

А.А. Алексеева^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, Р.М. Торшхоева^{1, 2}, Е.А. Вишнева¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Клинический пример использования рибосомального комплекса в терапии часто болеющего ребенка

Контактная информация:

Алексеева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 967-14-12, e-mail: aleksaa06@yandex.ru

Статья поступила: 31.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

По данным экспертов ВОЗ, у детей ведущей патологией остаются острые респираторные инфекции (ОРИ). В последние годы увеличивается число больных с затяжными, рецидивирующими вариантами течения ОРИ. Такие пациенты впоследствии пополняют группу часто и длительно болеющих детей. Для профилактики ОРИ применяют средства неспецифической иммунопрофилактики, так называемые иммуностимуляторы и иммуномодуляторы. Среди обширной группы бактериальных иммуномодуляторов наиболее изученным препаратом системного действия, удовлетворяющим всем требованиям по эффективности и профилю безопасности в педиатрической практике, является Рибомунил. В статье представлен клинический пример использования рибосомального комплекса в терапии часто болеющего ребенка с аллергопатологией.

Ключевые слова: часто болеющие дети, аллергия, острые респираторные инфекции, лечение.

По данным экспертов ВОЗ, ведущей патологией у детей остаются острые респираторные инфекции (ОРИ), что связано с широкой распространенностью инфекций вне зависимости от возраста и региона проживания, а также большим числом возбудителей. Наиболее высокий уровень заболеваемости ОРИ отмечается в детской популяции раннего и младшего школьного возраста [1]. Самыми распространенными возбудителями ОРИ являются вирусы (респираторный синцитиальный, парагриппа, рино- и аденовирусы) [2].

В последние годы возросло число больных с затяжными, рецидивирующими вариантами течения бронхоле-

гочных процессов (особенно пневмоний и бронхитов). Такие пациенты впоследствии попадают в группу часто и длительно болеющих детей (ЧБД), которая, по данным разных авторов, составляет от 20 до 65% детской популяции, причем наибольшая часть представлена детьми первых 3–5 лет жизни [3]. Результаты многочисленных исследований затяжных и рецидивирующих респираторных инфекций у детей показали, что в основе подавляющего большинства этих состояний лежат вторичные, приобретенные в ходе инфекционного процесса нарушения иммунного гомеостаза, причем, как правило, транзиторного характера. Именно поэтому в последние

A.A. Alekseyeva^{1, 2}, Yu.G. Levina^{1, 2}, R.M. Torshkoyeva^{1, 2}, Ye.A. Vishnyova¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Clinical case of treatment with ribosomal complex in child with compromised immunity

The leading pathology in children is acute respiratory infections (ARI) according to the expert data of WHO. The incidence of prolonged and recurrent types of ARI increases during recent years. Patients with these diseases subsequently form the group of children with compromised immunity. Immunogens and immunomodulators are the drugs of nonspecific prophylaxis which are used for the prevention of ARI. The group of bacterial immunomodulators is big but most well-studied systemic drug from this group is Ribomunil. Ribosomal complex is effective and safe in pediatric practice. The article presents the clinical case of treatment with ribosomal complex in immunocompromised child with allergic pathology.

Key words: children with compromised immunity, allergy, acute respiratory infections, treatment.

годы в комплексном лечении неблагоприятно протекающих заболеваний респираторного тракта и острых форм вирусных инфекций большое значение придается восстановлению нарушенного иммунного гомеостаза, т.е. иммунокоррекции [3, 4].

Общепризнано, что эффективным методом защиты от инфекции является специфическая иммунопрофилактика — вакцинация. Поскольку ко всем вирусам и бактериям невозможно выработать вакцины с целью иммунокоррекции применяют неспецифическую иммунопрофилактику (иммуностимуляторы и иммуномодуляторы) — лекарственные средства (ЛС), обладающие иммунотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы и обеспечивают эффективную иммунную защиту [5]. К этой группе препаратов относятся интерфероны; индукторы выработки эндогенного интерферона; иммуномодуляторы бактериального происхождения; средства, получаемые из зобной железы крупного рогатого скота; производные эхинацеи пурпурной, заманихи, корня солодки, а также витаминно-микроэлементные комплексы [6].

Важно помнить, прежде, чем выбрать тот или иной препарат для применения, необходимо удостовериться в наличии клинических исследований по данному ЛС среди детского населения и ознакомиться с результатами эффективности и безопасности.

