

# РЕКУРРЕНТНЫЕ ИНФЕКЦИИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ И ИХ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.Н. Охотникова<sup>1</sup>, С.Н. Руденко<sup>1</sup>, Е.Н. Коломиец<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

<sup>2</sup>Представительство Евромедекс Франс

*Статья посвящена проблеме частой заболеваемости детей острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Показано, что в настоящее время имеются все возможности для эффективного предупреждения повторных ОРИ у детей. Данные многочисленных исследований доказывают профилактическую эффективность бактериальных иммуномодуляторов, подобранных с учетом особенностей рекуррентных ОРИ и возраста ребенка. Дана характеристика современным иммуноотропным препаратам. Подчеркивается, что иммунопрофилактика — это только одно из многочисленных звеньев в системе оздоровления детей с повторными ОРИ. Не меньшее значение имеют нормализация режима дня и отдыха, адекватное питание, рациональная терапия ОРИ и обострений хронических инфекций органов дыхания, лечение сопутствующих заболеваний, санация хронических очагов инфекции, закаливание, лечебная физкультура и занятия спортом, санаторное оздоровление. При этом все лечебно-профилактические мероприятия должны иметь комплексный характер, а их реализация — быть планомерной и последовательной.*

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, дети, профилактика, бактериальный иммуномодулятор.

## Введение

Респираторная инфекционная заболеваемость была и остается одной из наиболее актуальных проблем педиатрии в различных регионах мира [3,5,6,8]. Конец XX века ознаменовался значительным ростом инфекционной патологии, причиной которой послужили ухудшение экологической обстановки, широкое и бесконтрольное применение антибактериальных препаратов и непосредственно обусловленный этим высокий уровень устойчивости к ним микробов. Большую роль в повышении частоты респираторных инфекций, особенно у детей раннего возраста, играет интенсификация иммунопрофилактики детских инфекций и самостоятельная эволюция микроорганизмов в связи с чрезвычайно частым использованием антибиотиков, повлекшим изменение свойств самих возбудителей респираторных инфекций [12,23].

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей обычно протекают в легкой форме и проходят самостоятельно, но могут осложняться развитием отита, синусита и бронхолегочных инфекций с частой их повторяемостью и даже хронизацией процесса, что традиционно является поводом для назначения антибиотиков. Вместе с тем давно известно, что антибиотики неэффективны при вирусных и часто резистентны при бактериальных инфекциях. Более того, многие из них вызывают ряд серьезных побочных реакций — гепато-, нефро- и ототоксические эффекты, аллергические и дисбиотические проявления [23].

По данным ВОЗ, как в развивающихся, так и в экономически развитых странах, в первые 3 года жизни дети переносят в среднем по 6–8 острых респираторных инфекций (ОРИ) за год, а в городах — до 7–10. С учетом не только тяжелых, но и малосимптомных инфекций, до начала посещения школы общее число перенесенных ребенком ОРИ близко к 50. Дети, посещающие ясли и детские сады, в первые 1–2 года болеют особенно часто, но затем частота заболеваемости ОРИ у них снижается, а «домашние» дети за первые 7 лет жизни переносят на 10–15% меньше ОРИ, чем «организованные», но чаще болеют в первых классах школы [30]. Однако у части детей с более высокой заболеваемостью ОРИ их частота с

возрастом не уменьшается, а, следовательно, они остаются восприимчивы к инфекциям в течение более длительного периода времени [12,25]. Таким образом, критерии рецидивирования ОРИ по частоте эпизодов за год не являются универсальными.

В западных странах более 25% детей в свой первый год жизни и 18% детей в возрасте от 1 до 4 лет страдают повторными ОРИ [30]. ЛОР-инфекции, варьирующие от ринофарингита до острого среднего отита, — самая частая патология у детей от 6 месяцев до 6 лет. Их повторные эпизоды являются причиной не только высокой заболеваемости, но и частых пропусков детей в школе или их родителей на работе, что представляет серьезную экономическую проблему для общества [30]. В случае их повторения развивается хронизация очага инфекции, и возникают сложности их лечения [12].

На протяжении последних 25 лет наиболее часто обсуждаются различные аспекты патогенеза, особенностей течения и диагностики повторных ОРИ у детей, которых в отечественной педиатрической практике было принято называть часто болеющими (ЧБД) [1,2,17]. Концепция ЧБД сформировалась в СССР в 80-х годах прошлого столетия [1], согласно которой к ЧБД относят детей с частыми ОРИ вследствие **транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющих стойких органических нарушений в них**. Важно подчеркнуть, что, в соответствии с этой концепцией, частота ОРИ за один год зависит от возраста ребенка. Она выше у детей первых лет жизни (в первый год — 4 и более, от 1 года до 3 лет — 6 и более, в возрасте 4–5 лет — 5 и более и старше 5 лет — 4 и более). Это обусловлено особенностями иммунной функции и анатомо-функциональных характеристик органов дыхания и послужило основанием для разработки критериев включения детей в группу часто болеющих. К сожалению, на практике возрастные аспекты частоты ОРИ не всегда учитываются, и в группу ЧБД нередко включают всех детей, имеющих более 3 эпизодов ОРИ в течение 1 года, независимо от возраста и причин, вызвавших их высокую частоту.

Детские врачи стран Западной Европы в отношении часто болеющих респираторными инфекциями детей упо-

требляют термин «рецидивирующие респираторные инфекции» (РРИ) или «рекуррентные (возвратные, повторные) респираторные инфекции». Отечественные педиатры более склонны относить термин «рецидив» к хронической патологии, чем к повторным эпизодам острых заболеваний. Среди западноевропейских педиатров нет единого мнения об однозначном определении РРИ. Так, в случае среднего отита критерием рецидивирования является 3 эпизода ОРВИ в течение 6 месяцев или 4 эпизода за 12 месяцев [30]. В свою очередь, инфекционный ринит считается рецидивирующим при более 5 эпизодах в течение 12 месяцев, а фарингит или тонзиллит — при более 3 эпизодах за год. Предлагалось даже использование метода клинической оценки в баллах суммы таких параметров, как характер эпизода ОРВИ, его длительность, количество посещений врача, объем терапии и пропуски в посещениях пациентом детского учреждения [40]. Ребенок, набравший более 30 баллов за 6 месяцев (что соответствовало 5 легким эпизодам инфекций верхних дыхательных путей или 3 более тяжелым инфекциям нижних дыхательных путей и пропускам детского учреждения), считался часто болеющим (имеющим РРИ). Однако этот метод не нашел своего применения. Необходимо больше доказательных данных для четкого определения термина «рецидивирующий» [30].

С учетом вышеизложенного сама концепция ЧБД уже давно подвергается критике [3]. К сожалению, несмотря на хорошо известный факт о значительной гетерогенности больных этой группы, до сих пор сохраняется порочная практика все случаи частых респираторных инфекций в детском возрасте рассматривать только с позиций общности клинической симптоматики, без серьезного анализа всей совокупности индивидуальных клинико-анамнестических данных и поиска конкретных причин их повторяемости.

В настоящее время общепризнанным является постулат о том, что ЧБД — не нозологическая форма и не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, в которую включают детей с более высоким, чем у сверстников, уровнем заболеваемости ОРВИ. При этом в группу ЧБД следует относить только тех детей, у которых повторные ОРВИ возникают из-за временных и исправимых отклонений в механизмах защиты организма. Такой подход позволяет избежать диагностических ошибок в тех случаях, когда под «маской» ЧБД протекают такие патологические состояния, как аллергические заболевания органов дыхания (аллергический ринит, бронхиальная астма и др.), рецидивирующие и хронические заболевания носоглотки, пороки развития бронхолегочной системы и ЛОР-органов, первичные иммунодефициты, мукоцилиарная недостаточность, различные ферментопатии (дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина), гастроэзофагеальный рефлюкс, цитопении и др. [16,23].

