

© Коллектив авторов, 2016

Т.П. Маркова, Л.Г. Ярилина, Д.Г. Чувиров, А.Г. Чувирова, М.Н. Ким

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ В ПЕДИАТРИИ

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»,
Москва, РФ

Иммунотропные препараты – лекарственные средства, оказывающие влияние на иммунную систему (клетки, синтез иммуноглобулинов, цитокинов). Бактериальные лизаты (БЛ) появились в 70-х годах XX века, создавались как бактериальные вакцины, но не вызывают формирования стойкого протективного иммунитета. Они стимулируют синтез специфического IgA, активируют дендритные клетки, Т-клетки, синтез цитокинов, вызывают сдвиг баланса в сторону адаптивного иммунитета. Активация местного иммунитета снижает обсемененность слизистых оболочек бактериальной флорой. Клинические эффекты связаны со снижением частоты ОРЗ, потребности в назначении антибиотиков. Разнообразие иммунотропных препаратов ставит задачу определения показаний к назначению и знания механизмов действия. Накоплен опыт применения в педиатрии БЛ, зарекомендовавших себя как безопасные лекарственные препараты, которые, взаимодействуя с клетками иммунной системы, снижают частоту и тяжесть респираторных инфекций, потребность в назначении антибиотиков.

Ключевые слова: иммунитет, иммуномодуляторы, бактериальные лизаты, респираторные инфекции, дети.

Цит.: Т.П. Маркова, Л.Г. Ярилина, Д.Г. Чувиров, А.Г. Чувирова, М.Н. Ким. Бактериальные лизаты в педиатрии. *Педиатрия*. 2016; 95 (5): 91–98.

T.P. Markova, L.G. Yarilina, D.G. Chuvirov, A.G. Chuvirova, M.N. Kim

BACTERIAL LYSATES IN PEDIATRICS

Institute for Advanced Studies of the Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia

Immunotropic drugs are medications that affect the immune system (cells, synthesis of immunoglobulins, cytokines). Bacterial lysates (BL) appeared in 1970, as bacterial vaccines, but they do not cause resistant protective immunity formation. They stimulate specific IgA synthesis, activate dendritic cells, T-cells, cytokines synthesis, cause a shift in the balance towards adaptive immunity. Activation of local immunity reduces contamination of mucous membranes of the bacterial flora. Clinical effects associated with reduced ARI frequency and need for antibiotic treatment. A variety of immune preparations raises the problem of determining indications for medicines and knowledge of their action mechanisms. BL are commonly used in pediatrics, and they proved themselves as a safe medication that interacts with immune system cells, reduce frequency and severity of respiratory infections, need for antibiotic treatment.

Keywords: immunity, immunomodulators, bacterial lysates, respiratory infections, children.

Quote: T.P. Markova, L.G. Yarilina, D.G. Chuvirov, A.G. Chuvirova, M.N. Kim. Bacterial lysates in pediatrics. *Pediatrics*. 2016; 95 (5): 91–98.

Иммунотропные препараты относятся к лекарственным средствам, оказывающим влия-

ние на различные звенья иммунной системы или выработку цитокинов. Были предложе-

Контактная информация:

Маркова Татьяна Петровна – д.м.н., проф., зав. каф. иммунопатологии и иммунодиагностики ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»
Адрес: Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2
Тел.: (926) 539-97-49, E-mail: logot12@list.ru
Статья поступила 29.03.16, принята к печати 30.06.16.

Contact Information:

Markova Tatyana Petrovna – MD., prof., Head of Immunopathology and Immunodiagnosics Department, Institute for Advanced Studies of the Federal Biomedical Agency
Address: Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye, 24/2
Tel.: (926) 539-97-49, E-mail: logot12@list.ru
Received on Marh. 29, 2016, submitted for publication on Jun. 30, 2016.

ны следующие классификации иммуотропных препаратов: Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин (1996); В.С. Ширинский (1997); И.В. Нестерова, Р.И. Сепиашвилли (2000); И.В. Нестерова, А.А. Старченко, С.А. Иванова, А.С. Симбирцев (2002); Т.П. Маркова (2003) [1–4].

Классификация иммуотропных препаратов с учетом их происхождения [1] и наиболее известные средства представлены в табл. 1.

Врачи-педиатры в своей практике чаще используют бактериальные лизаты (БЛ), препараты растительного происхождения, продукты пчеловодства, интерфероны (ИФН) и индукторы выработки ИФН.

