

РЕКУРРЕНТНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

**А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, И.В. Леписева, Н.С. Глухарева,
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздрава РФ Москва**

Эффективная профилактика острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей по-прежнему остается одной из актуальных проблем современной педиатрии [1]. При этом наиболее острыми являются вопросы снижения респираторной заболеваемости у детей с рекуррентными инфекциями, которых в отечественной педиатрической практике принято называть часто болеющими (ЧБД).

Повышенный интерес к проблеме ЧБД объясняется не только многочисленностью контингента (среди детей дошкольного возраста – более 15%), но и тем, что рекуррентные респираторные инфекции неблагоприятно влияют на состояние здоровья детей, приводят к значительным материальным потерям, отрицательно сказываются на социальной адаптации, ухудшают психо-эмоциональный климат в семье и качество жизни в целом [1–7].

Особо следует отметить, что ЧБД – это не нозологическая форма и не диагноз, а группа риска, в которую включают детей с более высоким, чем у сверстников уровнем заболеваемости ОРИ [1,3]. При этом необходимо еще раз подчеркнуть, что причинами рекур-

рентных инфекций в данном случае являются транзиторные, корригируемые отклонения в защитных системах организма, а также неблагоприятные эпидемиологические и/или социально-бытовые условия. В группу ЧБД не должны включаться пациенты с первичной патологией, при которой эпизоды респираторных симптомов могут быть ошибочно расценены, как проявление ОРИ. Это определяет необходимость в каждом конкретном случае уточнять причины и провоцирующие факторы, детализировать наследственную предрасположенность и анамнез заболевания, особенности клинических проявлений и характер течения.

Формальный подход при отборе детей в группу ЧБД определяет высокую вероятность

диагностических ошибок. В результате этого нередко имеет место позднее выявление патологических состояний, требующих целенаправленной и/или специфической терапии (хронический тонзиллит, рецидивирующий аденоидит, аллергический ринит, бронхиальная астма и др.). Проведенное нами, совместно с Н.В. Шарповым и В.А. Ивановым (2007) обследование 2436 ЧБД дошкольного возраста позволило установить, что в 65,4% случаев формальный был не только отбор в группу ЧБД, но и само диспансерное наблюдение [5]. Так, практически у каждого 3 пациента, несмотря на длительный (1–3 года) период наблюдения в группе ЧБД, требовалось уточнения диагноза. Проведенное при этом комплексное клиническое обследование показало, что у большинства детей имела место поздняя диагностика различных заболеваний и функциональных нарушений. Среди впервые выявленной в ходе исследования патологии наиболее часто диагностировали хронические заболевания носоглотки. При этом было установлено, что 46,3% детей с рекуррентными респираторными инфекциями ранее вообще не были осмотрены врачом-оториноларингологом. Особо настораживал тот факт, что у 15,4% детей, несмотря на частые ОРИ, протекавшие с затяжным течением или с бактериальными осложнениями в виде среднего отита, гнойного ринита, также отсутствовало наблюдение у лор-врача. В целом поздняя диагностика хронического тонзиллита имела место у 38,1% детей, рецидивирующего аденоидита – у 31,8%. Кроме этого в ходе исследования у 14,2% детей впервые был выявлен рецидивирующий бронхит, а у 8,1% – аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма). В единичных случаях впервые диагностировали и более редкую патологию (диффузный гранулематозный васкулит, иммунная нейтропения и др.). Следует отметить, что во всех перечисленных случаях указанные заболевания на протяжении ряда лет ошибочно трактовались как «ЧБД», что и определяло отсутствие эффекта от проводимых лечебно-реабилитационных мероприя-

тий. В то же время было установлено, что своевременное уточнение диагноза значительно повышает эффективность оздоровительных мероприятий [5].

Анализ полученных данных позволил сделать вывод о том, что чем быстрее практикующие педиатры откажутся от термина «ЧБД» и перейдут к нозологическому принципу верификации, тем своевременнее пациенты получат специализированную медицинскую помощь. Указанный подход позволит существенно снизить диагностические ошибки, когда под маской «ЧБД» длительный период скрываются самые различные заболевания, такие как аллергический ринит, бронхиальная астма, пороки развития бронхолегочной системы и лор-органов, упорно персистирующие оппортунистические инфекции, инородные тела бронхов, различные наследственные ферментопатии, первичные иммунодефициты и т.д. [3,5–7].