Поскольку здоровье — это не отсутствие болезней, а способность переносить их без стойких последствий, важно, чтобы дети не болели тяжелыми формами респираторных инфекций, переносили бы их редко и легко. Более частые ОРВИ у детей не связаны с первичным иммунодефицитом, для которого характерны тяжелые бактериальные инфекции. Высокая заболеваемость ОРВИ у детей может быть обусловлена несколькими факторами, прежде всего снижением барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей, что облегчает проникновение патогенов, чаще вирусов, в организм. Причина этого — воздействие загрязнителей воздуха (продуктов горения дров и газа), формальдегида из синтетических покрытий, промышлен-

ных окислов углерода и азота, а больше всего — табачного дыма, способствующих учащению ОРВИ. К сожалению, в настоящее время мало кто из родителей уделяет внимание закаливанию своих детей, а у незакаленного ребенка холод снижает защитную функцию слизистой оболочки носа. Затруднение носового дыхания за счет гиперплазии аденоидной ткани также создает благоприятные условия для развития ОРВИ. При дыхании через рот воздух увлажняется недостаточно, слизистая оболочка бронхов подсушивается и ее способность к очищению снижается. Увеличенные и часто воспаляющиеся аденоидная ткань и миндалины сами становятся источником инфекции [22].

Все это продолжает вызывать серьезную тревогу у различных детских врачей. Частые ОРВИ во многих случаях снижают качество жизни ребенка и его семьи, вызывая беспокойство родителей за его здоровье, обуславливают пропуски в посещениях детского коллектива и временную нетрудоспособность родителей, что составляет социально-экономический аспект проблемы повторных ОРВИ.

В последние десятилетия особое внимание ученых привлечено к изучению этиологии ОРВИ, их патогенеза, особенностей иммунитета у детей и вопросов их реабилитации. Хотя этиологию ОРВИ нередко установить не удается, их основной причиной в настоящее время являются вирусы. К наиболее часто выявляемым возбудителям относятся респираторно-синцициальный вирус, аденовирус, вирусы парагриппа, гриппа и новые недавно открытые вирусы — метапневмовирус, коронавирусы, бокавирус, полиомавирус, а также бактерии — *Streptococcus (Str.) pneumoniae*, *Haemophilus (H.) influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella (K.) pneumoniae* и *Str. pyogenes* [31,42].

С точки зрения механизмов иммунных нарушений при повторных ОРВИ, наибольший интерес вызывают особенности иммунного ответа детей первых лет жизни и нарушения цитокинового профиля в регуляции равновесия между Т-хелперами 1-го (Th1-) и 2-го (Th2-) типов лимфоцитов. Обсуждается физиологическая целесообразность повышенной восприимчивости детей первых лет жизни к респираторным возбудителям и адекватность иммунного ответа при этом, дискутируется роль герпесвирусов и других инфекций в формировании частой респираторной заболеваемости [7,9,14,19].

Известно, что одним из главных механизмов межклеточного взаимодействия иммунных клеток является продукция ими цитокинов, способных направлять иммунные реакции по тому или иному пути. В дальнейшем было подтверждено, что Th1/Th2-баланс играет важную роль в регуляции иммунного ответа [24]. Th1-клетки в основном специализируются на продукции гамма-интерферона ( $\gamma$ -ИФН), интерлейкина-12 (ИЛ-12), ИЛ-2 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), а Th2-клетки продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13 [46]. Th1-лимфоциты потенцируют развитие клеточного иммунного ответа, направленного против внутриклеточных патогенов (вирусов и др.) и онкогенно трансформированных клеток посредством запуска цитотоксических реакций, а также стимулируют продукцию IgM- и IgG-антител В-лимфоцитами. Th2-клетки усиливают развитие гуморального иммунного ответа против внеклеточных патогенов (в т.ч. бактерий) и многоклеточных паразитов [22].

Таким образом, определяющим механизмом иммунного ответа, способного удалить тот или иной антиген, является дифференцировка Th0-клеток. Стимуляция Th0-клеток высокими и низкими дозами антигена приводит к их дифференцировке в Th1-клетки, а средними дозами —

к дифференцировке в Th2-лимфоциты. Крайне важными являются также и взаимодействие с антиген-представляющими клетками и костимуляторные сигналы. Так, при контакте CD28 Т-клетки с CD80 (B7-1) В-лимфоцита преимущественно реализуется Th1-тип иммунного ответа, а при контакте CD28 Т-клетки и CD86 (B7-2) дендритной клетки или макрофага — Th2-тип. Безусловно, важную роль играет и микроокружение органов, в которых происходит дифференцировка Th-клеток. Так, микроокружение лимфоузлов способствует развитию Th1-типа иммунного ответа, а микроокружение слизистых оболочек — к развитию Th2-типа [24]. Однако, безусловно, центральную роль в регуляции Th1/Th2-баланса играет цитокиновый профиль. Так, ИЛ-12, продуцируемый антиген-презентирующими клетками после их активации липополисахаридами или вирусными нуклеиновыми кислотами, стимулирует образование Th1-клеток, повышает синтез  $\gamma$ -IFN, подавляющего образование Th2-клеток [24]. Кроме того, сам  $\gamma$ -IFN, синтезируемый на данной стадии, вероятно, естественными (натуральными) киллерами (NK-клетками), способен дифференцировать Th0 в Th1-клетки. При недостаточной продукции ИЛ-12 дифференцировка идет в сторону Th2-клеток, а продукт Th2-клеток — ИЛ-10, — в свою очередь, угнетает образование Th1-клеток. Следовательно, имеет место взаимный антагонизм Th1 и Th2. Дифференцировка в сторону Th2-пути происходит и под влиянием ИЛ-4, продуцируемого тучными клетками, и трансформирующего фактора роста бета (ТФР- $\beta$ ), вырабатываемого клетками микроокружения слизистых оболочек [30].

Иммунный ответ по Th2-типу типичен для аллергической (атопической) патологии. При индукции иммунного ответа аллергеном формируются клоны Th2-лимфоцитов, а туберкулином — клоны Th1-клеток [24]. В патогенезе аллергических болезней, в частности атопической бронхиальной астмы, основную роль играет ИЛ-4, переключающий синтез иммуноглобулинов на IgE, а также ИЛ-5, ответственный за привлечение в очаг воспаления (хемотаксис) эозинофилов, поддерживающих хроническое воспаление дыхательных путей [24].

У плода преобладает Th2-тип иммунного ответа, поэтому аллергическая сенсибилизация может иметь место уже в период внутриутробного развития. Дисбаланс между Th1- и Th2-продукцией, наблюдаемый в раннем детстве, может сохраняться длительно. Поэтому считается, что самые первые месяцы жизни имеют решающее значение в плане развития аллергии. У детей раннего возраста воздействие различных вредных факторов окружающей среды (различная концентрация аллергенов в городе и селе, социальный статус семьи и др.), способных изменить баланс цитокинов в направлении Th2-клеток, определяет беспрецедентный рост во всем мире аллергических заболеваний [24].