В педиатрии особой популярностью пользуются иммуномодуляторы бактериального происхождения (в том числе с точки зрения доказательной медицины), что связано с многолетним опытом их клинического использования (с начала XX века). В состав бактериальных иммуномодуляторов входят лиофилизированные экстракты (лизаты) наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций. Такие ЛС при введении в организм способны индуцировать специфический иммунный ответ, а для их назначения не требуется предварительного иммунологического обследования пациента [7, 8]. Бактериальные иммуномодуляторы принято классифицировать на препараты преимущественно местного и системного действия. Среди обширной группы бактериальных иммуномодуляторов наиболее изученным препаратом системного действия, удовлетворяющим всем требованиям по эффективности и профилю безопасности в педиатрической практике, является Рибомунил (Pierre Fabre, Франция). Иммуномодулятор представляет собой рибосомально-протеогликановый комплекс, состоящий из рибосом четырех наиболее встречаемых возбудителей болезней верхних и нижних дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*), а также содержит в качестве адъюванта протеогликаны клеточной стенки *K. pneumoniae*.

Рибосомы, входящие в состав препарата, содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий. В организме человека они способны вызывать образование специфических антител к указанным возбудителям. Доказано, что рибосомальные фракции более очищены и более иммуногенны, чем лизаты цельных бактерий. Высокую иммуностимулирующую активность препарата объясняют содержанием в рибосомах иммуногенных

детерминант общих с детерминантами клеточной поверхности, но связанных с РНК рибосом (1 мкг рибосом эквивалентен по иммуногенности 1 мг лизата и защищает так же, как 1 мкг ослабленной вакцины). Мембранные протеогликаны *K. pneumoniae* в составе препарата усиливают выраженность антительного ответа в 5 и более раз по сравнению с изолированным приемом рибосом, а также стимулируют влияние на неспецифический иммунитет за счет усиления фагоцитарной активности макрофагов, полинуклеарных лейкоцитов, повышения концентрации факторов неспецифической резистентности [2, 9, 10].

Во многих исследованиях доказано, что рибосомальный комплекс стимулирует образование специфических антител к антигенам респираторных патогенов как со стороны механизмов местного, так и системного иммунитета; функциональную активность Т и В лимфоцитов; выработку специфических антител (IgM, IgG и особенно — сывороточного и секреторного IgA); повышает количество CD3+, CD4+; синтез некоторых интерлейкинов (ИЛ 1, ИЛ 6) и интерферонов; нормализует показатели перекисного окисления липидов; активизирует хемотаксис и фагоцитоз (макрофагальный и полинуклеарный); обладает двойным эффектом: специфической стимуляцией иммунитета к наиболее распространенным патогенам и неспецифической активацией клеток системы иммунитета; имеет хороший профиль безопасности (практически не имеет противопоказаний); не взаимодействует с другими препаратами. Препарат разрешен к применению у детей с 6-месячного возраста [9–11]. Таким образом, учитывая иммунокорректирующие свойства рибосомального комплекса, можно говорить о его иммуномодулирующем эффекте, формирующем длительную иммунную память. Средняя продолжительность терапевтического эффекта после проведения 3-месячного курса лечения обычно составляет 1,5–2 года [12]. Данный препарат может применяться как для профилактики респираторных инфекций, так и в структуре схем их комплексного лечения, при этом, как указывалось выше, нет необходимости в определении исходного иммунного статуса пациента.

Препарат имеет хорошую доказательную базу эффективности и безопасности, поскольку только за период 1985–1999 гг. прошел 28 клинических испытаний во Франции, Германии, России и других странах Европы. Были проведены 19 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований с участием более 14 тыс. пациентов с рецидивирующими бронхолегочными инфекциями (как взрослых, так и детей) [12]. Что особенно важно, большинство зарубежных клинических исследований, проведенных с участием детей, относятся к высоким категориям доказательств — Ia; Ib; IIa [2].

С профилактической целью препарат назначается детям старшего возраста (старше 3 лет) в разовой дозе 3 таблетки, детям моложе 3 лет — 1 пакетик гранулята, растворенного в воде, однократно в течение дня, утром натощак в течение 4 дней каждого месяца на протяжении 5 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной С., возраст 6 лет 7 мес. Поступил в клинику с жалобами на периодические (с раннего возраста) высыпания на коже при употреблении в пищу определен-

РИБОМУНИЛ



Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- УМЕНЬШЕНИЕ ЧИСЛА РЕЦИДИВОВ БОЛЕЗНИ
- СОКРАЩЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
- УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ


Pierre Fabre

119435, Москва, Саввинская наб., д. 11
Тел.: (495) 789 95 33; Факс: (495) 789 95 34
www.pierre-fabre-russia.ru

ных продуктов, а также частые ОРВИ (7–8 раз в год). При поступлении жалоб активно не предъявляет.

Из истории жизни. Наследственность отягощена: у мамы пищевая (на цитрусовые) и лекарственная (на антибиотики пенициллинового ряда) аллергия в виде кожных высыпаний, у бабушки по материнской линии поллиноз — риноконъюнктивальный синдром.