Среди иммуотропных препаратов растительного происхождения изучен механизм действия и часто применяются лекарства, полученные из эхинацеи (эхинацея, эхинацин, иммунал). Родина этого многолетнего растения (*Echinacea angustifolia* и *Echinacea purpurea*) – Северная Америка. С давних времен индейцы использовали эхинацею в лечении инфекционных заболеваний. Использование растительных препаратов более безопасно, если у человека нет лекарственной непереносимости, но, с другой

стороны, они менее эффективны и требуют более длительного приема. Создан препарат иммунал плюс С, в комплексе с витамином С, что повышает эффективность препарата [5].

Среди продуктов пчеловодства наиболее изучен прополис, он усиливает фагоцитоз, стимулирует созревание лимфоцитов в тимусе. Есть данные, что продукт пчеловодства – мед, также стимулирует фагоцитоз [6, 7].

Изучение свойств и механизма действия БЛ подтверждает их иммуотропный эффект и указывает на отсутствие формирования стойкого протективного иммунитета против возбудителей, входящих в их состав, поэтому более правильно называть эти лекарственные средства бактериальными иммуномодуляторами. Первые препараты из этой группы появились в 70-х годах XX века. Все лизаты можно подразделить на:

Бактериальные иммуномодуляторы:

I. лизаты микроорганизмов: синтетические препараты:

- Бронхо-Ваксом ликолипид;
- Бронхо-мунал;
- Рибомунил;
- ИРС-19;

Таблица 1

Классификация иммуотропных препаратов [1]

I. Препараты бактериального происхождения	
Лизаты микроорганизмов: бронхо-мунал, рибомунил, ВП-4 (вакцина поликомпонентная), биостим, ИРС-19, имудон, солкоуровак, рузам, флонивин-БС, сальмозан, продигиозан, пирогенал	Синтетические препараты: ликолипид
II. Препараты растительного происхождения: эхинацея, иммунал, иммунал плюс С, иммуном	
III. Продукты пчеловодства: прополис	
IV. Гормоны, цитокины и медиаторы	
1. Препараты тимуса	
Природного происхождения: тактивин, тималин, тимотропин	Синтетические препараты: тимоген, имунофан
2. Препараты костного мозга	
Природного происхождения: миелолипид	Синтетические препараты: серамил
3. Интерфероны	
Природного происхождения: интерферон лейкоцитарный, лейкоинтерферон	Рекомбинантные препараты: реалдерон, реаферон, интрон А, виферон, ингарон
4. Индукторы выработки интерферона	
Природного происхождения: саврац, рогасин, мегасин, кагоцел, гозалидон, ридостин, ларифан	Синтетические препараты: циклоферон, амиксин, полудан, полигуацил, амплиген
5. Интерлейкины: беталейкин, ронколейкин	
6. Моноцито-гранулоцито-макрофагальные колониестимулирующие факторы: лейкомакс, граноцит, нейпоген, лейкоцитарный трансфер-фактор	
7. Фактор некроза опухоли	
V. Производные полиэтиленпиперазина: полиоксидоний	
VI. Препараты, содержащие нуклеиновые кислоты или их производные	
Природного происхождения: нуклеинат натрия, зимозан, деринат натрия	Синтетические препараты: метилурацил, пентоксил
VII. Сульфопиримидиновые производные: диуцифон	
VIII. Производные имидазола: левамизол	
IX. Инозин пранобекс: изопринозин, гроприносин	
X. Производные аминифталгидразида: галавит	
XI. Иммуноглобулины: иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин человека донорский, иммуноглобулин человека для внутривенного введения, актогамм, цитотект, интраглобин, иммуноглобулин противоаллергический	
XII. Моноклональные антитела: антитела против IgE (omalizumab), антитела к фактору некроза опухоли – альфа (infliximab), антитела против CD20 (rutiximab)	
XIII. Иммунодепрессанты: циклоспорин, антилимфоцитарный глобулин, тимодепрессин	

- Имудон;
- Солкоуровак;
- Солкотриховак;
- Сальмозан;
- Продигиозан;
- Пирогенал;
- Исмиген.

II. Системного действия:

- Бронхо-Ваксом;
- Бронхо-мунал;
- Рибомунил;
- Ликолипид (таблетированная форма 10 мг);
- Исмиген.