Для объяснения эпидемии аллергической патологии была предложена так называемая «гигиеническая гипотеза», получившая в последнее время широкое распространение [24]. Согласно этой гипотезе, современный образ жизни в больших мегаполисах создает условия для низкого уровня контактов с различными микробными антигенами, следствием чего является нарушение нормального баланса между симбионтной и патогенной микрофлорой. В то же время у лиц, проживающих в условиях меньшей урбанизации и чаще встречающихся с различными антигенами, формируется нормальный тип ответа на инфекционные агенты. В целом, согласно «гигиенической» гипотезе, редкие контакты с антигенами в детстве формируют Th2-

ответ, предрасполагающий к развитию атопии, а более частые контакты с антигенами — Th1-тип ответа, т.е. нормальный иммунный ответ на инфекционные агенты [24].

В настоящее время «гигиеническая» гипотеза является одним из основных объяснений роста частоты аллергических заболеваний. Как уже было упомянуто выше, ранний и частый контакт с различными микробными антигенами, в особенности с вирусами и липополисахаридами клеточной стенки бактерий, приводит к индукции синтеза ИЛ-12 и  $\gamma$ -ИФН дендритными и NK-клетками на уровне неспецифического иммунного ответа, что, в свою очередь, формирует Th1-тип реагирования. Возможно, что в реализации данного механизма важную роль играют распознающие TLR-рецепторы, расположенные как на поверхности, так и внутри клеток, посредством которых вирусы и бактерии способны активировать дендритные и NK-клетки [46].

Таким образом, согласно данной гипотезе, развитие Th2-ответа обусловлено недостаточной стимуляцией иммунных клеток компонентами микробов. Возможно, это связано с наследственно детерминированной низкой продукцией ИЛ-12 вследствие генетически обусловленного низкого уровня экспрессии рецептора CD14, комплекс которого с компонентами микробных мембран (липополисахаридов и др.) распознается антиген-презентирующими клетками и стимулирует продукцию ИЛ-12 [30]. Кроме того, недавно появилась гипотеза об альтернативном пути запуска Th2-ответа, опосредованного TLR или еще неизвестными Th2-активирующими рецепторами [46].

С позиций «гигиенической» гипотезы очень перспективным представляется использование микробных продуктов для профилактики и лечения аллергической патологии.

**Факторы риска развития у детей повторных ОРВИ.** В соответствии с критериями ВОЗ, основными факторами риска для частых ОРВИ являются: недостаточное питание, низкая масса тела ребенка при рождении, недостаточное грудное и искусственное вскармливание, загрязнение воздуха, низкий социально-экономический уровень семьи, иммунодефицит и не проведенные вакцинации детских инфекций, атопия и пассивное курение [12,30]. Российские педиатры [11,16,22] к факторам риска относят также эндогенные (морфо-функциональная незрелость в связи с генетическими и функциональными (лимфатическая конституция) особенностями ребенка, неблагоприятное антенатальное развитие (перинатальные нарушения), сопутствующая патология (болезни органов пищеварения, аллергия, вегетативная дисфункция) и экзогенные (стрессы, полипрагмазия, изменение свойств многих возбудителей, ранняя социализация ребенка - раннее поступление в детское дошкольное учреждение (что весьма спорно) факторы).

**Устранение воздействия факторов риска.** Поскольку повторные ОРВИ являются полиэтиологичными заболеваниями, эффективные мероприятия должны осуществляться на нескольких уровнях. Большое значение придается бытовым элиминационным мерам (частое мытье рук, устранение пассивного курения). Необходимо образование родителей и детей в отношении разумного участия в общественной жизни, что очень важно для детей. Риск реинфекции должен оцениваться с учетом наличия у ребенка условий (аденоидной гиперплазии, хронических очагов инфекции), способствующих развитию осложнений [12].

**Лечение.** В большинстве случаев при частых эпизодах ОРВИ назначаются повторные курсы антибиотиков, хотя они неэффективны в отношении вирусных инфекций [18]. Но и при бактериальных процессах повторные курсы антибиотикотерапии не полностью решают проблему, так

как не предотвращают развитие рецидивов и часто формируют антибиотикорезистентность к штаммам бактерий [26,43,49], что у детей является одним из настораживающих факторов.

В связи с многочисленностью причин и провоцирующих факторов для успешной борьбы с частыми ОРВИ у детей необходима комплексная реабилитация на всех этапах наблюдения ребенка (семья, организованный коллектив, поликлиника, санаторий) [17,23], которая включает:

- нормализацию режима дня;
- рациональное питание;
- коррекцию вегетативных нарушений;
- закаливание;
- массаж;
- лечебную физкультуру;
- фитотерапию, дезинтоксикационную терапию (при необходимости);
- санацию очагов хронической инфекции;
- лечение коморбидных (сопутствующих) заболеваний;
- борьбу с полипрагмазией;
- иммуотропную терапию.

Из всех научных изысканий, посвященных вопросам реабилитации детей с частыми ОРВИ, особое место занимают исследования, изучающие возможность их эффективной и безопасной иммунопрофилактики. При этом нет сомнений в том, что наиболее результативным методом иммунопрофилактики является вакцинация [17,15]. Однако, к сожалению, возможности активной специфической иммунизации против респираторных инфекций ограничены. Так, в настоящее время вакцинация возможна лишь против гриппа, пневмококковой и гемофильной (типа В) инфекций.

Учитывая ограниченный спектр вакцин против респираторных инфекций, для предупреждения этих заболеваний, особенно у детей с частыми ОРВИ, широко используются средства неспецифической иммунопрофилактики. Наиболее высок интерес педиатров и родителей к иммуномодуляторам. Это связано с тем, что имеющиеся особенности иммунитета у детей раннего и дошкольного возраста (3-й период — второй год жизни и 4-й период — с 3 по 5 год жизни — это критические периоды становления иммунитета) характеризуются сохранением первичного характера иммунного ответа (синтезом преимущественно IgM-содержащих специфических антител с коротким периодом жизни, не оставляющим стойкого иммунитета) на многие антигены и началом активного формирования структур местного иммунитета, например лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца [8,9,10,17,16,18]. При этом, несмотря на преимущественно первичный иммунный ответ, в В-лимфоцитах уже осуществляется переключение изотипа IgM на IgG. Однако синтез антител IgG2- и IgG4-изотипов еще запаздывает, чем объясняют повышенную чувствительность детей этого возраста к *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* и другим инкапсулированным возбудителям и склонность к повторным инфекциям. Среди причин повышенной заболеваемости детей раннего возраста также дискутируется роль превалирования хелперной направленности вектора иммунного ответа и преобладание активности Th1-лимфоцитов над Th2-клетками. При этом высказывается предположение о том, что переносимые в этот период ОРВИ в онтогенетическом отношении имеют физиологическое значение для созревания иммунитета (своеобразная «тренировка» иммунитета), так как способствуют нормализации соотношения Th1/Th2 и переориентации первичного иммунного ответа на вторичный. Учитывая то, что указанные процессы обусловлены эффектами определен-

ных цитокинов, продуцируемых в ответ на инфекцию, становятся понятными ожидания исследователей от использования различных иммуностимуляторов.

Среди **препаратов интерферона** выделяют природные (I поколения — интерферон человеческий лейкоцитарный, лейкоинтерферон) и рекомбинантные (II генерации — Виферон, Гриппферон). В последние годы природные препараты используются все реже, так как предпочтение из-за более высокой эффективности и безопасности имеют их рекомбинантные аналоги. К индукторам интерферона относятся такие синтетические соединения, как тилорон (Амиксин), производные фенилтиометилиндол-3-карбоновой (Арбидол) и акридонуксусной (Циклоферон) кислот. Кроме того, индуктором эндогенного интерферона является Анаферон, содержащий сверхмалые дозы аффинно-очищенных антител к  $\gamma$ -ИФН. При выборе конкретного препарата необходимо обращать внимание не только на его фармакологическую активность, но и на возрастные ограничения. Так, Анаферон разрешен к применению начиная с 6-месячного возраста, Арбидол можно назначать детям старше 2 лет, в то время как использование Циклоферона разрешено с 4 лет, а Амиксина — только с 8 лет [10].

