

Лекция

Н.Д. Сорока

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Особенности иммунотерапии затяжных и рецидивирующих респираторных болезней у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ ОБ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ДЕТЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА, ОПРЕДЕЛЕНА РОЛЬ ЗАТЯЖНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (БОД). ПРИВЕДЕНЫ ДАННЫЕ ОБ ОСНОВНЫХ ПРИЧИННЫХ ФАКТОРАХ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАТЯЖНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ БОД. ОПРЕДЕЛЕНА РОЛЬ ИММУНОКОРРЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНО ПРОТЕКАЮЩИХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ БОЛЕЗНЕЙ. ПРИВЕДЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА, ДЕМОНСТРИРУЮЩИЕ ВЫСОКИЙ ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ЗАТЯЖНЫЕ И РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ФОРМЫ, ИММУНОКОРРЕКЦИЯ.

88

Контактная информация:

Сорока Наталья Дмитриевна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры педиатрии № 1
Санкт-Петербургской медицинской
академии последипломного образования,
главный детский пульмонолог
Комитета здравоохранения С-Пб
Адрес: 193036 Санкт-Петербург,
Лиговский проспект, д. 8,
детская городская больница № 19
им. К.А. Раухфуса,
кафедра педиатрии № 1 СПб МАПО,
тел. (812) 717-77-28
Статья поступила 10.04.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Инфекционная заболеваемость респираторного тракта в детском возрасте является наиболее серьезной проблемой отечественного здравоохранения. Это связано с широкой распространенностью инфекций среди детского населения вне зависимости от возраста и региона проживания, большим числом возбудителей, отсутствием тенденций к снижению заболеваемости. Несмотря на большой арсенал имеющихся лекарственных средств профилактического, этиотропного и патогенетического воздействия, не снижается потребность в создании и внедрении в лечебную практику новых препаратов, возрастает экономическое бремя, которое ложится как на семью пациента, так и на общество в целом, сохраняется летальность. По данным медицинской статистики Санкт-Петербурга, заболеваемость детского населения города болезнями органов дыхания за последний десятилетний период наблюдения, имеет тенденцию к увеличению. Только в 2007 г. БОД зарегистрированы у 817 266 человек (показатель заболеваемости 14,9 на 100 000 среднегодового детского населения). Динамика заболеваемости БОД среди детей Санкт-Петербурга (1993–2007 гг.) представлена на рис. 1.

Констатируя ежегодное увеличение в структуре БОД болезней аллергической природы, следует отметить несравненно больший удельный вес респираторных болезней инфекционной этиологии (до 80% всех БОД).

Экономический анализ, проведенный отечественными экспертами, свидетельствует, что ущерб государству, наносимый только одним случаем респираторной болезни, оценивается в 100 000 руб.

N.D. Soroka

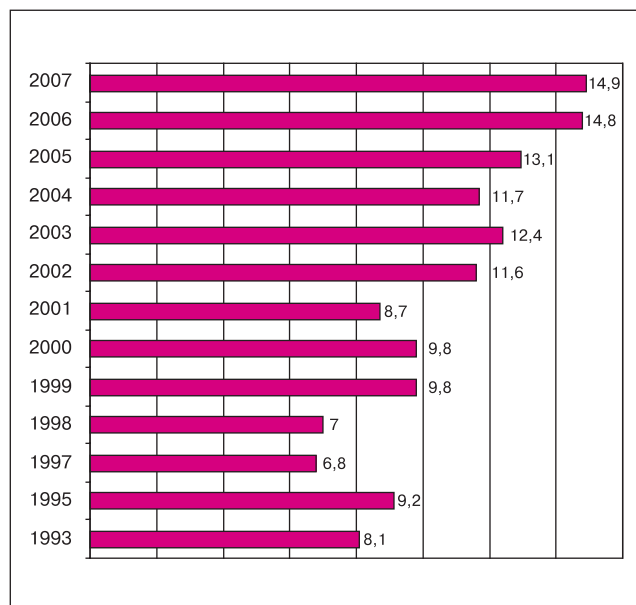
St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

Specificity of immunotherapy for lingering and recurrent respiratory diseases of children

THE ARTICLE CONSIDERS ASPECTS OF INFECTIOUS DISEASES OF RESPIRATORY TRACT OF CHILDREN IN ST PETERSBURG; DETERMINES THE ROLE OF LINGERING AND RECURRENT VARIATIONS OF THE RESPIRATORY DISEASES; GIVES DATA ON THE BASIC FACTORS OF FORMING LINGERING AND RECURRENT RESPIRATORY DISEASES. THE ARTICLE IDENTIFIES THE ROLE OF IMMUNOCORRECTION IN THE TREATMENT OF UNFAVORABLY DEVELOPING OF BRONCHOPULMONARY DISEASES. IT GIVES THE FINDINGS OF A CLINICAL TEST OF APPLYING IMMUNOCORRECTED MEDICATION WITH A HIGH CURATIVE EFFECT OF THE THERAPY.

