM-85 увеличивается количество макрофагов и, что важно, нет увеличения концентрации эозинофилов, лимфоцитов. Активируя в первую очередь факторы врожденного иммунитета, OM-85 позитивно влияет также и на адаптивный иммунный ответ, что иллюстрируется динамикой увеличения Т-лимфоцитов (Pasquali, 2014, *Frontiers in Medicine*, 1: 1–9). Благодаря этому существенно повышается концентрация секреторного иммуноглобулина, что позволяет уменьшить вирусную нагрузку и увеличить выживаемость.

Наибольшее количество клинических исследований по эффективности и безопасности препарата OM-85 проведено у детей с рекуррентными респираторными инфекциями, о чем ранее уже было сказано. Поэтому представляется важным отметить и другие аспекты возможного применения препарата OM-85 в педиатрической практике. Так, исследование эффективности OM-85 у детей с рецидивирующим тонзиллитом показало снижение количества повторных эпизодов заболевания у 75% детей. При этом у 51,2% было достигнуто снижение частоты рецидивов тонзиллита более чем в два раза. Достоверно было установлено, что благодаря терапии препаратом OM-85 удается существенно сократить необходимость оперативного лечения при хроническом тонзиллите у детей (Bitar MA, Saade R. The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013 May, 77(5): 670–673. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.01.009. Epub 2013 Feb).

Очень интересные результаты были получены Quezada et al. (1999), которые исследовали эффективность применения OM-85 при транзиторной гипогаммаглобулинемии у детей. Результаты исследования показали, что использование препарата в течение 3 месяцев позволило быстрее нормализовать содержание IgG и IgA в сыворотке крови, избежать инфекционных заболеваний, приема антибиотиков и отрицательного воздействия на микробиоту (Quezada et al. Effect of bacterial antigen lysate on IgG and IgA levels in children with recurrent infections and hypogammaglobulinemia. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 1999 May-Jun, 9(3): 178–182).

Особо следует отметить позитивное влияние препарата OM-85 на течение бактериального синусита, когда антибиотик назначают в комбинации с бактериолизатом. Так, было установлено, что применение при бактериальном синусите антибактериальных препаратов вместе с OM-85

обеспечивает более быстрое купирование интоксикации и других проявлений заболевания. При этом было отмечено, что уже к третьему дню комбинированной терапии (антибиотик + OM-85) выраженность симптомов синусита была в 1,5 раза меньше, чем у детей из группы сравнения (изолированное применение антибиотика). В целом было показано, что добавление препарата OM-85 к стандартной терапии бактериального синусита не только сокращает продолжительность заболевания, но и достоверно снижает риски развития обострений в дальнейшем по сравнению с контролем (Gómez Barreto D, De la Torre C, Alvarez A, Faure A, Berber A. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 1998 Jan-Feb, 26(1): 17–22).

Представляют интерес и результаты исследования Esposito S. (2014), в котором OM-85 у детей применялся вместе с прививкой против гриппа. Доказано, что использование препарата OM-85 не оказывает негативного влияния на иммуногенность инактивированной вакцины. При этом отмечено, что указанная комбинированная иммунизация позволила достоверно повысить профилактическую эффективность. Особо при этом необходимо подчеркнуть, что благодаря противогриппозной вакцинации, проведенной в комбинации с OM-85, удается снизить заболеваемость детей не только гриппом, но и другими ОРВИ (Esposito S, Marchisio P, Prada E, Daleno C, Porretti L, Carsetti R, Bosco A, Ierardi V, Scala A, Principi N. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*, 2014 May 7, 32(22): 2546–2552. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.055. Epub 2014 Mar 26).

В заключение необходимо подчеркнуть, что среди всех иммуномодуляторов препараты бактериального происхождения обладают наибольшей доказательной базой в виде целого ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с уровнем доказательности А. Проведенный метаанализ результатов указанных клинических исследований показал, что OM-85 позволяет на 36% снизить заболеваемость ОРВИ, достоверно уменьшает частоту применения антибиотиков и сокращает пропуски занятий детей ДДУ и школы. При этом бактериальные иммуномодуляторы демонстрируют максимальную эффективность при применении в составе схем комбинированной терапии и иммунопрофилактики. Сегодня это обстоятельство нашло законодательное отражение в стандартах оказания медицинской помощи при хроническом и остром синуситах и бактериальной пневмонии.

В то же время, несмотря на высокий профилактический потенциал, указанные методы иммунопрофилактики должны использоваться в комплексе с общими оздоровительными мероприятиями (рациональный режим дня и отдыха, полноценная диета, соответствующая возрасту, систематическое занятие физкультурой, закаливание и т. д.). Именно такой подход позволит достичь максимального профилактического эффекта и существенно снизить уровень заболеваемости детей ОРВИ.

