

Современные возможности иммунопрофилактики вирусных и бактериальных респираторных инфекций у детей

Профессор А.Л. Заплатников^{1,2}, к.м.н. А.А. Гирина³, д.м.н. Е.И. Бурцева⁴,
к.м.н. В.И. Свинцицкая¹, С.А. Казакова⁵, И.В. Леписева⁶, Н.В. Короид², Е.Л. Феодоритова⁴

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

² ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, Москва

³ БУ ВО ХМАО — Югры ХМГМА, Ханты-Мансийск

⁴ Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва

⁵ МБУЗ ДГБ, Шахты

⁶ ГБУЗ ДРБ, Петрозаводск

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ заболеваемости детей острыми респираторными инфекциями в России за период 2013–2017 гг. Представлены современные возможности эффективной и безопасной иммунопрофилактики вирусных и бактериальных респираторных инфекций у детей. Особое внимание обращено на особенности иммунопрофилактики острых и рекуррентных респираторных инфекций у детей из группы риска. В настоящее время для снижения у детей заболеваемости вирусными и бактериальными инфекциями имеются эффективные и безопасные иммунопрофилактические средства — вакцины против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекции типа В, моноклональные гуманизированные антитела для пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса (для детей высокого риска), а также средства неспецифической иммунопрофилактики. Представлены клинические и экспериментальные данные по изучению безопасности, иммунологической и лечебно-профилактической эффективности препарата Рибомунил®. Отмечено, что у детей рибосомальная иммунопрофилактика приводит к снижению заболеваемости респираторными инфекциями и уменьшению частоты использования антибиотиков ($p < 0,05$). Установлено, что у детей из группы риска максимальный эффект достигается при сочетании вакцинации с рибосомальной иммунотерапией ($p < 0,05$).

Ключевые слова: бактериальные иммуномодуляторы, вакцинация, иммунопрофилактика, рибосомальная иммунопрофилактика, острые респираторные инфекции, Рибомунил®.

Для цитирования: Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. и др. Современные возможности иммунопрофилактики вирусных и бактериальных респираторных инфекций у детей // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(II). С. 93–98.

ABSTRACT

Modern possibilities of immunoprophylaxis of viral and bacterial respiratory infections in children

Zaplatnikov A.L.^{1,2}, Girina A.A.³, Burtseva E.I.⁴, Svintsitskaya V.I.¹, Kazakova S.A.⁵, Lepiseva I.V.⁶, Koroid N.V.², Feodoritova E.L.⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyayeva, Moscow

³ Khanty-Mansiysk State Medical Academy

⁴ D.I. Ivanovsky Institute of Virology FSBI «N.F. Gamaleya NRCM», Moscow

⁵ Children's City Clinical Hospital, Shakhty

⁶ Children's Republican Hospital, Petrozavodsk

The analysis of the incidence rate of acute respiratory infections among children in Russia for the period 2013–2017 was carried out. Modern possibilities of the effective and safe immunoprophylaxis of viral and bacterial respiratory infections in children are presented. Particular attention is paid to the features of immunoprophylaxis of acute and recurrent respiratory infections in children from the risk group. Currently, to reduce the incidence of viral and bacterial infections in children, there are effective and safe immunoprophylactic drugs — influenza vaccine, pneumococcal and Hib vaccine, humanized monoclonal antibodies for passive immunization against RS-virus (for high-risk infants), as well as non-specific immunoprophylaxis. Clinical and experimental data on the safety, immunological and therapeutic-prophylactic efficacy of Ribomunyl® are presented. It was noted, that in children, the ribosomal immunoprophylaxis leads to a decrease in the incidence rate of respiratory infections and a decrease in the frequency of using antibiotics ($p < 0.05$). It was found, that in children from the risk group, the maximum effect is achieved by using a combination of vaccination and ribosomal immunotherapy ($p < 0.05$).

Key words: bacterial immunomodulators, vaccination, immunoprophylaxis, ribosomal immunoprophylaxis, acute respiratory infections, Ribomunyl®.