III. Преимущественно топического действия:

- ИРС-19;
- Имудон;
- Ликолипид (таблетированная форма 1 мг).

Многие препараты (продигиозан, пирогенал, сальмозан) интересны в историческом плане и в настоящее время не применяются.

Клинический эффект бактериальных иммуномодуляторов направлен на снижение числа и тяжести респираторных инфекций. Механизм действия связан, с одной стороны, с выработкой специфического IgA и фиксацией на слизистых оболочках, а с другой стороны, – с активацией иммунной системы (Т-, В-клетки, макрофаги, дендритные клетки). Активация макрофагального звена, цитотоксических Т-, ЕК-клеток приводит к гибели инфицированных клеток и патогенов. Специфические и неспецифические механизмы действия БЛ определяют эффект не только против бактерий, которые входят в их состав, но и против других возбудителей респираторных инфекций, снижают частоту и тяжесть ОРВИ [8, 9]. Взаимодействие бактериальных антигенов с TLR-рецепторами на поверхности дендритных клеток приводит к их созреванию, активации и миграции в лимфатические узлы. Дендритные клетки регулируют дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th1-, Th2- или Т-регуляторные клетки. При ОРВИ и повышении уровня ИЛ12 дендритные клетки стимулируют Th1-лимфоциты, синтезирующие ИФН γ . При низком уровне ИЛ12 дендритные клетки стимулируют дифференцировку Th2-лимфоцитов, синтез ИЛ2, ИЛ4 и пролиферацию В-лимфоцитов [10]. Пролиферация заканчивается образованием плазматических клеток и синтезом специфических антител, включая IgA и sIgA, защищающие слизистые оболочки. Антитела способствуют опсонизации поступающих в организм или персистирующих патогенов и уничтожению их фагоцитами. Фагоциты имеют специфические рецепторы для IgG- и IgA-антител, что приводит к фагоцитозу патогенов, покрытых антителами и уничтожению их с помощью ферментов фагосом. Специфические IgM-антитела, синтезируемые на раннем этапе иммунного ответа, в комплексе с патогеном активируют компоненты комплемента C3b и C4b, усиливающие опсонизацию. Фагоциты имеют рецепторы для этих компонентов комплемента;

кроме того, компонент C5 способен активировать и усиливать фагоцитоз [11].

После культивирования *in vitro* из бактерий выделяют антигены либо с помощью механического, либо химического лизиса с последующей лиофилизацией и смешиванием в определенных пропорциях. Механический лизис осуществляется путем увеличения давления на стенку инaktivированной бактерии, что сохраняет крупнодисперсные антигены, а химический лизис проводят с применением щелочи, что может денатурировать белки, включая антигены. Препарат, полученный методом механического лизиса, может обладать более сильной иммуногенностью. К механическим лизатам относится исмиген, сохранение структуры антигенов повышает их иммуногенность, синтез sIgA и обеспечивает более полноценную опсонизацию. *Staph. aureus* инкубировали со слюной пациентов, получавших исмиген, затем инкубировали с гранулоцитами, что приводило к фагоцитозу и уничтожению микробов. Гранулоциты лизировали, а оставшиеся живые микробы культивировали. Количество колоний стафилококка после инкубации со слюной получавшего исмиген пациента было ниже по сравнению с контролем [13].

По данным J.P. Bouvet, sIgA относится к поливалентным антителам и, находясь в составе секретов на слизистых оболочках, способствует «иммунной элиминации» патогенов, препятствуя проникновению через слизистые оболочки, и усиливает выделение патогенов из клеток стромы и эпителиальных клеток [14].

Исмиген (Брускеттини С.р.Л., Италия, упаковано ОАО НИЖФАРМА, Россия). В состав 1 таблетки исмиген входят лиофилизированные БЛ – 50 мг, включая: лизаты бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (типов – TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaena*, *Haemophilus influenzae B*, *Neisseria catarrhalis* – 7 мг; вспомогательное вещество: глицин – 43 мг. Схема приема по 1 табл. утром натощак, под язык, до полного растворения 10 дней в месяц, в течение 3 месяцев. Препарат разрешен с возраста 3 года (дети 3–6 лет должны принимать таблетки под контролем взрослых).