KEY WORDS: CHILDREN, RESPIRATORY DISEASES, LINGERING AND RECURRENT VARIATIONS, IMMUNOCORRECTION.

Рис. 1. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания среди детей Санкт-Петербурга (1993–2007 гг.) на 100 000 среднегодового детского населения



раторной инфекции составляет от 3000 до 5000 рублей [1]. Исходя из этих данных, суммарные общественные экономические потери Санкт-Петербурга только от респираторных болезней детского населения складываются ежегодно в миллиарды рублей (более 74 млн \$ США — 2007 г.).

В последние годы, крупными педиатрическими медицинскими центрами Санкт-Петербурга, отмечено изменение характера течения респираторных инфекций за счет существенного снижения количества фатальных и тяжелых форм болезней. Однако, отмечается нарастание числа больных с вяло текущими, затяжными, рецидивирующими вариантами течения бронхолегочных процессов (особенно пневмоний и бронхитов), с частичной эрадикацией возбудителя, с отсутствием полного клиничко-рентгенологического завершения воспалительного процесса. Такие пациенты, впоследствии пополняют группу часто болеющих детей (ЧБД), которая, по данным разных авторов, составляет от 20 до 65% детской популяции, причем наибольшая часть среди ЧБД представлена детьми первых 3–5 лет жизни, имеющими возрастные особенности или транзиторные, отклонения в иммунной системе [2].

Согласно результатам многолетних наблюдений Детского городского пульмонологического центра (ДГПЦ) Санкт-Петербурга, отмечается ежегодный рост числа обращений детского населения по поводу БОД, причем более 70% случаев бронхолегочных болезней характеризуются затяжным или рецидивирующим течением и требуют длительного динамического наблюдения и лечения. Динамика регистрации неблагоприятных вариантов течения респираторных болезней (по данным ДГПЦ 2000–2007 гг.) представлена на рис. 2.

Актуальность и медицинское значение неблагоприятно протекающих БОД у детей — очевидны, поскольку именно длительно текущие и рецидивирующие бронхолегочные процессы, без полного клиничко-рентгенологического и морфологического завершения, могут быть



Рибомунил

Мембранные протеоглики + рибосомы

РАЗОРВАТЬ ПОРОЧНЫЙ КРУГ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ЧБД
- ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ
- ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ПЕРОРАЛЬНАЯ ВАКЦИНА:

- Максимальная степень очистки и наименьшая токсичность
- Вырабатывает длительную иммунную память
- Не вызывает активизации аллергических заболеваний
- Может применяться в острой стадии заболевания в сочетании с антибиотиками

КОРРЕКТОР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА:

- Не требует исходного определения иммунного статуса
- Увеличивает сопротивляемость организма респираторным вирусным и бактериальным инфекциям
- Облегчает течение болезни и ускоряет выздоровление

Форма выпуска

Таблетки, в упаковке 4 шт. (по одной разовой дозе) и 12 шт. (по 1/3 разовой дозы)
Рег. удостоверение №011369/01 от 10.06.2005

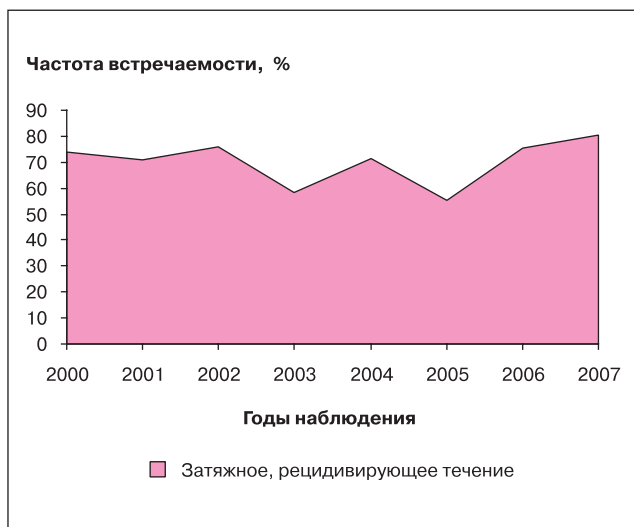
Пакетики для приготовления питьевого раствора, в упаковке 4 шт.
Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005



ЗАО "А/О Пьер Фабр"
119048 Москва Усачева 33 стр. 1.
Тел.: (495) 745 26 50; Факс.: (495) 745 26 54

Пьер Фабр
Медикамент

Рис. 2. Динамика регистрации затяжных и рецидивирующих вариантов течения респираторных болезней (по данным ДГПЦ 2000–2007 гг.)