For citation: Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I. et al. Modern possibilities of immunoprophylaxis of viral and bacterial respiratory infections in children // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(II). P. 93–98.

В структуре общей заболеваемости населения России острые респираторные инфекции (ОРИ) по-прежнему занимают ведущее место [1]. Наиболее часто ОРИ встречаются у детей, детская заболеваемость превышает заболеваемость взрослых в среднем в 3,5–4 раза. За последнее десятилетие установилась четкая тенденция к повышению респираторной заболеваемости у детей. Так, если в 2004 г. был зарегистрирован 66 471 случай острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа на 100 тыс. детского населения, в 2005 г. — 71 115, в 2006 г. — 73 677, то в 2016 г. — 88 681 [1, 2]. Таким образом, после пандемии гриппа в 2009–2010 гг. отмечается стабильно высокий уровень заболеваемости детей ОРИ, показатели которой составляют от 85 тыс. до 91 тыс. случаев на 100 тыс. детского населения в год (рис. 1). При этом особую тревогу вызывает высокая заболеваемость ОРИ у детей первых лет жизни, посещающих дошкольные организованные коллективы. Установлено, что именно у детей раннего возраста наиболее часто встречаются тяжелые формы заболевания и имеется высокий риск развития серьезных осложнений [3]. Высокий уровень детской заболеваемости ОРИ является серьезной проблемой не только для здравоохранения, но и для экономики страны в целом [3–6]. В связи с этим разработка эффективных и безопасных методов иммунопрофилактики инфекций органов дыхания является одним из приоритетных направлений современной медицины.

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА

Хорошо известно, что наиболее частые возбудители ОРИ — респираторные вирусы [3, 4]. Однако в настоящее время специфическая иммунопрофилактика ОРИ вирусной этиологии ограничена из-за того, что разработаны лишь вакцины против гриппа и препарат для пассивной иммунизации респираторно-синцитиального вируса (РСВ) — паливизумаб, содержащий гуманизированные моноклональные антитела IgG к белку F [7]. Следует особо подчеркнуть, что накоплены убедительные данные, свидетельствующие о высокой профилактической эффективности и безопасности вакцинации против гриппа у детей и взрослых и иммунизации против РСВ-инфекции у педиатрических пациентов групп высокого риска (недоношенные дети, дети первых 2-х лет жизни с бронхолегочной дисплазией или с тяжелыми врожденными пороками сердца). Из-за высокой антигенной изменчивости вирусов гриппа ежегодно обновляется штаммовый состав гриппозных вакцин. Для этого регулярно проводится эпидемиологический надзор и вирусологический мониторинг гриппозной ин-

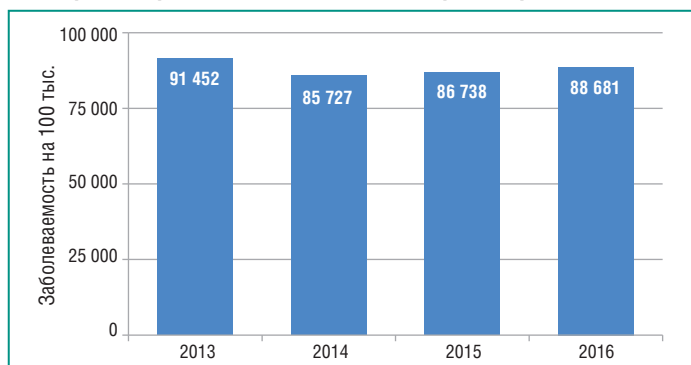


Рис. 1. Заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 0 до 14 лет [1]

фекции, чтобы вовремя расшифровать этиологию гриппа для прогнозирования потенциальной активности в следующем сезоне определенных штаммов возбудителя [8].