Таким образом снижение респираторной заболеваемости у детей с рекуррентными инфекциями представляет довольно трудную задачу, так как требует целенаправленной и систематической работы. При этом в основе профилактических мероприятий должны лежать индивидуальный подход, планомерность и последовательность в выполнении оздоровительных мероприятий. Основными направлениями работы являются своевременное выявление причин и провоцирующих факторов и их устранение, нормализация диеты, режима дня, адекватное лечение сопутствующих заболеваний, коррекция функциональных нарушений, общеукрепляющие мероприятия, а также своевременная плановая вакцинация и рациональное использование средств неспецифической иммунопрофилактики (иммуномодуляторы). Повышенное внимание при этом к использованию иммуномодуляторов для профилактики ОРИ, вполне объяснимо и обусловлено, в первую очередь, существенным ограничением возможностей активной специфической иммунизации (вакцинации) против большинства возбудителей острых респираторных инфекций. Среди



фармакологических средств неспецифической иммунопрофилактики особый интерес представляют иммуномодуляторы бактериального происхождения.

Современные иммуномодуляторы бактериального происхождения представлены 3 классами препаратов – высокоочищенными бактериолизатами (**Бронхо-Ваксом**[®] и др.), мембранными фракциями (глюкозаминил-мурамилдипептид и др.) и рибосомально-протеогликановыми комплексами [8]. В основе механизма действия бактериальных иммуномодуляторов – активация факторов врожденного иммунитета с последующим запуском адекватных реакций адаптивного иммунитета. Особо следует отметить, что бактериальные иммуномодуляторы инициируют иммунный ответ за счет естественных механизмов активации. Это достигается благодаря тому, что входящие в состав препаратов компоненты мембраны клеточной стенки бактерий распознаются теми же механизмами, что и инфекционные возбудители. При этом, как и в естественных условиях, обнаружение поступивших в организм «чужеродных» структур осуществляют рецепторы врожденного иммунитета (pattern-recognition receptors), расположенные на поверхности или внутри фагоцитов (тканевые макрофаги, моноциты, дендритные клетки, нейтрофилы). Установлено, что существуют мембранные рецепторы врожденного иммунитета, которые непосредственно взаимодействуют с возбудителем, другие же функционируют только совместно с другими рецепторами, обеспечивая проведение сигнала о «чужеродном» присутствии внутрь клетку. Особый интерес при этом вызывают такие

рецепторы врожденного иммунитета, как Toll-like receptor (TLR) и Nod-like receptor (NLR). На сегодняшний день расшифрована специфичность целого ряда рецепторов врожденного иммунитета. Так показано, что TLR-2 взаимодействует с пептидогликаном грамположительных бактерий, а TLR-4, кроме этого, распознает еще и липополисахарид бактериальной мембраны. Фрагменты лизированного пептидогликана выявляются внутриклеточным NLR-2 рецептором, благодаря чему происходит оповещение о вторжении чужеродной структуры в клетку. В результате распознавания чужеродных молекул рецепторами врожденного иммунитета (TLR, NLR и др.), происходит активация фагоцитирующих клеток. При этом в дендритных клетках и в макрофагах стимулируется синтез и продукция провоспалительных цитокинов (фактор некроза альфа, IL-1, IL-6, IL-12), хемокинов (IL-18), а также инициируется усиление экспрессии молекул ко-стимуляции (CD80, CD86). Все это определяет не только повышение фагоцитирующей активности нейтрофилов и моноцитов, но и выполнение антиген-презентирующей функции дендритными клетками и макрофагами. Благодаря этому уже на первых этапах проникновения патогена в организм происходит его выявление и уничтожение, а также создаются условия для формирования адаптивного иммунитета против антигенов данного возбудителя [9–11].