источником формирования хронических форм болезней, быть причиной инвалидности. Доказано, что распространенность хронической патологии у детей с затяжными и рецидивирующими БОД достаточно высока и составляет, по данным статистических исследований, 190–230 на 1000 детского населения [1]. Экономический же ущерб неблагоприятно протекающих БОД оценивается экспертами Российской Федерации в сумму эквивалентную 1,6 млрд \$, причем диагностический поиск, диспансерное наблюдение пациентов этой группы требуют дополнительного, несравненно более значительного увеличения экономических затрат. В среднем, ущерб обострения или рецидива болезни, только за счет стоимости исключительно базового набора медикаментов, увеличивается на 15–100 \$ (450–3000 рублей). Таким образом, каждый неблагоприятно протекающий эпизод или рецидив бронхолегочного заболевания, повышает не только риск осложнений и ухудшает исход, но и увеличивает прямые и не прямые затраты на лечение [5].

Среди основных, непосредственных причин затяжного и рецидивирующего течения БОД у детей следует отметить:

- ухудшение уровня здоровья детского населения с увеличением в популяции числа детей с дефектами факторов защиты. Это убедительно показали данные диспансеризации детского населения РФ, проведенной в 2002 г. Было выявлено, что большинство детей, проживающих в РФ, относится к 2-й группе здоровья, то есть, имеет некоторые функциональные и морфологические особенности организма, отклонения в иммунном статусе, в физическом развитии [3];
- негативные ante/постнатальные факторы, отражающиеся на функционировании иммунной системы и других защитных механизмах [1];
- наличие у большинства пациентов различных фоновых болезней и коморбидных состояний, особенно аллергической природы, распространенность которых по данным отечественных и зарубежных авторов составляют до 20–40% всего населения планеты [3–4];

- рост резистентности микрофлоры к антибактериальным препаратам, традиционно используемым в педиатрии (пенициллинам, макролидам, цефалоспорином 1-го поколения), с увеличением в популяции числа детей с персистирующей инфекцией, то есть числа пациентов, не способных к полной эрадикации микроорганизма;
- ятрогенное воздействие, связанное с чрезвычайно широким и нерациональным использованием лекарств (особенно длительным и нерациональным применением антибиотиков и жаропонижающих препаратов, обладающих иммунодепрессивными свойствами).

Многочисленными научными исследованиями, посвященными проблеме затяжных и рецидивирующих респираторных инфекций у детей, убедительно показано, что в основе подавляющего большинства этих состояний лежат вторичные, приобретенные в ходе течения инфекционного процесса нарушения иммунного гомеостаза, причем, как правило, транзиторного характера. Именно поэтому, в последние годы, большое значение в комплексном лечении неблагоприятно протекающих форм заболеваний респираторного тракта, придается восстановлению нарушенного иммунного гомеостаза, то есть иммунокоррекции. Следует отметить, что в настоящее время в РФ зарегистрировано более 1100 иммуностропных препаратов (6,5% всех зарегистрированных лекарственных средств) самого разного происхождения, оказывающих в той или иной мере влияние на иммунный статус организма (микробных, растительных, пептидных, созданных на основе цитокинов, синтетических). Большое число препаратов осложняет выбор лекарства и не всегда демонстрирует ожидаемый клинический эффект. Многие из иммунокоррирующих препаратов имеют строго направленное воздействие на иммунную систему, что требует серьезного иммунологического обследования пациента с целью уточнения уровня, характера и степени выраженности иммунного нарушения. Ряд препаратов имеют серьезные побочные и нежелательные эффекты. Некоторые лекарства недостаточно изучены или не допущены к применению в педиатрической практике. Поэтому, выбор лекарственного препарата для иммунокоррекции ребенка, является чрезвычайно ответственным мероприятием. В педиатрии до настоящего времени не разработаны единые подходы к иммунотерапии. Однако этот вид лечения считается целесообразным и обоснованным:

- в группе часто болеющих детей;
- при затяжных, рецидивирующих и хронических инфекционных процессах;
- у инфицированных туберкулезом детей, при наличии локальной или генерализованной грибковой инфекции;
- при неблагоприятной эпидемической ситуации по респираторным и другим инфекциям;
- у детей, инфицированных ВИЧ или больных СПИДом;
- при некоторых формах онкологических болезней.