Отдельно необходимо обсудить потенциальную возможность существенного снижения у детей частоты респираторных инфекций пневмококковой и гемофильной инфекции типа В (ХИБ-инфекции). При этом следует признать большим научным достижением медицинской науки последних десятилетий разработку безопасных и эффективных конъюгированных пневмококковых и ХИБ-вакцин. Включение этих вакцин в Национальный календарь прививок России и их широкое внедрение в повседневную педиатрическую практику позволят значительно снизить частоту таких инфекционно-воспалительных заболеваний бактериальной этиологии, как пневмония, острый средний отит и синуситы [9]. Так, массовое применение конъюгированной пневмококковой вакцины у детей в возрасте от 2-х месяцев до 2-х лет после ее включения в Национальный календарь США в 2000 г. позволило существенно снизить заболеваемость инвазивными пневмококковыми инфекциями. Отмечено, что через 5 лет после начала программы вакцинации частота инвазивных форм инфекции *Streptococcus pneumoniae* у детей дошкольного возраста достоверно уменьшилась в целом на 78%, а заболеваемость пневмококковой инфекцией, вызванной серотипами *S. pneumoniae*, входящими в состав вакцины, — на 99% [10]. Аналогичные результаты получены и отечественными учеными. Так, результаты исследования, проведенного С. М. Харит и соавт. (2014), показали, что иммунизация детей конъюгированной пневмококковой вакциной приводит к существенному снижению заболеваемости пневмонией и острым средним отитом [11].

Особый интерес вызывают вопросы неспецифической иммунопрофилактики респираторных инфекций. При этом среди всех иммуномодуляторов наиболее высокий уровень доказательности имеют препараты бактериального происхождения [12–15]. Бактериальные иммуномодуляторы представлены двумя классами, к которым относятся бактериолизаты и рибосомальный препарат Рибомунил® [7].

Рибомунил® содержит отдельные компоненты бактерий — рибосомальные фракции и фрагменты клеточной стенки (протеогликаны, мембранный протеин А), в то время как другие бактериальные иммуномодуляторы содержат неселективные продукты микробного лизиса. Теоретическим обоснованием для создания препарата Рибомунил® стали экспериментальные данные о том, что иммуногенность рибосомальных фракций в 1000 раз выше, чем иммуногенность живых бактерий [16]. При этом доказана идентичность антигенов (АГ), представленных на рибосомах и расположенных на клеточной стенке бактерий [17].

Выбор возбудителей, рибосомы которых включены в Рибомунил®, был определен их ролью в развитии наиболее частых бактериальных инфекций респираторного тракта. Поэтому препарат содержит рибосомы пневмококка (*S. pneumoniae*), пиогенного стрептококка (*S. pyogenes*), гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*) и клебсиеллы пневмония (*Klebsiella pneumoniae*). В качестве адъюванта в препарате используются мембранные фракции клеточной стенки неинкапсулированных штаммов *K. pneumoniae*. Установлено, что в составе фрагментов клеточной стенки, помимо протеогликанов, имеется мембранный протеин А (МПА). При этом отмечено, что МПА, как и протеогликаны,

обладает свойствами «молекул универсальной патогенности» и также распознается толл-подобным рецептором 2 (Toll-like receptor 2 — TLR-2) [18].

Благодаря уникальному составу Рибомунил® характеризуется выраженной комбинированной иммуномодулирующей активностью, позитивно влияет не только на систему врожденного иммунитета, но и обладает вакциноподобным эффектом [19–35]. Установлено, что мембранные фракции клеточной стенки *K. pneumoniae*, входящие в состав препарата, индуцируют повышение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов (потенцируя их спонтанную миграцию и хемотаксис, экспрессию рецепторов адгезии и фагоцитоз в целом), тканевых макрофагов, дендритных клеток, а также натуральных киллеров (усиливая их цитотоксичность и миграционную способность). Следует отметить обзор F. Pregliasco et al. (2009), в котором подробно представлены результаты основных исследований по изучению влияния препарата Рибомунил® на врожденный иммунитет. Авторы сделали вывод о положительном влиянии препарата на состояние первой линии иммунной защиты [17].