**Растительные экстракты.** Чаще всего используются препараты эхинацеи — жидкий экстракт корней *Echinacea purpurea* [36]. Активный компонент препаратов эхинацеи неизвестен, поэтому их стандартизация пока проблематична, что объясняет противоречивые результаты исследований их эффективности. Хотя препараты эхинацеи часто назначают представители народной медицины [29], нет данных по их эффективности в профилактике РРИ [12]. Сообщалось об эффективности комбинации эхинацеи, прополиса и аскорбиновой кислоты в плане уменьшения частоты инфекций верхних дыхательных путей, длительности клинической симптоматики и сроков продолжительности болезни (в днях,  $p < 0,001$ ) у 430 детей с РРИ [12]. В то же время результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Институте здоровья детей Вашингтонского университета (США) у 407 детей с ОРВИ в возрасте 2–11 лет, показали отсутствие достоверных различий в эффективности эхинацеи в сравнении с плацебо, как по тяжести симптомов, так и по длительности эпизодов ОРВИ и лихорадки [47]. Кроме того, отмечено существенное ( $p = 0,008$ ) увеличение (в 2,6 раза) побочных реакций в виде сыпи на фоне приема эхинацеи в сравнении с плацебо, из чего сделан вывод об отсутствии эффекта и плохом профиле безопасности препаратов эхинацеи.

**Пидотимод** — синтетический препарат иммуностимулирующего действия. Механизм действия пидотимода заключается в частичном замещении или усилении функций тимуса, что индуцирует созревание Т-лимфоцитов и приобретение ими полной иммунокомпетентности. Его эффективность была оценена у 53 мальчиков и 48 девочек в возрасте 2–13 лет с РРИ в анамнезе. В рамках двойного слепого исследования эффективности орального применения пидотимода в течение 60-дневного периода и фазы наблюдения такой же длительности отмечено значительное уменьшение числа ОРВИ и повышение CD25+ Т-клеток у детей группы лечения по сравнению с детьми плацебо-группы [31]. Показаниями к назначению пидотимода являются стимуляция установленного снижения клеточного иммунитета на фоне инфекций дыхательных или мочевыводящих путей, что требует проведения иммунологического исследования перед его применением.

**Бактериальные экстракты** представляют собой лизаты бактерий или их поверхностных белков, поражающих

Эффективность наиболее часто применяемых бактериальных иммуномодуляторов [29]

Состав	Иммуностимулирующий эффект	Вакцинальный эффект
Бактериальные лизаты	+	+
Рибосомы + мембранные фракции	+++	+++

верхние и нижние дыхательные пути и/или мочеполовой тракт. При их применении у добровольцев наблюдалось повышение уровня  $\gamma$ -ИФН, IgA и ИЛ-2 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, а также повышение концентрации общего сывороточного IgG и снижение содержания IgE, что сопровождалось синтезом специфических антител к антигенам, входящим в состав лизата [24]. Однако эти исследования, в основном, оценивали эффект лизатов на частоту респираторных инфекций, но не на развитие и течение атопических заболеваний [39]. Существует несколько препаратов для профилактики РРИ верхних и нижних дыхательных путей. Препаратами первого поколения были бактериальные лизаты наиболее частых возбудителей РРИ в виде неселективных иммуногенных компонентов. Их вторая генерация содержала рибосомы цитоплазмы клеток и селективные протеогликаны бактериальных мембран, действующие как фактор созревания дендритных клеток [12].

**Бактериальные иммуностимуляторы (иммуномодуляторы)** как класс были разработаны в 1970-х гг. и постепенно внедрены в мир фармакопей в течение 1980-х гг. Препараты первого поколения — это высокоочищенные бактериальные лизаты из цельных бактерий (Бронхомунал, Бронховаксом, Имудон, ИРС-19). Более поздние продукты разработаны на основе бактериальных экстрактов, из которых отобраны те компоненты бактерий, которые имеют наибольшую иммуногенность, например мембранные протеогликаны (Ликопид, Биостим) или рибосомы (Рибомунил) [37]. Эти препараты, в зависимости от «точки приложения», обладают топическим (Имудон, ИРС-19) или сочетанным (Рибомунил, Бронховаксом, Ликопид и др.) действием. Учитывая то, что бактериальные лизаты и рибосомальные иммуномодуляторы не только активируют факторы неспецифической защиты (макрофаги, интерферон и др.), но и формируют специфический, преимущественно местный, иммунитет слизистых оболочек, их называют мукозальными вакцинами [14,15,16].

Бактериальные иммуномодуляторы не используют в лечении острых эпизодов респираторных инфекций или обострений хронических инфекционных заболеваний. Они не обладают противовирусным и антимикробным действием, а лишь обеспечивают иммунную защиту, благодаря которой снижается их частота и тяжесть, необходимость антибиотикотерапии и, соответственно, риск развития резистентности микробов к антибиотикам и побочных реакций на них [25].

**Производные липополисахаридов.** Молекула *monophosphoryl lipid A*, полученная из липополисахарида *Salmonella minnesota R595*, исследовалась в плане антиаллергической активности. В экспериментах на животных было показано, что *monophosphoryl lipid A* менее токсична, чем липополисахарид, а по адьювантным способностям сопоставима с ним [22]. Клинические исследования по изучению эффекта вакцины, содержащей пыльцевые аллергены и *monophosphoryl lipid A*, у больных поллинозом дали определенные положительные результаты [24].

**Бактериальные рибосомы, стимулированные мембранными фракциями (протеогликанами).** Наличие у бактериальных рибосом свойств вакцины было открыто более 50 лет назад. Бактериальные антигены образуются в

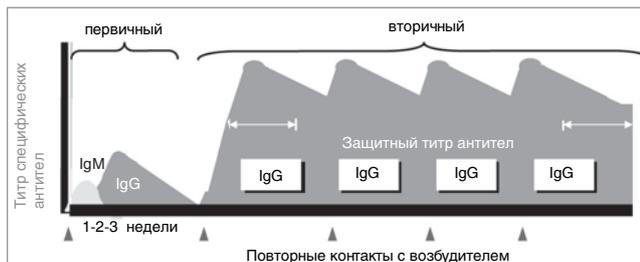
рибосомах. Антигены, синтезируемые в них, не только идентичны поверхностным антигенам, но и обладают выраженной иммуногенностью [11], причем рибосомальные фракции более иммуногенны, чем лизаты цельных бактерий. Так, введение 1 мкг фракций рибосом микобактерий туберкулеза вызывает такой же специфический иммунитет против вирулентных штаммов данного возбудителя, как и введение 1 мг противотуберкулезной аттенуированной живой вакцины [24,30].

Особое место среди препаратов данной группы занимает препарат Рибомунил® — единственный рибосомально-протеогликановый иммуностимулятор последнего поколения, зарегистрированный в настоящее время в 60 странах мира (включая европейские страны) для профилактики рецидивирующих ЛОР- и бронхолегочных инфекций у детей и взрослых [30], а в Украине — только для профилактики ЛОР-инфекций у детей. Сравнительная характеристика эффективности некоторых наиболее часто применяемых бактериальных иммуномодуляторов представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, только Рибомунил обладает выраженным, как иммуностимулирующим, так и вакцинальным действием, что убедительно подтверждено данными 19 плацебо-контролируемых клинических исследований.