Бактериальные иммуномодуляторы, как и нативные микробы, поступая в организм распознаются рецепторами врожденного иммунитета, в результате чего происходит активация фагоцитирующих клеток и инициируются механизмы адаптивного иммунитета. Отличительной особенностью бактериальных иммуномодуляторов при этом является отсутствие у препаратов, в отличие от неповрежденных микроорганизмов, вирулентности и патогенности. Именно это и определяет не только клинико-иммунологическую эффективность, но и высокий профиль безопасности. Так, результаты исследования Emmerich et al. (1990) свидетельствуют о том, что

Бронхо-Ваксом® – оригинальный препарат, представляющий собой стандартизированный лиофилизированный экстракт бактериальных лизатов респираторных патогенов (8 видов, 21 штамм – *Streptococcus pneumoniae* (4 штамма), *Streptococcus viridans* (3 штамма), *Streptococcus pyogenes* (1 штамм), *Staphylococcus aureus* (6 штаммов), *Haemophilus influenzae* (1 штамм), *Klebsiella pneumoniae* (2 штамма), *Klebsiella ozaenae* (1 штамм), *Moraxella catarrhalis* (3 штамма) – достоверно повышает активность макрофагов бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с заболеваниями органов дыхания. Кроме этого было показано, что описанный выше позитивный иммуномодулирующий эффект на клетки врожденного иммунитета, сопровождался также стимуляцией адаптивного иммунитета. Этот вывод был сделан на основе выявленной динамики повышения концентрации s-IgA в бронхоальвеолярной жидкости на фоне терапии препаратом **Бронхо-Ваксом®**.

При изучении влияния препарата **Бронхо-Ваксом®** на функциональную активность дендритных клеток (D. Bosisio et al., 2011) отмечена достоверная индукция синтеза хемокинов, способствующих привлечению в очаг инфекции фагоцитирующих клеток (нейтрофилы, макрофаги). Интересные данные были получены Quezada et al. (1999) при динамическом изучении содержания в сыворотке крови IgG и IgA у детей с рекуррентными инфекциями и с гипогаммоглобулинемии на фоне лечения препаратом **Бронхо-Ваксом®**. При этом было установлена четкая тенденция к повышению сывороточных концентраций IgG и IgA в результате лечения.


Значимая иммуномодулирующая активность препарата **Бронхо-Ваксом®** определяет его клиническую эффективность. Так мета-анализ 8 рандомизированных плацебо контролируемых исследований (851 пациент), проведенный Schaad (2010) показал достоверное снижение частоты рекуррентных респираторных инфекций у детей. При этом было установлено, что частота инфекций дыхательных путей снижалась на 35% ($p < 0,001$), а потреб-

ность в назначении антибиотиков – на 45% ($p < 0,001$). Особо была отмечена хорошая переносимость и высокий профиль безопасности препарата **Бронхо-Ваксом®**, сопоставимый с таковым у плацебо [12].

Важно отметить, что в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании J.V. Jara-Perez et al. (2000) было отмечено, что при использовании препарата **Бронхо-Ваксом®** у детей снижалась не только заболеваемость ОРИ (на 52%), но и частота эпизодов острого среднего отита (на 68%).

Особый интерес вызывают исследования Razi H.Сю et al. (2011), результаты которого показали значимую клинико-профилактическую эффективность препарата **Бронхо-Ваксом®** при использовании его у детей дошкольного возраста с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. При этом было установлено, что благодаря терапии у детей имело место не только снижение заболеваемости ОРИ, но и частоты рецидивов бронхообструкции (на 31%) [12].

Стоит обратить внимание на тот факт, что все авторы отмечают хорошую переносимость препарата и отсутствие неблагоприятных эффектов.

Таким образом в настоящее время в арсенале врачей-педиатров имеется эффективное и безопасное средство для проведения специфической иммунопрофилактики и иммунотерапии острых и рекуррентных респираторных инфекций. **Бронхо-Ваксом®** зарегистрирован и разрешен для использования в педиатрической практике, начиная с 6-месячного возраста. При этом у детей до 12 лет используются педиатрическая форма препарата (в 1 капсуле – 3,5 мг). Для детей старше 12 лет, подростков и взрослых – в 1 капсуле 7,0 мг. Способ применения стандартный – по 1 капсуле, натощак, ежедневно в течение 10 дней каждого месяца. Продолжительность курса – 3 месяца при профилактическом приеме (по 10 дней в каждый из 3 месяцев) и 10 дней – при лечебном курсе. 

Список литературы находится в редакции.