Особый интерес исследователей в последние годы привлекают иммунологические эффекты МПА, входящего в состав мембранных фракций препарата Рибомунил® [18–22]. Оказалось, что МПА, являясь «молекулой универсальной патогенности», распознается TLR-2, и это приводит не только к активации нейтрофилов, тканевых макрофагов и дендритных клеток, но и инициирует гуморальные реакции врожденного иммунитета. В результате усиливается продукция интерферона-гамма и других цитокинов, дефензинов, а также растворимых патоген-распознающих рецепторов, в т. ч. таких, как пентраксин-3. Учитывая, что пентраксин-3 запускает через C1q систему компонента и потенцирует процессы опсонизации, авторы делают вывод, что МПА, входящий в состав Рибомунила, дополнительно способствует повышению резистентности организма к различным патогенам. Также установлено, что МПА индуцирует экспрессию молекул адгезии ICAM-1 и активирует внутриклеточный сигнальный путь. Так, в эксперименте было показано, что МПА клеточной стенки *K. pneumoniae* активирует универсальный фактор транскрипции (ядерный фактор каппа-би — NF- κ B), контролирующей экспрессию генов иммунного ответа [18]. Кроме этого, МПА стимулирует адгезивную способность лейкоцитов за счет усиления экспрессии на их поверхности интегринов (молекул CD11 и CD103) [18–22].

Для понимания механизма действия препарата Рибомунил® могут быть полезны недавно полученные данные о позитивном воздействии мембранных фракций на дендритные клетки (ДК) [22, 23]. Было установлено, что под действием рибосомальной терапии стимулируются процессы созревания ДК. В пользу этого свидетельствует усиление экспрессии на ДК молекул CD83, CD86 и антигенов главного комплекса гистосовместимости [22]. Учитывая, что ДК — это связующий узел между врожденным и приобретенным иммунитетом, высказывается мнение, что созревание ДК на фоне рибосомальной терапии является одним из основных звеньев фармакодинамики препарата. Принимая во внимание, что ДК осуществляют презентацию АГ, предполагается, что их созревание и повышение функциональной активности под действием Рибомунила позитивно влияет на взаимодействие ДК с лимфоцитами, в ходе которого передается информация об АГ и инициируются механизмы адаптивного иммунного ответа [22]. Отмечено также, что взаимодействие Рибомунила с ДК сопровождается синтезом цитокинов, регулирующих адекватную дифференцировку Т- и В-лимфоцитов [23].

Очень интересные данные были получены группой исследователей под руководством E. Cahot (2000), которые в эксперименте *in vitro* доказали, что слизистая кишечника взаимодействует с Рибомунилом так же, как и с неповрежденными бактериями [24]. Показано, что при добавлении рибосомально-протеогликанового комплекса к эпителиоцитам кишечника, культивируемым вместе с лимфоцитами пейеровых бляшек, препарат захватывается М-клетками. При этом установлено накопление препарата у базолатеральной мембраны М-клеток. Известно, что базолатеральная мембрана М-клеток соприкасается с лимфоцитами и ДК, благодаря чему создаются условия для межклеточного взаимодействия. При этом ДК осуществляют АГ-презентацию и премирование лимфоцитов, рецепторы которых комплементарны АГ [25]. Полученные результаты позволили высказать предположение, что лимфоциты, премированные Рибомунилом в кишечнике, в соответствии с общепризнанной концепцией MALT-системы в дальнейшем распространяются в другие локусы лимфоидной ткани и формируют там клетки иммунной памяти. В-лимфоциты при повторном контакте с АГ трансформируются в плазматические клетки,

РИБОМУНИЛ

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



**РИБОСОМАЛЬНАЯ
ВАКЦИНА
+
ИММУНОМОДУЛЯТОР**

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



Pierre Fabre

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

которые синтезируют антитела (АТ). Благодаря этому формируется эффективная иммунная защита слизистых [26].