Иммунотерапия может проводиться на всех этапах комплексного лечения пациента (стационар-поликлиника-санаторий) с индивидуальным подбором препарата до полного функционального восстановления всех звеньев иммунной системы [6].

При выборе иммунокорригирующего препарата для комплексного лечения затяжных и рецидивирующих респираторных инфекций следует учитывать следующие обязательные условия:

- препарат должен быть разрешен к использованию в педиатрической практике;
- должен обладать эффективностью, убедительно доказанной в клинических испытаниях (иметь хороший уровень доказательности);
- иметь хороший профиль безопасности с минимальным числом побочных и нежелательных эффектов;
- иметь возможность быть использованным по клиническим показаниям, без обязательного предварительного иммунологического обследования пациента;
- предоставлять возможность применения, как в острый период болезни, так и для профилактики респираторных инфекционных болезней.

Наиболее часто в современной терапии неблагоприятно протекающих респираторных инфекций у детей, с целью иммунокоррекции, назначают иммуномодуляторы — лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту) [8]. Особой популярностью у педиатров пользуются иммуномодуляторы бактериального происхождения. Это связано с многолетним опытом их клинического использования (с начала XX века). В состав бактериальных иммуномодуляторов входят лиофилизированные экстракты (лизаты) наиболее актуальных возбудителей респираторных инфекций. Эти лекарственные средства при введении в организм способны индуцировать специфический иммунный ответ, а для их назначения не требуется предварительное иммунологическое обследование пациента.

Бактериальные иммуномодуляторы принято классифицировать по месту их максимального фармакологического эффекта: на препараты преимущественно местного и системного действия.

К препаратам местного действия относятся ИРС 19, Имудон, **системного действия** — рибомунил, Бронхо-мунал, Ликопид и т.д.

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). Рибомунил представляет собой рибосомально-протеогликановый комплекс, состоящим из рибосом четырех наиболее актуальных возбудителей болезней верхних и нижних дыхательных путей (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza*, *K. pneumoniae*), а также содержит в качестве адьюванта протеогликанов клеточной стенки *K. pneumoniae*.

Рибомунил — единственный в мире препарат из рибосомальных фракций, разрешенный к клиническому использованию. Рибосомы, входящие в его состав, содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий. При введении в организм они способны вызывать образование специфических антител к проблемным возбудителям. Доказано, что рибосомальные фракции являются более очищенными, чем лизаты цельных бактерий и более иммуногенными. Высокую иммуностимулирующую активность препарата объясняют содер-

жанием в рибосомах иммуногенных детерминант общих с детерминантами клеточной поверхности, но связанных с РНК рибосом и в таком виде более иммуногенных (1 мкг рибосом эквивалентен по иммуногенности 1 мг лизата и защищает также как 1 мкг ослабленной вакцины) [9]. Имеющиеся в препарате мембранные протеогликанов усиливают выраженность антительного ответа в 5 и более раз по сравнению с изолированным приемом рибосом, а также оказывают стимулирующее влияние на неспецифический иммунитет за счет усиления фагоцитарной активности макрофагов, полинуклеарных лейкоцитов, повышения концентрации факторов неспецифической резистентности [10].

В исследованиях было доказано, что рибомунил

- стимулирует образование специфических антител, идентичных антигенам респираторных патогенов как со стороны местного, так и системного иммунитета;
- стимулирует функциональную активность Т и В лимфоцитов;
- стимулирует выработку специфических антител (IgM, IgG и особенно значительно сывороточного и секреторного IgA);
- повышает количество CD3+, CD4+;
- стимулирует выработку некоторых интерлейкинов (ИЛ 1; ИЛ 6) и интерферонов, нормализует показатели перекисного окисления липидов, активизирует хемотаксис и фагоцитоз (макрофагальный и полинуклеарный) [10];
- 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 имеет выявленных лекарственных взаимодействий с другими препаратами и разрешен к применению у детей с 6-ти месячного возраста [2, 7].

Таким образом, с учетом иммунокорригирующих свойств препарата, рибомунил можно рассматривать как вакцину с иммуномодулирующим эффектом, формирующую длительную иммунную память. Средняя продолжительность терапевтического эффекта после проведения трехмесячного курса лечения может продолжаться до 1,5–2 лет [11]. С учетом вакцинального эффекта, этот 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.

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

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, из которых 19 двойных слепых плацебо контролируемых были выполнены с участием 14 213 пациентов с рецидивирующими бронхолегочными инфекциями (взрослых и детей) [11].

