

Иммуномодуляторы в практике педиатра

Т.Б. Сенцова

На определенном этапе развития иммунологии возникла потребность детализировать то звено иммунной системы (ИС), на которое необходимо воздействовать с терапевтической целью [1]. Однако на практике это сделать не удавалось из-за сложных взаимных влияний факторов ИС. Поэтому был введен термин **“иммунокоррекция”**, который подразумевает коррекцию изменений ИС с последующим достижением их нового уровня, соответствующего процессам адаптации организма [2]. Исходя из того положения, что ИС отвечает за постоянство гомеостаза, клинические иммунологи считают, что активное воздействие на ИС с целью изменения уровня того или иного фактора не всегда оправдано [3]. Так появилось понятие об иммуномодулирующих средствах – препаратах, позволяющих восстановить нарушенный иммунный гомеостаз.

Впоследствии было обнаружено, что иммунобиологические препараты (вакцины, бактериофаги, бактериальные препараты и т.д.) и другие факторы (радиационное облучение, органические и неорганические вещества, биополимеры и т.д.) оказывают как ингибирующее, так и стимулирующее влияние на факторы ИС [2]. Многие из них в одинаковой степени влияют на различные системы организма, включая и ИС. Сейчас принято считать, что **иммуномодуляторы** – это те лекарственные средства, которые обладают тропностью и преимущественным действием на факторы ИС [1]. Другими словами, при введении в организм иммуномодулирующего препарата должен быть индуцирован специфический иммунный ответ [3].

Татьяна Борисовна Сенцова – профессор, зав. лаб. Научного центра здоровья детей РАМН.

Иммунодефициты

Основной точкой приложения иммуномодуляторов, особенно у детей, являются иммунодефицитные состояния. **Иммунодефицит (ИД)** – это снижение функциональной активности основных компонентов ИС, ведущее к нарушению защиты организма от инфекционных возбудителей и проявляющееся в повышенной инфекционной заболеваемости. Различают первичные и вторичные ИД [4].

Первичные ИД (ПИД) – врожденные нарушения ИС, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких ее компонентов (клеточного, гуморального, фагоцитоза, комплемента и т.д.). В настоящее время идентифицированы многие десятки таких дефектов, но действительное разнообразие ПИД значительно больше. ПИД встречаются довольно редко – в 1 случае на 23 000–100 000 человек. Исключение составляет селективный иммунодефицит IgA, встречающийся с частотой 1 : 500–700 человек.

Как правило, дети с ПИД обследуются и лечатся в специализированных лечебных учреждениях. Характерные для ПИД глубокие дефекты иммунитета требуют пожизненной иммунозаместительной терапии в комбинации с антибиотиками или без них.

Вторичные ИД (ВИД) – нарушения ИС, которые развиваются у детей в позднем постнатальном периоде и не являются результатом генетического дефекта. Выделяют три формы ВИД: приобретенную, индуцированную и спонтанную. Наиболее ярким примером приобретенной формы является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Индукцированные ВИД имеют конкретную причину, вызвавшую их появление: ионизирующая радиация, прием глюкокортикостероидов, цито-

статиков, травмы, хирургические вмешательства, а также ряд заболеваний со вторичными нарушениями иммунитета (сахарный диабет, заболевания печени и почек, злокачественные новообразования). Индуцированные формы ВИД, как правило, являются транзиторными, и после устранения их причины во многих случаях происходит полное восстановление функции ИС.

В отличие от индуцированной, **спонтанная форма ВИД** характеризуется отсутствием явной причины, вызвавшей нарушения иммунологической реактивности. Клинически эта форма проявляется в виде хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов со стороны дыхательной системы, урогенитальных органов, желудочно-кишечного тракта, глаз, кожи, мягких тканей, вызванных условно-патогенными микроорганизмами и различными вирусами. По распространенности спонтанная форма доминирует среди всех форм ВИД [5].