**Механизм действия Рибомунилла.** Рибомунил («Piette Fabre Medicaments», Франция) активирует и врожденный, и приобретенный иммунитет, состоит из фракций рибосом бактерий, вызывающих частые ОРИ, — *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* ( $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А) и *H. influenzae* — вместе с мембранной фракцией *K. pneumoniae*, иммуногенные свойства которых давно подтверждены [24,30].

**Вакцинальный эффект** Рибомунилла обеспечивается высокоочищенными рибосомами 4 бактериальных штаммов, входящих в его состав, вызывающими синтез гуморальных и секреторных специфических антител против них [35]. Пероральный прием препарата вызывает появление клонов В-лимфоцитов, продуцирующих специфические антитела в периферической крови. Кроме того, появляются специфические секреторные s-IgA-антитела в миндалинах и слюне, определяющие стойкий местный иммунитет к данным возбудителям [11,35,48]. Секреторные IgA уменьшают прилипание внутриклеточного патогена *Str. pneumoniae* к слизистой ротоглотки, что значительно усиливает местную защиту. Следовательно, физиологическое (оральное) поступление Рибомунилла одновременно обеспечивает развитие и специфического системного, и местного иммунного ответа. Преимуществом Рибомунилла является также и то, что при естественном поступлении рибосомы, как и пищевые ингредиенты, контактируют с пейеровыми бляшками кишечника, что вызывает более полный иммунный ответ, в отличие от местно действующих иммуноотропных препаратов. Пейеровы бляшки расположены по всей длине кишечника, где содержится до 80% иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитов, вырабатывающих около 80% всех иммуноглобулинов организма человека). Кроме того, в кишечнике находятся специализированные М-клетки, которые распознают, захватывают антигены и передают с помощью цитокинов информацию о них дендритным клеткам. Пейеровы бляшки и М-клетки кишечника тем самым отвечают за выработку специфиче-



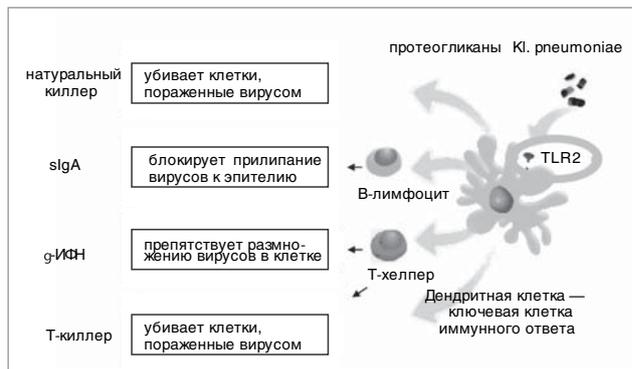
**Рис. 1.** Гуморальный иммунный ответ (продукция специфических антител) на Т-зависимые антигены (первичный и вторичный): иммунная защита против антигенов обеспечивается формированием клеток иммунной памяти и длительным сохранением протективных уровней специфических IgG-антител

ского иммунного ответа. Благодаря уникальному взаимодействию лимфоидных и эпителиальных клеток кишечника происходит продукция секреторных иммуноглобулинов (В-лимфоциты синтезируют J-цепь, а бокаловидные клетки — секреторный компонент). Именно секреторные иммуноглобулины являются первой линией защиты от всех микроорганизмов.

Применение Рибомунила по определенной схеме (первые 3 недели первого месяца), прилагаемой к инструкции к препарату, является первичной вакцинацией. Однако с течением времени уровень специфических антибактериальных антител снижается, и для обеспечения постоянного защитного их титра необходимо периодическое, но меньшее по продолжительности (первые 4 дня первой недели в течение последующих 2 или 5 месяцев), применение препарата, представляющее не что иное, как ревакцинальный (бустер) эффект (рис. 1). Аналогичный принцип используется и в иммунопрофилактике детских инфекций. 6-месячный курс приема Рибомунила более эффективен в сравнении с 3-месячным [28]. Применение курсовой 6-месячной иммунотерапии Рибомунилом можно повторять ежегодно — 1 раз в году. Оптимальным сезоном года для ее начала является конец лета — начало осени (август-сентябрь). Рибомунил, как и все другие иммуностимуляторы, с учетом его иммуностимулирующих свойств целесообразно использовать для лечения респираторных инфекций в остром периоде болезни и обострений хронических инфекций. В случае развития у ребенка ОРВИ на фоне применения Рибомунила целесообразно отсрочить следующий его прием на 2–3–4 недели, в зависимости от тяжести ОРВИ. При наслоении очередной вакцинации детских инфекций применение препарата откладывается на 1 неделю.

Есть веские основания назначать Рибомунил и при плановой подготовке детей к посещению детского коллектива для снижения частоты респираторной заболеваемости. Согласно рекомендациям российских педиатров [16], доказана эффективность применения 6-месячного курса Рибомунила с началом за 2–4 недели до планового поступления ребенка в детское дошкольное учреждение.

**Стимуляция неспецифического (врожденного) иммунитета, в том числе и противовирусного.** В качестве адьюванта в данной рибосомальной вакцине используются протеогликаны клеточной мембраны *K. pneumoniae*, обладающие выраженной способностью к активации фагоцитирующих и антиген-презентирующих клеток (дендритных клеток и макрофагов), NK-клеток и индукцией синтеза цитокинов (ИЛ-12, ИЛ-6, ИЛ-1,  $\gamma$ -ИФН, ФНО- $\alpha$ ) и противовирусного интерферона [11,27]. Кроме того, мембранные фракции *K. pneumoniae* действуют как фактор



**Рис. 2.** Созревание и активация через TLR-рецептор дендритных клеток под влиянием протеогликанов *Kl. pneumoniae* и антиген-презентирующая функция дендритных клеток в отношении В-лимфоцитов и Т-хелперов в индукции противовирусного иммунного ответа

созревания дендритных клеток, что является особенностью Рибомунила [41]. Этот двойной механизм действует синергично на уровне слизистой оболочки респираторного тракта [44,45]. Таким образом, в результате уникального сочетания эта рибосомальная вакцина имеет двойной механизм действия, что позволяет эффективно использовать ее для профилактики и бактериальных, и вирусных инфекций [30]. Схема противовирусного эффекта Рибомунила за счет протеогликанов *Kl. pneumoniae* приведена на рисунке 2. Все перечисленное подтверждает эффективность Рибомунила в предупреждении повторных инфекций или суперинфекций респираторного тракта.

Исследование по изучению влияния бактериальных ДНК и их синтетических олигонуклеотидных аналогов ISS-ODN, Monophosphoryl Lipid A, БЦЖ и Рибомунила на фенотипическое и функциональное созревание дендритных клеток, выделенных из культуры моноцитов человека, подтвердило эту способность всех перечисленных препаратов. Однако наибольший стимулирующий эффект (особенно по индукции синтеза цитокинов) был отмечен у Рибомунила [24].

**Иммуномодулирующий эффект** Рибомунила в сочетании с  $\gamma$ -ИФН состоит в усилении синтеза ИЛ-12 и ослаблении синтеза ИЛ-10 [24]. В связи с тем, что препарат стимулирует синтез ИЛ-12,  $\gamma$ -ИФН, ФНО- $\alpha$ , а также способен индуцировать Th1-тип иммунного ответа, появились основания для его использования у больных с аллергической патологией.