Ребенок от первой физиологично протекавшей беременности; роды путем кесарева сечения (в связи с ягодичным предлежанием плода). Вес при рождении — 3100 г, длина — 52 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. На грудном вскармливании — до 7 мес. Прикорм введен с 5 мес. Раннее психомоторное развитие по возрасту. Привит по календарю, реакций не отмечалось. Реакция Манту отрицательная. Перенесенные заболевания: ветряная оспа (в 3 года), ОРВИ (более 6 раз в год), острый бронхит (в 4 года), ангина (в 5 лет). Оперативных вмешательств не было. Лекарственной аллергии нет.

Из истории болезни. На первом году жизни с 5 мес при введении в рацион продуктов прикорма отмечались проявления пищевой аллергии в виде гиперемии, сухости кожи щек, которые купировались приемом цетиризина внутрь, местно — кремом пимекролимус, ухаживающей косметикой (кремом Атодерм РО с цинком). В дальнейшем (после 1 года), со слов мамы, периодически при употреблении в пищу цитрусовых, ягод, сладкого у мальчика отмечаются мелкопапулезные высыпания на коже лица, туловища, которые купируются приемом антигистаминных препаратов (цетиризин, левоцетиризин).

С 3 лет ребенок посещал детский сад, в связи с чем стал часто болеть ОРВИ — до 7–8 раз в год: заболевания протекали с катаральными явлениями, подъемом температуры до 38–39°C, сопровождались ринофарингитом; однократно — острым бронхитом, ангиной. Неоднократно консультирован ЛОР-врачом: диагностированы аденоиды 1–2-й степени, гипертрофия миндалин 2-й степени.

Объективное исследование. Состояние мальчика удовлетворительное, стабильное. Сознание ясное. В контакт вступает свободно. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы чистые, бледно-розового цвета, умеренно влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Лимфатические узлы периферических групп мелкие, эластичные, не спаяны между собой и с окружающей клетчаткой, безболезненны при пальпации. Зев не гиперемирован, миндалины увеличены до 2-й степени, рыхлые; лакуны широкие без патологического содержимого. Носовое дыхание несколько затруднено, не обильное слизистое отделяемое из общих носовых ходов. Крылья носа в акте дыхания не участвуют. Грудная клетка цилиндрическая, без деформаций. В легких дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД — 25 в мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. ЧСС — 92 уд/мин. Акцентирования, патологических шумов, расщеплений и раздвоений тонов нет. Артериальное давление — 98/55 мм рт. ст. При поверхностной ориентировочной пальпации — живот мягкий,

безболезненный. Видимой перистальтики нет. Печень у края реберной дуги, край печени ровный, эластичный, безболезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Пузырные симптомы отрицательные. Стул регулярный, оформленный. Дизурии нет. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Менингеальных знаков нет.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинический анализ крови: Нв — 126 г/л; эритроциты — $4,58 \times 10^{12}$; тромбоциты — 197×10^9 ; лейкоциты — $6,90 \times 10^9$; сегментоядерные — 61%; эозинофилы — 4%; моноциты — 7%; лимфоциты — 32%; СОЭ — 3 мм/ч.

Биохимический анализ крови: билирубин общий — 15,8 мкмоль/л; билирубин прямой — 2,6 мкмоль/л; АЛТ — 18 Ед/л; АСТ — 29 Ед/л; глюкоза — 4,3 ммоль/л; белок общий — 68 г/л; щелочная фосфатаза — 183 Ед/л; креатинин — 64 мкмоль/л; мочевины — 4,4 ммоль/л; амилаза — 38,0 Ед/л; мочевины — 288 мкмоль/л; холестерин общий — 4,63 ммоль/л; триглицериды — 0,45 ммоль/л; калий — 3,70 ммоль/л; натрий — 141 ммоль/л; хлориды — 108 ммоль/л.

Иммунологический анализ крови: IgG — 6,99 г/л (норма — 5,04–14,65); IgM — 0,68 г/л (норма — 0,24–2,10); IgA — 0,22 г/л (норма — 0,27–1,95); IgE — 73,18 Ед/мл (норма — до 90,0); С-реактивный белок — менее 1,0 мг/л (норма — менее 5,0); антистрептолизин-О — менее 0,1 МЕд/мл (норма — менее 100); ЦИК — 278,0 мВ (норма — 109,0–352,0); ревматоидный фактор — 20,0 МЕд/мл (норма — менее 20,0).

Также было проведено исследование уровня ИФН γ , который составил 0,2 пг/мл.

Исследование антител IgG, IgM, IgA к инфекциям методом ИФА (хламидии, микоплазма пневм.) — отрицательно.