Оценка ИС при ВИД нередко бывает затруднительной. Это связано со сложностями выяснения причинно-следственных связей (то ли нарушения ИС обусловили возникновение заболевания, то ли само заболевание привело к изменениям иммунологических показателей) и получения адекватного материала для исследования [4, 5]. Несмотря на достижения иммунологии, набор стандартных методов исследования далеко не всегда может удовлетворить потребности клиники. Так, в ряде случаев клинически отчетливые признаки нарушения ИС не подтверждаются результатами иммунологического обследования. Поэтому отметим, что ВИД – прежде всего клиническое понятие. ВИД у детей проявляется хроническими, рецидивирующими, вялотекущими и трудно поддающимися

обычному лечению инфекционно-воспалительными процессами, порой вне зависимости от обнаружения существенных изменений лабораторных иммунологических показателей.

В педиатрии следует различать наличие ВИД и изменений в ИС, классифицируемых как “поздно стартующий ребенок” [6]. Различные иммунные факторы у детей созревают в определенной онтогенетической последовательности. В основном этот процесс завершается к 12–14 годам, и к этому возрасту количественные и функциональные характеристики ИС соответствуют показателям у взрослых. Поэтому детей со снижением показателей клеточного, гуморального и других составляющих иммунитета, но без клинических проявлений вторичной иммунной недостаточности следует наблюдать, проводя динамическое мониторирование иммунного статуса.

Принципы иммуномодулирующей терапии у детей

Принципиально важна разработка критериев для назначения иммуностропных средств у детей. До настоящего времени по этому вопросу нет единого мнения. Современная стратегия использования иммуностропных препаратов без оценки иммунного статуса предусматривает их применение исключительно в профилактических целях:

- при неблагоприятной эпидемиологической ситуации по какому-либо инфекционному заболеванию;
- перед проведением хирургического вмешательства;
- у детей, инфицированных ВИЧ, в том числе больных СПИДом;
- при тяжелых онкологических заболеваниях [7].

У новорожденных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями рекомендуется применение иммунозаместительной терапии в составе комплексной реабилитации, включающей антибиотики и другие препараты [6].

Обязательно следует проводить **иммуномодулирующую терапию** (ИМТ) при длительно протекающих и

часто рецидивирующих инфекционных процессах с выявленными иммунными нарушениями. В педиатрии это группа **часто и длительно болеющих детей** (ЧДБ). Необходимо помнить, что ЧДБ – это диспансерная группа, а не диагноз и не нозологическая форма. Разработаны критерии включения в группу ЧДБ детей разного возраста в зависимости от частоты острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в год (Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., 1989 г.):

Возраст	Частота ОРЗ в год
до 1 года	≥4
1–3 года	≥6
4–5 лет	≥5
старше 5 лет	≥4

У ЧДБ детей необходимо исключать такие заболевания, как ПИД, цилиарная недостаточность, пороки развития легких и бронхов, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, гельминтозы, сахарный диабет, пороки сердца, хроническая патология ЛОР-органов.

Для проведения у ЧДБ рациональной ИМТ необходимо достоверное установление как нозологического диагноза, так и факторов (эндогенных и экзогенных), приводящих к частой заболеваемости. В большинстве случаев ИМТ должна проводиться в комплексе с антибиотиками, противовирусными и противогрибковыми препаратами.

Курсы ИМТ у детей проводят циклично, сочетая их с немедикаментозными методами иммунореабилитации (курортными и физиотерапевтическими). Количество циклов определяется выраженностью клинических проявлений и иммунных нарушений (от 2–3 до 5–6 и более), длительность сочетанного амбулаторно-санаторного лечения составляет не менее 3 лет.

В педиатрии проведение ИМТ основано на осуществлении принципов этапности, непрерывности и преемственности ведения больного. Предусматривается последовательное и непрерывное введение иммуностропного средства на всех этапах комплексного лечения ребенка (стационар–поликлиника–санаторий) до полного восстановления функций всех звеньев ИС.

Оптимальным считается индивидуальный подбор методов и препаратов ИМТ, обладающих одной направленностью, но имеющих различные механизмы действия.

Иммуномодуляторы принято различать по их происхождению. Предложенная **классификация иммуномодуляторов** составлена согласно принципу, изложенному в работах Р.М. Хаитова [3]:

- препараты микробного происхождения (в том числе пробиотики);
- препараты растительного происхождения;
- пептидные препараты;
- цитокины и препараты на их основе;
- синтетические препараты;
- препараты на основе природных средств.