При исследовании эффективности Рибомунила у 13 больных с пыльцевой аллергией в сезон цветения значимых растений у 4 из них отмечено значительное уменьшение выраженности симптомов аллергии, у 3 больных — незначительное. Отмечено достоверное увеличение уровня  $\gamma$ -ИФН и ИЛ-12, а также снижение уровня ИЛ-4 в плазме. Более того, наиболее значимое увеличение уровня  $\gamma$ -ИФН наблюдалось при улучшении клинической симптоматики [34]. Результаты проспективного (12 месяцев) наблюдения 70 детей с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения, в комплексную терапию которым был добавлен Рибомунил, показали, что лечение этим препаратом было эффективным у 93,3% детей. Клинический эффект заключался в уменьшении числа эпизодов ОРВИ и приступов бронхиальной астмы с 8–12 до 0–1 за 6 месяцев, сокращении продолжительности ОРВИ в 3 раза, улучшении показателей функции внешнего дыхания — ОФВ1 и ПСВ на 35–40%. При

исследовании иммунологических показателей у этих детей отмечено повышение уровня  $\gamma$ -ИФН и снижение уровня ИЛ-4 [24], что приводит к гармонизации Th1/Th2-баланса.

Таким образом, препарат Рибомунил улучшает состояние больных с бронхиальной астмой за счет стимуляции специфического иммунитета в отношении основных возбудителей бактериальных инфекций респираторного тракта и стимуляции неспецифической резистентности организма против ОРВИ, а также индукции иммуномодулирующего эффекта, связанного с переключением Th2-типа иммунного ответа, характерного для аллергических реакций, на Th1-тип. Вызывают интерес результаты исследования эффективности Рибомунила у 133 детей в возрасте 4–15 лет со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом вне ОРВИ, которые не получали системных и топических стероидов, H1-антигистаминных препаратов и антибиотиков. Рибомунил назначался по стандартной схеме в течение 20 недель, что привело к снижению общей суммы баллов, оценивающей поражение кожи (индекс SCORAD) на 66% [33].

Такой подход в профилактике и лечении может быть эффективен у больных с другими аллергическими болезнями и является чрезвычайно перспективным, но еще требует доказательного подтверждения. При инфекционно-индуцированной бронхиальной астме и персистирующем (круглогодичном) аллергическом рините 6-месячный курс Рибомунила целесообразно назначать в конце августа — начале сентября, перед периодом сезонного повышения заболеваемости ОРВИ, а при аллерген-индуцированной астме — в индивидуально значимый период, при поллинозе — перед началом цветения причинно-значимых растений (за 2–4 недели до начала пыления), то есть в весенне-летний период. При атопическом дерматите Рибомунил логично применять с сентября, так как обострение заболевания в основном отмечается в холодное время года.

**Исследование эффективности и безопасности применения Рибомунила у детей в возрасте 1–4 лет.** Последнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [30] в этом направлении проведено у 64 детей данного возраста с повторными ОРВИ. Через 6 месяцев применения препарата среднее количество эпизодов ОРВИ составило 3,39 на фоне Рибомунила и 5,56 у детей группы плацебо (снижение на 39% по сравнению с плацебо,  $p < 0,001$ ), а среднее количество курсов антибиотиков — 1,32 в группе Рибомунила и 3,29 в плацебо-группе (сокращение на 60% по сравнению с плацебо,  $p < 0,001$ ). Другие параметры — количество визитов к врачу ( $p < 0,01$ ) и количество дней пребывания родителей на больничном листе — также были лучше в группе детей, получавших Рибомунил. Отмечена его хорошая переносимость. Вместе с тем в странах Западной Европы применение иммуностимуляторов у детей в возрасте до 2 лет было запрещено, в связи с чем у детей Рибомунил может назначаться только с 2-летнего возраста, о чем указано в инструкции к препарату.

**Безопасность и переносимость.** Клиническая переносимость и безопасность Рибомунила оценены как хорошие [4,27]. Побочные реакции, развивающиеся на фоне его приема, очень редки и соответствуют по частоте и тяжести эффектам плацебо. В 12 исследованиях по изучению безопасности препарата с участием 1215 детей [30] процент детей, имеющих побочные явления, даже был выше у детей группы плацебо (3,2%), чем у детей, леченных Рибомунилом (1,6%). Побочные эффекты, указанные в инструкции к препарату, включают редкие случаи легких ЛОР-симптомов, повышение температуры тела, кожные симптомы и

тошноту. Эти данные свидетельствуют о том, что Рибомунил хорошо переносится детьми и имеет побочные эффекты, сходные с плацебо. Следует подчеркнуть, что хорошая клиническая переносимость и высокий профиль безопасности препарата обеспечивается 21 стадией очистки фракций рибосом. Кроме того, в состав Рибомунила не входят липополисахариды, являющиеся эндотоксинами, а потому и причиной пирогенных (лихорадка) и общетоксических реакций. Доказано также распознавание рибосом препарата М-клетками пейеровых бляшек кишечника и более легкое захватывание ими, что соответствует физиологическому захвату микроорганизма М-клетками и обеспечивает более выраженную и более длительную защиту. Препарат содержит только высокоочищенные протеогликаны *Kl. pneumoniae*, защищающие рибосомы от переваривания их ферментами пищеварительного тракта и к тому же стимулирующие дендритные клетки.

Рибомунил применяется уже более 30 лет (30 млн человек!), в течение которых не было зарегистрировано ни одного отдаленного побочного эффекта, о чем свидетельствуют данные опубликованного в 2009 году Международного фармаконадзора на основании 24-часового мониторинга, в 60 странах мира. [4].

По данным проведенного нами исследования [5,6,7] установлено, что важнейшим терапевтическим эффектом Рибомунила было достоверное снижение более чем в 4 раза частоты ОРВИ и тенденция к сокращению средней продолжительности их эпизодов. Значительное улучшение наблюдалось у 78,7% больных, а 13,3% из общего числа детей на протяжении года совсем не болели ОРВИ. На фоне применения Рибомунила количество курсов антибиотикотерапии за год в среднем снизилось почти в 5 раз, а число пропущенных дней в детском коллективе достоверно сократилось в 3,5 раза. Существенно изменился характер течения инфекционно-респираторных эпизодов: отмечено достоверное увеличение в 6,7 раза количества детей с легкой формой болезни за счет значительного уменьшения (более чем в 2 раза) количества детей со среднетяжелой формой и меньше (1,5 раза) — пациентов с тяжелым течением ОРВИ. Особо следует подчеркнуть, что препарат всеми детьми хорошо переносился, серьезных нежелательных реакций и побочных явлений при его применении не отмечено.

В тех случаях, когда, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, у ребенка все же развивается очередной эпизод ОРВИ, очень важно придерживаться принципов рациональной терапии. Лечение детей при этом состоит из режимных мероприятий, адекватной диеты, этиотропной и симптоматической терапии. Особо следует отметить недопустимость шаблонного использования антибиотиков. **Применение антибактериальной терапии возможно лишь в тех случаях, когда для этого имеются достаточные основания** (ангина, обострение хронического тонзиллита, гнойный отит, пневмония и др.). В противном случае широкое и бесконтрольное применение антибиотиков не только способствует селекции резистентных штаммов микроорганизмов, но и приводит к серьезным дисбиотическим нарушениям у ребенка [15,16,17].

Пока что не существует стандартов лечения детей с частыми повторными ОРВИ. Антибиотики используются слишком часто и вызывают развитие резистентности. Применение иммуномодуляторов, таких как Рибомунил, является логичным терапевтическим подходом к решению этого вопроса, поскольку обладает минимальным риском развития побочных эффектов и доказанной клинической эффективностью (с благоприятным коэффициентом риск/эффект).