При анализе результатов исследования E. Cahot (2000) становится понятен механизм вакциноподобного действия Рибомунила: он способствует повышению активности врожденного иммунитета и развитию иммунопротекции слизистой респираторного тракта против пневмококка, пиогенного стрептококка, гемофильной палочки и клебсиеллы пневмония, АГ которых в составе рибосомальных фракций входят в состав препарата [24]. Так, в эксперименте было показано, что благодаря рибосомальной терапии в слюне увеличивается концентрация s-IgA, ингибирующего адгезивные свойства *S. pneumoniae* [27]. M. N. Kolopp-Sarda et al. (1997) отметили достоверное увеличение слюварных концентраций штамм-специфичных s-IgA к *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae* на фоне приема препарата Рибомунил® [29]. В серии клинико-иммунологических работ было доказано, что рибосомальная иммунизация сопровождается увеличением в тонзиллярной ткани плазмочитов, продуцирующих АТ против *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae* ($p < 0,001$) [29–31]. При этом в сравнительном исследовании, проведенном под руководством М. С. Вене (1997), установлено, что Рибомунил® обладает наиболее высокой иммуногенностью [30]. Так, рибосомальная терапия у детей с хроническим тонзиллитом, в отличие от бактериолизата и плацебо, приводила к достоверному увеличению в небных миндалинах клеток-продуцентов АТ к пневмококку, пиогенному стрептококку, гемофильной палочке и клебсиелле пневмония. Одновременное определение штамм-специфичных IgM и IgG к *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae* в сыворотке крови свидетельствовало о незначительном повышении титров, что говорит о формировании преимущественно мукозального иммунитета [31].

Представляют интерес и результаты исследования S. Herberhold [32]. При изучении особенностей взаимодействия различных компонентов препарата Рибомунил® с рецепторами, распознающими «молекулы универсальной патогенности», оказалось, что рибосомальные фракции, входящие в состав препарата, активируют TLR-7 (рецептор, распознающий РНК-содержащие вирусы) и TLR-8 (один из компонентов, обеспечивающих адекватное функционирование врожденного иммунитета). Ранее было установлено, что агонисты TLR-7 и TLR-8 обеспечивают адекватную защиту против вирусов. В связи с этим авторы высказывают предположение, что активация указанных рецепторов может существенно дополнять ранее известные механизмы противовирусной активности препарата Рибомунил® [32].

Результаты экспериментальных работ убеждают в высокой иммуномодулирующей активности препарата Рибомунил®. Препарат оказывает комбинированное действие, позитивно влияя на механизмы как врожденного, так и адаптивного иммунитета, что и определяет его высокую клинико-профилактическую эффективность. Высокий профиль безопасности, хорошая переносимость и терапевтическая эффективность препарата подтверждены в серии контролируемых клинических исследований у детей с рекуррентными респираторными инфекциями (РПИ) и хроническими заболеваниями органов дыхания [33–42].

В конце 80-х — начале 90-х годов XX столетия были проведены первые рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности рибосомальной терапии

у детей как с острыми, так и с рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов. В 1990 г. в рамках клинико-эпидемиологического исследования А. М. Perruchet и J. M. Vautel изучили особенности течения РПИ у 1989 детей, имевших хотя бы один эпизод среднего экссудативного отита [33]. Результаты показали, что у 47% детей выявлялось снижение слуха более чем на 30 децибел. На фоне проводимого 6-месячного курса лечения Рибомунилом число эпизодов ОРВИ и использование антибактериальных средств уменьшилось на 50,9%, а суммарное количество пропусков посещения детских коллективов сократилось на 69,9%. В то же время у 74% детей с исходно сниженным слухом отмечалась тенденция к нормализации показателей аудиограммы [33].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании E. N. Garabedian et al. (1990) также подтвердилась терапевтическая эффективность рибосомальной иммунотерапии у детей с рецидивирующим средним отитом. Позднее, в рамках исследования, в котором принимали участие 156 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, на фоне применения Рибомунила отмечено двукратное сокращение обострений заболевания и достоверное уменьшение в потребности антимикробной терапии [34]. Аналогичные данные получены в последующем R. Mora et al. [35], а также A. Flocchi et al. [36].