Наибольшее распространение в педиатрии нашли иммуномодуляторы микробного и растительного происхождения, интерфероны и их индукторы, а также иммуноглобулины для внутривенного введения [8–10].

Иммуномодуляторы микробного происхождения

Исследования последних лет показали, что в ротоглоточном сегменте у ЧДБ с наличием ЛОР-патологии и без нее выявляются возбудители: *S. pneumoniae* (25–30%), *H. influenzae* (15–20%), *M. catarrhalis* (15–20%), *S. pyogenes* (2–5%), представители грамотрицательной микрофлоры, различные вирусы [11, 12]. Это послужило основанием для использования **бактериальных лизатов** с целью увеличения продукции специфических антител (секреторных IgA), а также стимуляции неспецифических факторов защиты (цитокинов, NK-клеток, клеток макрофагально-фагоцититарной системы и др.) [13]. На смену пирогеналу и продиогиозану пришли бактериальные лизаты, различающиеся по составу и механизмам действия (таблица). Принято различать **бактериальные лизаты** системного (Бронхо-мунал, рибомунил) и местного (ИРС-19, имудон) действия [10].

Состав и показания к применению основных иммуномодуляторов микробного происхождения

Препарат	Состав	Показания к применению
Бронхо-мунал	Лизат <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. ozaenae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. viridans</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Профилактика и лечение рецидивирующих инфекций дыхательных путей
Имудон	Лизат <i>L. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. fermentatum</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>C. pseudodiphtheriticum</i> , <i>F. fusiformis</i> , <i>C. albicans</i>	Гингивит, пародонтит, альвеолярная пиорея, перикоронит, пародонтальные абсцессы, глоссит, стоматит, кандидоз полости рта
ИРС-19	Лизат <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	Терапия и профилактика рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей
Нуклеинат натрия	Натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемая из дрожжей	Хронические вирусные и бактериальные инфекции, лейкопении
Пирогенал	Липополисахарид <i>P. aeruginosa</i>	Хронические инфекции, некоторые аллергические процессы, псориаз, дерматозы
Продигиозан	Липополисахарид <i>Bac. prodigiosum</i>	Хронические инфекции, длительно не заживающие раны
Рибомунил	Рибосомы <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , пептидогликан <i>K. pneumoniae</i>	Хронические неспецифические заболевания дыхательных путей
Рузам	Продукт жизнедеятельности термофильного стафилококка	Хронические неспецифические заболевания легких, бронхиальная астма

Применение **бактериальных лизатов местного действия** (ИРС-19 и имудона) у детей с рецидивирующими риносинуситами, трахеобронхитами, аденоидитами позволяет нормализовать систему местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей, носа, околоносовых пазух и глотки, повысить устойчивость к вирусным и другим инфекциям, снизить вероятность бактериальных осложнений [14]. Среди ЛОР-врачей сформировалось мнение, что эти местные иммуномодуляторы эффективны в профилактике частых ОРЗ [10]. Вместе с тем данные экспериментальных работ свидетельствуют о том, что в ряде случаев воздействие местных иммуномодуляторов недостаточно. Это может быть связано с тем, что слизистые оболочки ротоглотки захватывают незначительную часть антигенных субстанций, так как время контакта препарата со слизистой недостаточное: хотя здесь нет реснитчатого эпителия, но слюна постоянно омывает эту область, мешая контакту препарата с клетками. Прямые данные о времени воздействия местных бактериальных лизатов и их эффективности в отношении профилактики инфекций нижних дыхательных путей отсутствуют [7].

Потому в педиатрической практике наибольшее распространение получили **бактериальные лизаты системного действия** [14, 15]. Многочислен-

ными исследованиями показано, что применение **Бронхо-мунала** у ЧДБ ведет к урежению острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), снижает вероятность бактериальных осложнений. Так, у больных, пролеченных Бронхо-муналом, уменьшалось число обострений в 4,8 раз, суммарная длительность обострений – в 6,3 раза, длительность лечения антибиотиками – в 12 раз [6, 16]. Хороший эффект Бронхо-мунала получен и у взрослых. Бронхо-мунал дает и заметный фармакоэкономический эффект: сокращая сроки лечения инфекций дыхательных путей в среднем на 3,8 дня, его прием экономит до 15 евро на одного больного в период госпитализации [17].