Детский городской пульмонологический центр Санкт-Петербурга располагает 10-летним опытом клинического использования рибомунила у детей самого разного возраста (от 12 мес до 17 лет). Только за последние три года препарат использован с целью восстановления иммунологической дисфункции в комплексном лечении 80 пациентов с затяжным и рецидивирующим течением наиболее распространенных клинических вариантов БОД, прежде всего пневмоний, бронхитов, бронхиальной астмы. Особенности клинического течения затяжных вариантов БОД характеризовались нетяжелым, но вялотекущим бронхолегочным процессом, в клинике которого преобладали продолжительный кашель и физикальная симптоматика (длительные хрипы и/или перкуторные изменения).

Для рецидивирующих вариантов БОД были характерны повторные респираторные эпизоды, протекающие по типу острых бронхитов или пневмоний, через «светлые» промежутки после выздоровления, каждый из которых, в свою очередь, завершался полной или частичной обратной динамикой. Симптоматика поражения дыхательных путей при затяжных и рецидивирующих БОД по данным ДГПЦ представлена в таблице.

Курсы иммунотерапии рибомунилом проводились в разные сроки болезней (чаще в период вялотекущего обострения) в комплексе с антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, антигистаминными, бронходилатационными и другими препаратами. Подобная комплексная терапия респираторных болезней способствовала:

- облегчению клинического течения и сокращению сроков бронхолегочных эпизодов, снижению потребности в антибактериальных препаратах у подавляющего большинства пациентов (65%);
- снижению числа обострений в течение года при рецидивирующем течении респираторных болезней (45%);

Таблица. Клиническая симптоматика поражения дыхательных путей при затяжных и рецидивирующих бронхолегочных болезнях у детей ($n = 80$) (по данным ДГПЦ)

Клинические симптомы	Частота встречаемости, %
Кашель	50
Мокрота	18,8
Физикальная симптоматика	17,5
Бронхообструктивный синдром	10
Наличие всех симптомов	3,7

- сокращению сроков обострения и увеличению продолжительности ремиссии при бронхиальной астме, особенно при инфекционной зависимости болезни;
- профилактике внутрибольничного инфицирования в период эпидемических подъемов заболеваемости ОРВИ.

Следует отметить отсутствие лекарственного взаимодействия с препаратами, наиболее часто применяемыми в лечении респираторных инфекций. Рибомунил хорошо сочетался с антибиотиками (пенициллинами, макролидами, цефалоспоридами), ингаляционными кортикостероидами, антигистаминными препаратами, бронходилататорами и др. Значимых нежелательных или побочных эффектов, непосредственно связанных с приемом препарата, в наших наблюдениях зарегистрировано не было. Накопленный нами опыт клинического применения рибомунила в комплексном лечении неблагоприятно протекающих БОД у детей позволяет считать целесообразным включение препарата в лечебный процесс с целью безопасной иммунокоррекции, позволяющей облегчить тяжесть течения, сократить продолжительность болезни, уменьшить медикаментозную нагрузку, восстановить иммунный гомеостаз организма, предупредить возможные рецидивы, осложнения, хронизацию болезней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2004. — С. 8–10.
2. Коровина Н.А. и др. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей. — М., 2001. — С. 5–15.
3. Геппе Н.А. Курение табака у детей и подростков: влияние на состояние здоровья и профилактика. Атмосфера // Пульмонология и аллергология. — 2007. — № 3. — С. 15–18.
4. Намазова Л.С. и др. Иммунотерапия пациентов с респираторной аллергией // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 9. — С. 474–475.
5. Шахнина И.Л. Грипп и острые респираторные заболевания — приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения. Информационный сборник. — М., 1998. — С. 10–17.

6. Сенцова Т.Б. Иммуномодуляторы в практике педиатра. Атмосфера // Пульмонология и аллергология. — 2007. — № 3. — С. 44–45.
7. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М., 2002. — С. 30.
8. Нестерова И.А., Старченко А.А. и соавт. Иммунотерапия и иммуностропные препараты. Справочник по иммунотерапии. — СПб.: Диалог, 2002. — С. 88–100.
9. Faure G., Bene M.C. Use of bacterial ribosomal immunostimulators in respiratory tract infections // Clin. Immunother. — 1995. — № 4. — Р. 138.
10. Youmans A.S., Youmans G.P. Immunogenic activity of ribosomal fraction obtained from Mycobacterium tuberculosis // J. Bacteriol. — 1965. — Р. 89–130.
11. Бойль П., Робертсон К., Белланти Дж. А. Методический анализ опубликованных клинических испытаний рибомунила в профилактике бронхолегочных и ЛОР инфекций // Мед. новости. — 2000. — № 9. — С. 32–33.