Изучению лечебно-профилактической эффективности Рибомунила у детей для предупреждения ОРВИ и РПИ были посвящены работы E. Baraldi et al. (1991), A. Biolchini et al. (1991) и G. Huls et al. (1991) [37–39]. При этом было установлено, что рибосомальная терапия в течение 3-х месяцев весьма эффективно снижает частоту ОРВИ ($p < 0,001$) [37]. A. Biolchini et al. (1991) отметили, что среди детей, принимавших Рибомунил®, не только снизилась заболеваемость ОРВИ (в 3,9 раза, $p < 0,02$), но и уменьшилась частота приема антибиотиков. Особое внимание было обращено на положительную иммунологическую динамику — повышение уровней s-IgA, а также сывороточного IgA и IgG [38]. Аналогичные результаты получены G. Huls et al. при исследовании клинической эффективности 6-месячного курса рибосомальной терапии у 492 детей с РПИ [39].

Проведенный нами 3-летний клинико-эпидемиологический мониторинг состояния здоровья детей с РПИ (возраст от 3-х до 6 лет), получавших 3-месячный курс лечения Рибомунилом, показал быстрое развитие профилактического эффекта и сохранение положительной динамики на протяжении полутора лет [40]. Во время первого года наблюдения заболеваемость и средняя продолжительность ОРВИ снизились на 45,3% ($p < 0,05$) и на 38,6% ($p < 0,05$) соответственно. Одновременно отмечено сокращение использования антибиотиков на 42,7% ($p > 0,05$) и более легкое течение ОРВИ у 63% детей ($p < 0,05$). Коэффициент эпидемиологической эффективности Рибомунила в первый год мониторинга составил 43,3%, индекс эпидемиологической эффективности — 1,8 ($p < 0,05$). Указанные тенденции сохранялись и во второй год наблюдения, однако к концу второго года различия в значениях анализируемых показателей становились менее значимыми. Кроме этого, у детей из основной группы достоверно реже отмечали осложненное течение ОРВИ, а средняя частота назначения антибиотиков на одного ребенка не превышала $0,57 \pm 0,16$ курса антибиотиков в год при $1,44 \pm 0,29$ курса в контрольной группе ($p < 0,05$). В целом у детей с РПИ, в комплексной терапии которых использовался Рибомунил®, темпы оздоровления опережали аналогичные показатели группы сравнения на 1–1,5 года, что является доказатель-

ством не только клинического улучшения, но и положительного социально-экономического эффекта [40].

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном A. Flocchi et al. (2012), продемонстрирована превентивная эффективность 6-месячного курса рибосомальной иммунизации, снизившей риск развития РРИ среди детей, посещающих детский сад (средний возраст — $3,8 \pm 1,1$ года) [41]. При этом на фоне приема Рибомунила количество детей, ни разу не болевших ОРВИ во время мониторинга, было в 4,6 раза выше, чем в группе контроля ($p=0,028$). Также отмечено достоверное снижение средней продолжительности ОРВИ как на фоне приема Рибомунила ($3,7 \pm 2,1$ дня и $4,5 \pm 1,9$ дня в группе плацебо, $p=0,040$), так и в рамках последующего мониторинга продолжительностью 12 мес. ($3,6 \pm 2,0$ дня и $4,7 \pm 2,5$ дня соответственно, $p = 0,015$) [42].