Очевидным противоинфекционным эффектом Бронхо-мунала, помимо увеличения уровня специфических антител, является нарастание уровней IgA как в сыворотке крови, так и в секрете дыхательных путей (за исключением случаев селективного дефицита IgA). Одновременно происходит увеличение концентраций интерлейкина-2, γ -интерферона, а также снижение уровней интерлейкина-4, фактора α некроза опухолей. Эти сдвиги, особенно выраженные у детей с бронхиальной астмой и дермато-респираторным синдромом, можно интерпретировать как переключение иммунного ответа Th₂-типа на Th₁-тип [8]. При включении Бронхо-мунала в комплексную тера-

пию дети с бронхиальной астмой не только реже болели ОРВИ, но и в меньшей степени были подвержены приступам бронхообструкции [9].

С учетом одностороннего действия местных и системных бактериальных лизатов, естественно ставить вопрос о возможности их совместного применения. Такой опыт есть [18], но в связи с неоднозначностью полученных результатов исследования в этом направлении следует расширить.

В настоящее время у ЧДБ неоправданно широко используются антибиотики, что приводит к дисбиозу ротоглоточного сегмента, а в некоторых случаях – и к полному отсутствию облигатной микрофлоры. В свете этих данных уместно высказать гипотезу о том, что бактериальные лизаты (в частности Бронхо-мунал) у современных детей возмещают недостаток стимуляции, связанной с бактериальной инфекцией, и оказывают положительное адаптогенное воздействие на ИС [7].

Заключение

Проблема эффективного использования ИМТ в педиатрии остается крайне актуальной. Следует избегать неоправданного назначения иммуностропных средств, которые могут вызывать побочные эффекты, более тяжелые, чем исходное заболевание. Заслуживает внимания накопленный

большой опыт использования бактериальных лизатов – препаратов, восполняющих недостаток физиологической иммуностимуляции. Перспективно применение растительных адаптогенов, а также препаратов интерферона и его индукторов – как с профилактической, так и с лечебной целью. Борьба с инфекционно-воспалительными заболеваниями новорожденных детей в настоящее время невозможна без использования иммуноглобулинов для внутривенного введения. Думается, у иммуномодулирующей терапии в педиатрии большое будущее, в основном за счет повышения специфичности ее воздействия.

Список литературы

1. Галавит. Клинические исследования. М., 2002.
2. Манько В.М. и др. // Иммунология. 2002. № 3. С. 132.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунология. 2000. № 5. С. 4.
4. Ройт А. и др. Иммунология. М., 2000.
5. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М., 2002. С. 301.
6. Gutierrez-Tarago M.D., Berber A. // Chest. 2001. V. 119. P. 1742.
7. Ridolphi H. // Medecine Generale. 2004. V. 18. № 644. P. 319.
8. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. М., 2004. С. 46.
9. Булакова В.А. Влияние вирусных инфекций на развитие и течение atopических болезней у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
10. Гаращенко Т.И. и др. // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2. № 5. С. 34.
11. Brook J. et al. // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2000. V. 109. P. 1.
12. Schaad V. et al. // International Symposium on Respiratory Infections in Pediatric: Recent Finding and Prospects. Geneva, 2001.
13. Arunachalam K. et al. // Eur. J. Clin. Nutr. 2000. V. 54. P. 263.
14. Jara-Perez I.V., Berber A. // Clin. Therapeutics. 2000. V. 22. P. 748.
15. Bene M.C. et al. // Scand. J. Immunol. 1996. V. 38. P. 496.
16. Marticardi P.M. et al. // Allergy. 2003. V. 58. P. 461.
17. Белоусов Ю.Б. // Качественная клиническая практика. 2002. Спец. вып. С. 15.
18. Boquete M. et al. // J. Allergol. Immunopathol. 2000. V. 28. № 3. P. 89.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81166.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 81610.