Терапевтические и социально-экономические выгоды применения препарата с целью иммунопрофилактики у детей с рекуррентными ОРИ приводят к прямой и непрямо́й экономии в затратах на здравоохранение, а также улучшают качество жизни больных [30]. Ряд фармако-экономических исследований из нескольких европейских стран показал, что рибосомальная иммунотерапия имеет прямые экономические преимущества в зависимости от типа повторных ОРИ [12].

Однако, несмотря на то, что частые ОРИ являются серьезной проблемой, никакой специфической терапии на данный момент не рекомендуется. В этом контексте соотношение коэффициента риск/польза у детей с повторными ОРИ свидетельствует в пользу назначения иммуномодуляторов, как с социально-экономической точки зрения, так и с точки зрения улучшения качества жизни [12].

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что в настоящее время имеются все возможности для эффективного предупреждения повторных ОРИ у детей. Основой

всей профилактической работы, направленной на их реабилитацию, является выяснение причин и провоцирующих факторов рекуррентных ОРИ и их устранение. Данные многочисленных исследований убедительно свидетельствуют о высокой профилактической эффективности бактериальных иммуномодуляторов, подобранных с учетом конкретных особенностей рекуррентных ОРИ и возраста ребенка. Необходимо еще раз отметить, что иммунопрофилактика — это, несомненно, важное, но только одно из многочисленных звеньев в системе оздоровления детей с повторными ОРИ. Не меньшее значение имеют нормализация режима дня и отдыха, адекватное питание, рациональная терапия ОРИ и обострений хронических инфекций органов дыхания, лечение сопутствующих заболеваний, санация хронических очагов инфекции, закаливание, лечебная физкультура и занятия спортом, санаторное оздоровление. При этом все лечебно-профилактические мероприятия должны иметь комплексный характер, а их реализация — быть планомерной и последовательной.

## ЛИТЕРАТУРА

- Альбицкий В. Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления / В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов. — Саратов, 1986.
- Альбицкий В. Ю. Часто болеющие дети / В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов, И. А. Камаев. — Н. Новгород, 2003.
- Аряев Н. Л. О необходимости пересмотра концепции часто болеющих детей / Н. Л. Аряев // Журн. АМН України. — 2005. — Т. 11, № 3. — С. 571—582.
- Безопасность и переносимость рибосомального иммуномодулятора у взрослых и детей / D. Olivieri, A. Fiocchi, F. Pregliasco [et al.] // Совр. педиатрия. — 2010. — № 4 (32). — С. 1—3.
- : актуальность применения, клиническая и эпидемиологическая эффективность использования у детей Украины / Бережной В. В., Охотникова Е. Н., Коломиец Е. Н. Рибомунил // Совр. педиатрия. — 2007. — № 3 (16). — С. 48—52.
- Иммунопрофилактика рибомунилом рекуррентных респираторных инфекций у детей первых 5 лет жизни / Бережной В. В., Охотникова Е. Н., Коломиец Е. Н., Гайдучик Г. А. // Совр. педиатрия. — 2008. — № 5 (22). — С. 56—60.
- Иммунопрофилактика рибомунилом рекуррентных респираторных инфекций у детей первых 5 лет жизни / В. В. Бережной, Е. Н. Охотникова, Е. Н. Коломиец, Г. А. Гайдучик // Дитячий лікар. — 2010. — № 4 (6). — С. 1—5.
- Боковой А. Г. Роль герпесвирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей / А. Г. Боковой // Детские инфекции. — 2007. — № 3. — С. 3—7.
- Вельтищев Ю. Е. Становление и развитие иммунной системы у детей, иммунная недостаточность. Иммунодиатезы / Ю. Е. Вельтищев // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 1998. — № 21. — Прил.: Лекция для врачей.
- Профилактика и лечение хронического тонзиллита у часто и длительно болеющих детей / Т. И. Гарашенко, В. Г. Володарская // Детские инфекции. — 2007. — № 1. — С. 56—60.
- Заплатников А. Л. Рибомунил: механизмы действия и клинико-иммунологическая эффективность. Опыт применения рибомунилу в Российской педиатрической практике / А. Л. Заплатников — М., 2002. — С. 21—34.
- Иммуномодуляция респираторных инфекций у детей рибосом-содержащими препаратами / A. Fiocchi, L. Terracciano, A. Martelli, L. Bernardo [et al.] // Allergy Asthma Proc. — 2009. — Vol. 30. — P. 21—31.
- Иммунореабилитация детей — жителей крупного промышленного города, страдающих заболеваниями респираторного тракта / Ю. Г. Резниченко, В. И. Бессикало, Н. Ю. Резниченко [и др.] // Совр. педиатрия. — 2016 — № 1 (10). — С. 1—3.
- Карпова Е. П. Иммунопрофилактика обострений хронического аденита у детей / Е. П. Карпова // Совр. педиатрия. — 2009. — № 5 (27). — С. 35—36.
- Клевцова М. Н. Лечение очагов хронической инфекции ЛОР-органов и бронхореспираторного тракта / М. Н. Клевцова // Совр. педиатрия. — 2004. — № 4 (5). — С. 61—64.
- Коровина Н. А. Первичная иммунопрофилактика рекуррентных респираторных инфекций у детей, посещающих дошкольные учреждения / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников // Вопр. практич. педиатрии. — 2007. — Т. 2, № 6. — С. 74—79.
- Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах / Л. С. Намазова, В. В. Ботвиньева, Р. М. Торшхоева [и др.] // Детские инфекции. — 2007. — № 2. — С. 49—52.
- Литвинова Т. В. Профілактика респіраторних захворювань у дітей, хворих на бронхіальну астму, що одержують базисну терапію : автореф. дис. ... к.мед.н. / Т. В. Литвинова, — Дніпропетровськ, 2006. — 21 с.
- Машин С. А. Клинико-лабораторные особенности течения и прогнозирования острой Эбштейн-Бар-вирусной инфекции у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ...к.мед.н. / С. А. Машин. — Иваново, 2012. — 20 с.
- Клинико-иммунологическая эффективность рибомунилу при персистенции респираторных вирусов у детей с бронхиальной астмой / С. А. Мокія-Сербина, Т. В. Литвинова, Л. И. Пономарева, В. А. Медведева // Совр. педиатрия. — 2010. — № 2 (30). — С. 131—135.
- Новиков П. Д. Иммунокоррекция и иммунореабилитация рибомунилом детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями / П. Д. Новиков, В. И. Новикова // Иммунопатол., алергол., інфектол. — 2001. — № 2. — С. 8—14.
- Орлова С. Н. Влияние рибосомального комплекса на состояние респираторной системы у детей, страдающих рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом / С. Н. Орлова, А. И. Рывкин, Н. С. Побединская // Вопр. совр. педиатрии. — 2010. — Т. 9, № 5. — С. 40—45.
- Охотникова О. М. Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей при застосуванні імуноактивного препарату рибомунілу / О. М. Охотникова // Совр. педиатрия. — 2006. — № 3 (12). — С. 108—112.
- Хаитов М. Р. Препараты микробного происхождения в модуляции иммунного ответа при аллергических заболеваниях / М. Р. Хаитов // Вопр. совр. педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 76—80.
- Черников В. В. Коррекция иммунного статуса у детей с часто рецидивирующими респираторными инфекциями с помощью комплексной пероральной вакцины / В. В. Черников // Вопр. совр. педиатрии. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 26—30.