Особый интерес представляют результаты метаанализа 11 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований по изучению эффективности препарата Рибомунил® при рекуррентных инфекциях верхних дыхательных путей у детей [14]. В.E Del-Rio-Navarro et al. (2011) выполнили метаанализ исследований эффективности Рибомунила у 1067 детей (из них 539 детей получали Рибомунил®, а 528 — плацебо). Отмечено, что у детей, получавших рибосомальную иммунизацию, имело место достоверное снижение респираторной заболеваемости на 43,5% ($33,7-53,2\%$, ДИ=95%) (табл. 1).

Весьма перспективно применение препарата Рибомунил® для первичной профилактики рекуррентных инфекций. Так, исследование Н.А. Коровиной и соавт. (2007) продемонстрировало, что превентивное включение рибосомальной иммунопрофилактики в комплекс мероприятий по подготовке детей раннего возраста к началу посещения детских дошкольных учреждений (ДДУ) достоверно предупреждает развитие РРИ не только в период их социальной адаптации, но и в последующем [42].

Следует особо отметить, что одним из перспективных направлений рибосомальной иммунокоррекции является использование препарата Рибомунил® при бронхиальной астме. В основе клинической эффективности препарата лежит не только предупреждение ОРВИ, нередко выступающих в качестве триггеров обострения, но и нормализация Th1/Th2-дисбаланса. Исследования *in vitro* показали, что Рибомунил® стимулирует синтез ИЛ-12 и гамма-интерферона и в то же время тормозит образование ИЛ-10. Это создает предпосылки для индукции иммунного ответа Th1-типа, что сопровождается угнетением продукции ИЛ-4, уменьшением синтеза IgE и снижением хемотаксиса эозинофилов [23, 43]. Уменьшение обострений бронхиальной астмы на фоне приема Рибомунила было отмечено задолго до расшифровки Th1/Th2-дисбаланса в генезе аллергических заболеваний. В рамках эпидемиологического исследования J.L. Menardo и A.M. Perruchet (1990) отметили, что среди 2021 ребенка, страдающего бронхиальной астмой, 6-месячный курс терапии препаратом Рибомунил® не только сокращало заболеваемость респираторными инфекциями, но и уменьшало частоту эпизодов бронхообструкции более чем на 50%, а также потребность в бронходилататорах и кортикостероидах [44].

Проведенные в России исследования также показали клинико-иммунологическую эффективность препарата Рибомунил® у детей с бронхиальной астмой [45–48]. Так, Л.С. Намазова и соавт. (2000) отметили, что Рибомунил® у детей с бронхиальной астмой в 93,3% случаев благоприятно влиял на течение заболевания и иммунологические показатели [45].

Особо следует отметить результаты контролируемого исследования, проведенного с участием 56 детей с нетяжелой персистирующей атопической бронхиальной астмой, триггерами обострения которой являлись ОРВИ. При этом было показано, что комбинированная иммунопрофилактика респираторных инфекций (прививка против гриппа и 6-месячный курс Рибомунила) позволяет достичь положительного

Таблица 1. Результаты метаанализа 11 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований по изучению эффективности препарата Рибомунил® при рекуррентных инфекциях верхних дыхательных путей у детей [2]

Исследование	Рибомунил			Плацебо			Удельный вес	Средняя разница, 95% ДИ	Средняя разница, 95% ДИ
	сред.	ст. откл.	итого	сред.	ст. откл.	итого			
Garabedian 1990	48,67	58	75	100	110,67	69	7,0%	-51,33 [-80,56, -22,10]	
Hauguenauer 1987	66,12	42,86	45	100	87,76	42	7,0%	-33,88 [-63,23, -4,53]	
Huls 1995	68	56,4	78	100	70,8	78	10,5%	-32,00 [-52,09, -11,91]	
Lacomme 1985	75,09	78,07	47	100	68,77	40	6,5%	-24,91 [-55,77, 5,95]	
RB10 1994	85,61	90,91	153	100	106,06	161	9,7%	-14,39 [-36,21, 7,43]	
RB17 1988	32,17	23,06	15	100	54,96	15	6,7%	-67,83 [-97,99, -37,67]	
RB21 1988	56,84	63,16	45	100	52,63	42	8,7%	-43,16 [-67,53, -18,79]	
RB22 1990	48,39	16,13	20	100	22,58	20	14,6%	-51,61 [-63,77, -39,45]	
RB24 1990	39,13	54,35	16	100	86,96	17	3,3%	-60,87 [-110,04, -11,70]	
RB25 1990	40,31	6,15	13	100	18,46	12	15,2%	-59,69 [-70,66, -48,72]	
Vautel 1993	60,97	38,67	32	100	39,75	32	10,9%	-39,03 [-58,24, -19,82]	
Итого (95% ДИ)			539			528	100,0%	-43,47 [-53,22, -33,72]	