Клинический анализ мочи: цвет — св/желт.; pH — 5,0; удельный вес — 1020; белок — нет; сахар — нет; эпителий — нет; лейкоциты — нет; эритроциты — нет; соли — нет; бактерии — нет; слизь — нет.

Кожные пробы: слабовыраженная сенсibilизация (на +) к бытовым аллергенам домашней и библиотечной пыли, клещам домашней пыли, а также пищевым аллергенам (треска, куриное яйцо).

ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: патологии не выявлено.

ЭКГ: вертикальное положение ЭОС, повышение электрической активности миокарда, ЧСС — 92–98 уд/мин.

Рентгенограмма органов грудной полости: очагово-инфильтративных изменений нет, усиление легочного рисунка.

ДИАГНОЗ

Заключение ЛОР-врача: аллергический ринит, легкое интермиттирующее течение. Аденоиды I степени. Гипертрофия небных миндалин II степени. Рекомендации даны. **Клинический диагноз:** аллергический ринит, легкое интермиттирующее течение. Аденоиды I степени. Гипертрофия небных миндалин II степени. Пищевая аллергия, период ремиссии. Часто болеющий ребенок.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначено соблюдение индивидуальной гипоаллергенной диеты (с мамой проведена беседа), левоцетиризин — по 1 таблетке 1 раз в день; промывание носа раствором морской воды 3 раза в день + мометазон по 1 впрыскиванию 1 раз в день.

Назначен препарат Рибомунил по схеме: внутрь 1 раз в сутки, утром натощак по 3 таблетки по 0,25 мг (или по 1 таблетке по 0,75 мг) — в первый месяц лечения ежедневно; 4 дня в неделю в течение 3 недель; в последующие 5 мес: первые 4 дня каждого месяца. Важно отметить, что лекарственная форма препарата — таблетки по 0,75 мг — более удобна для лечения часто и длительно болеющих детей, позволяет добиться более высокой приверженности больных к проводимому лечению и, что немаловажно, более экономична.

Повторные осмотры проведены через 2 мес после завершения терапии рибосомальным комплексом. Со слов мамы, за прошедший период сократилось число случаев ОРИ, течение заболевания стало более легким, продолжительность эпизодов ОРИ сократилась. Каких-либо аллергических реакций не отмечалось.

Через 6 мес у ребенка были вновь исследованы иммунологические показатели, по результатам которых

отмечалось увеличение (и нормализация) показателя IgA — с 0,22 до 1,3 г/л (норма — 0,27–1,95), также отмечалось достоверное увеличение показателей ИФН γ с 0,2 до 2,4 пг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинических исследований позволяют считать целесообразным проведение у часто и длительно болеющих детей безопасной иммунокоррекции как с лечебной, так и профилактической целью. Представленный клинический пример демонстрирует эффективность включения в комплексную терапию часто болеющего ребенка с отягощенным аллергическим анамнезом бактериального иммуномодулятора Рибомунил. Применение рибосомального комплекса по индивидуальной схеме в течение 6 мес позволило сократить количество случаев ОРИ, течение которых стало более легким и менее продолжительным. Побочных реакций, в том числе аллергических, в ходе лечения не отмечено. Отражением клинической эффективности рибосомального комплекса явились положительные изменения сывороточного уровня IgA и ИФН γ , что указывает на восстановление функциональной активности иммунной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова Л. С., Ботвиньева В. В., Вознесенская Н. И. Современные возможности иммунотерапии у часто болеющих детей с аллергией // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (1): 27–32.
2. Колбин А. С. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (3): 26–34.
3. Коровина Н. А. и др. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей. — М., 2001. — С. 5–15.
4. Committee Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006. — С. 361–371.
5. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2004. — С. 8–10.
6. Сенцова Т. Б. Иммуномодуляторы в практике педиатра // Пульмонология и аллергология. — 2007; 3: 44–45.
7. Намазова Л. С., Ботвиньева В. В., Торшхоева Р. М. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // Педиатрическая фармакология. — 2005; 2 (1): 3–7.
8. Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М., 2002. — С. 30.
9. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия // Российский аллергологический журнал. — 2005; 4: 30–43.
10. Заплатников А. Л. Рибомунил: механизм действия и клинико-иммунологическая эффективность / В сб.: Опыт применения Рибомунила в российской педиатрической практике. — М., 2002. — С. 7–17.
11. Балаболкин И. И., Рылеева И. В., Булгакова В. А. и др. Терапевтическая эффективность индукторов синтеза интерферона при бронхиальной астме у детей, страдающих частыми острыми респираторными вирусными инфекциями / Материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)». — М., 2005. — 28 с.
12. Бойль П., Робертсон К., Белланти Д. А. Метаанализ опубликованных клинических испытаний Рибомунила в профилактике бронхолегочных и ЛОР-инфекций // Мед. новости. — 2000; 9: 32–33.