26. Alrins R. L. Gram positive resistance: pathogens, implications, and treatment options: insights from the society of infectious diseases pharmacists / R. L. Alrins, K. K. Haase // *Pharmacotherapy*. — 2005. — Vol. 25 (7). — P. 1001—1010.
27. Bellanti J. A. Ribosomal immunostimulation: a review evaluating its clinical relevance in prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults / J. A. Bellanti, D. Olivieri, E. Serrano // *BioDrugs*. — 2003. — Vol. 17. — P. 355—367.
28. Bellanti J. A. Bacterial vaccines and the innate immune system: A journey of rediscovery for the allergist-immunologist and all health care providers / J. A. Bellanti, D. Olivieri, E. Serrano // *Allergy and Asthma Proceedings*. — 2009. — Vol. 30, Suppl. 1. — P. 1—4.
29. Binz H., Perruchet A.M. // *J. Immunologie medicale*. — 1990. — Vol. 7, № 3. — С.
30. Bousquet J. Профилактика рецидивирующих респираторных инфекций у детей с использованием рибосомального иммунотерапевтического препарата / J. Bousquet, A. Fiocchi // *Совр. педиатрия*. — 2009. — № 2 (24). — С. 50—57.
31. Brook I. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis / I. Brook, K. Shak // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 2001. — Vol. 110. — P. 844—848.
32. Carr R. R. Complementary and alternative medicine for upper-respiratory-tract infection in children / R. R. Carr, M. C. Nahata // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2006. — Vol. 63. — P. 33—39.
33. Effects of Oral Bacterial Immunotherapy in Children Atopic Exema/Dermatitis Syndrome / L. Brunetti, R. Francavilla, R. Tesse [et al.] // *Biodrugs*. — 2005. — № 19 (6). — P. 393—399.
34. Investigation of clinical efficacy and influence of ribosomal immunotherapy on plasma levels of cytokines IL-4, IL-5, IL-12, IFN- $\gamma$ , and total IgE in grass-pollen allergy patients during pollenseason / J. Bystron, Z. Hermanova, J. Szotkowska, D. Pazderova // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57, Supple 73. — P. 66.
35. Kolopp-Sarda M. N. Kinetics of specific salivary IgA responses in man after oral challenge by ribosomal immunostimulant / M. N. Kolopp-Sarda, M. C. Bene, J. M. Allaire // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1997. — Vol. 19 (3). — P. 181—186.
36. Kligler B. Echinacea / B. Kligler // *Am. Fam. Physician*. — 2003. — Vol. 80. — P. 67—77.
37. Leder K. Respiratory illness during winter a cohort study of urban children from temperate Australia / K. Leder // *J. Paediatr. Child. Health*. — 2005. — Vol. 41. — P. 125—129.
38. Mallia P. Respiratory viruses: do they protect from or induce asthma? / P. Mallia, S. L. Johnston // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57. — P. 1118—1129.
39. Microbial products in allergy prevention and therapy / P. M. Marticardi, B. Bjorksten, S. Bonini [et al.] // *Allergy*. — 2003. — Vol. 58. — P. 461—471.
40. De Martino M. An bambino con infezioni respiratorie ricorrenti / M. De Martino, A. Vierucci // *Immunol. Pediatr.* — 1981. — Vol. 1. — P. 76—79.
41. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators / R. Spisek, J. Brazova, D. Rozkova [et al.] // *Vaccine*. — 2004. — Vol. 22. — P. 2761—2768.
42. Microbiology of otitis media in the Paris, France, area from 1987 to 1997 / P. Gehanno, B. Barry, B. Bingen [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001. — Vol. 20. — P. 570—573.
43. Peterson L. R. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance / L. R. Peterson [Text] // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2005. — Vol. 11. — P. 4—16.
44. Portales P. Immunostimulants revisited: Focus on the pharmacology of ImmuCytal / P. Portales, J. Clot // *BioDrugs*. — 2006. — Vol. 20. — P. 81—84.
45. Portales P. Новый взгляд на иммуномодуляторы: фокус на фармакологию Рибомунила // P. Portales, J. Clot // *Совр. педиатрия*. — 2009. — № 6 (28). — С. 1—4.
46. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance / S. Romagnani // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 395—400.
47. Taylor J. A. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial / J. A. Taylor // *JAMA*. — 2003. — № 290. — P. 2824—2830.
48. Translocation of ribosomal immunostimulant through an in vitro reconstituted digestive barrier containing M. lilece cells / E. Caliot, C. Libon, S. Kernels [et al.] // *Scand. J. Immunol.* — 2000. — Vol. 52 (6). — P. 588—594.
49. Vancomycin tolerance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Mississippi during 1999—2001 // L. M. Gillis, H. D. White, A. Whiteburst [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 330 (2). — P. 65—68.

#### РЕКУРЕНТНІ ІНФЕКЦІЇ РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ ТА ЇХ ІМУНОПРОФІЛАКТИКА У СВІТЛІ СУЧАСНИХ УЯВЛЕНЬ ПРО ІМУНОМОДУЛЮЮЧУ АКТИВНІСТЬ ІМУНОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ

*О.М. Охотнікова<sup>1</sup>, С.М. Руденко<sup>1</sup>, О.М. Коломієць<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Представництво Євромедекс Франс

Стаття присвячена проблемі частішої захворюваності дітей гострими респіраторними інфекціями (ГРІ). Показано, що наразі є усі можливості для ефективного попередження повторення ГРІ у дітей. Дані численних досліджень доводять профілактичну ефективність бактеріальних імуномодуляторів, підібраних з урахуванням особливостей рекурентних ГРІ та віку дитини. Надано характеристику сучасних імунотропних препаратів. Наголошується, що імунопрофілактика — це лише одна з численних ланок у системі оздоровлення дітей з повторюваними ГРІ. Не менше значення мають нормалізація режиму дня і відпочинку, адекватне харчування, раціональна терапія ГРІ та загострень хронічних інфекцій органів дихання, лікування супутніх захворювань, санація хронічних вогнищ інфекції, загартовування, лікувальна фізкультура та заняття спортом, санаторне оздоровлення. При цьому усе лікувально-профілактичні заходи повинні бути комплексними, а їх реалізація — планомірною та послідовною.

**Ключові слова:** гострі респіраторні інфекції, діти, профілактика, бактеріальний імуномодулятор.

#### RECURRENT RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN AND THEIR IMMUNOPROPHYLAXIS IN THE TERMS OF THE MODERN IDEAS ABOUT THE IMMUNOMODULATORY ACTIVITY OF IMMUNOTROPIC PREPARATIONS

*E.N. Okhotnikova<sup>1</sup>, S.N. Rudenko<sup>1</sup>, E. Kolomiets<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education the Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine

<sup>2</sup>Euromedex France representative office

The article deals with the problem of frequent incidence of children with acute respiratory infections (ARI). It is shown that at the present time there are opportunities to effectively prevent repeated ARI in children. Data from numerous studies improved the preventative effect of bacterial immunomodulators chosen according to the features of recurrent acute respiratory infections and the age of the child. The characteristic to the modern immunotropic preparations is shown. Emphasizes that immunoprophylaxis is just a one of the many links in the system health of children with recurrent acute respiratory infections. Equally important are the normalization of the daily regimen and rest, adequate nutrition, rational therapy of ARI and acute respiratory exacerbations of chronic respiratory infections, treatment of opportunistic diseases, rehabilitation of chronic focal points of infections, hardening, physical therapy and sports, spa recreation. At the same time all treatments and preventive measures must be comprehensive and their implementation to be systematic and consistent.

**Key words:** acute respiratory infections, children, prevention, bacterial immunomodulator.