Неоднородность: Тау²= 131,20; Chi²= 22,14, df = 10 (P = 0,01); I²= 55%.
Тест на общий эффект: Z= 8,74 (P < 0,00001)

клинико-иммунологического эффекта [48]. Иммунизация пациентов против гриппа в сочетании с Рибомунилом характеризовалась формированием напряженного иммунитета к вакцинным штаммам вируса гриппа. На фоне рибосомальной иммунизации у детей с исходной гиперпродукцией ИЛ-4 отмечены ее нормализация и позитивное изменение соотношения ИЛ-4/гамма-интерферон. Положительная иммунологическая динамика сопровождалась клинической эффективностью ($p < 0,05$). Так, у детей, привитых против гриппа и получавших лечение препаратом Рибомунил[®], не только снижались заболеваемость и продолжительность эпизодов ОРВИ, но и сокращалась частота обострений бронхиальной астмы. При этом в 68,4% случаев контроль бронхиальной астмы был достигнут на более низкой ступени базисной терапии ($p < 0,05$) [48].

Актуальным вопросом современной педиатрии является разработка безопасных способов повышения эффективности вакцинации у детей из групп риска. Активно изучается возможность проведения календарных прививок на фоне рибосомальной иммунизации [48–51]. В. Ф. Учайкин и соавт. (2000), Н. А. Коровина и соавт. (2000), Е. Г. Бочуева и соавт. (2016) показали достоверное повышение профилактической эффективности вакцинации против гриппа у детей из групп риска, в т. ч. с РРВИ и аллергическими заболеваниями, при проведении прививок на фоне или после курсового применения Рибомунила. Особое внимание авторы обращают на хорошую переносимость и безопасность комбинированной иммунизации при строгом соблюдении официальных рекомендаций по вакцинации и использованию препаратов [46, 50, 51]. Следует особо

обратить внимание, что все авторы отметили высокий уровень безопасности Рибомунила и его хорошую переносимость, что полностью согласуется с данными Европейского фармакологического надзора [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время для снижения у детей заболеваемости вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта имеются эффективные и безопасные иммунопрофилактические средства — вакцины против гриппа, пневмококковой и ХИБ-инфекции, моноклональные гуманизированные антитела для пассивной иммунизации против РСВ-инфекции (для детей высокого риска), а также средства неспецифической иммунопрофилактики. Среди последних наиболее эффективны и безопасны с позиций доказательной медицины препараты бактериального происхождения. При этом максимальный уровень профилактической эффективности отмечен при комбинированном применении вакцинации с рибосомальной иммунизацией.

Литература

1. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. / Росстат. М., 2017. 170 с. Электронный ресурс: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf [Zdravoohranenie v Rossii. 2017: Stat. sb. / Rosstat. M., 2017. 170 s. Jelektronnyj resurs: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf (in Russian)].
2. Распространение гриппа и ОРВИ в мире и РФ в эпидсезоне 2007–2008 гг. // Вакцинация. 2008. № 5. С. 3–5 [Rasprostranenie grippa i ORVI v mire i RF v jepidsezone 2007–2008 gg. // Vakcinacija. 2008. № 5. S.3–5 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям всех органов и систем у детей и подростков в разделе «Педиатрия».
Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!