В состав бактериальных иммуномодуляторов входят лизаты возбудителей, наиболее часто определяемых при респираторных инфекциях. В состав исмигена входят 6 наиболее патогенных типов пневмококков. Природным резервуаром *S. pneumoniae* является носоглотка человека, возбудитель передается воздушно-капельным путем. Каждый ребенок инфицирован одним или несколькими штаммами *S. pneumoniae* и может быть переносчиком инфекции, особенно в первые годы жизни, в промышленно развитых странах – в возрасте 6 месяцев. Чаще всего инфицирование не приводит к развитию клинических проявлений, а проходит бессимп-

томно. Клинические проявления начинаются при распространении инфекции из носоглотки в другие органы. Большинство инфекционных заболеваний возникает не после длительного носительства, а после инфицирования новыми серотипами, чувствительность организма зависит от состояния иммунной системы и вирулентности штамма. Высокий уровень пневмококковых инфекций наблюдается у детей и пожилых людей, относящихся в группу риска по развитию иммунодефицита.

Показания к назначению: острые и повторные (рецидивирующие) инфекции верхних и нижних дыхательных путей – бронхит, тонзиллит, фарингит, ларингит, ринит, синусит, отит, включая осложнения после гриппа (в составе комплексной терапии).

Противопоказания: гиперчувствительность к активным и/или вспомогательным компонентам препарата, беременность, лактация, детский возраст до 3 лет.

Побочные эффекты (очень редко) – крапивница, импетигиозный дерматит, фолликулит, воспаление слюнной железы, острый ларингит, ринит.

Исмиген активирует фагоцитоз, повышает уровень лизоцима в слюне, количество иммунокомпетентных клеток, повышает функциональную активность макрофагов (в т.ч. альвеолярных), полиморфноядерных лейкоцитов, активность и миграцию дендритных клеток в шейный лимфатический узел. Исмиген активирует перекисное окисление липидов, повышает экспрессию молекул адгезии на моноцитах и гранулоцитах (LEA-1, MAC-1, p-150, ICAM-1), активирует CD4⁺, CD8⁺-клетки, повышает экспрессию рецепторов для ИЛ2, усиливает кооперацию Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток и уничтожение патогенов. Исмиген повышает синтез простагландина E₂ клетками макрофагально-фагоцитарного звена, активирует ЕК-клетки, синтез цитокинов ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8, ИФН γ , ФНО α ; снижает синтез ИЛ4, ИЛ12; повышает уровень sIgA в слюне, сывороточных IgA, IgG, IgM; снижает уровень сывороточного IgE [13, 16–19].

Бронхо-Ваксом (ОМ ФАРМА, Швейцария). В России также известен его дженерик под названием Бронхо-мунал (ЛЕК, Словения), состав препаратов сходен. Состав Бронхо-Ваксома (ОМ-85 BV) включает лиофилизированные экстракты 8 возбудителей (25 штаммов): *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaena*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria (Branhamella) catarrhalis*.

Бронхо-Ваксом (аналогично Бронхо-муналу) разрешен с 6 месяцев и выпускается в дозировке 7 мг и 3,5 мг. Препарат обычно хорошо переносится, частота слабовыраженных побочных реакций составляет 3–4%. У детей до 12 лет – доза 3,5 мг, капсулу при необходимости можно открыть и растворить содержимое в соке или

воде. Схема приема по 1 капс. утром натощак, 10 дней в месяц, в течение 3 месяцев.

Побочные реакции проявляются в виде желудочно-кишечных расстройств (тошнота, боль в животе, рвота), кожных реакций (включая эритему и зуд), нарушений дыхательной системы (кашель, одышка), а также голодной боли, чувства усталости. В случае продолжающихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций и респираторных проявлений лечение необходимо прекратить.

Показания: профилактика рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита; лечение острых инфекций дыхательных путей (в составе комплексной терапии).

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам, возраст до 6 месяцев

Бронхо-Ваксом стимулирует секрецию простагландина E₂ и ИЛ1 альвеолярными макрофагами, повышает активность макрофагов против инфекционных агентов и клеток опухоли, усиливает секрецию ФНО α и ИЛ2, активирует ЕК-клетки, усиливает синтез IgA, ИЛ8, нейтрофил-активирующего фактора (NAF). Препарат стимулирует В-клетки, повышает уровень sIgA, IgA на слизистых оболочках, в слюне, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, повышает функциональную активность макрофагов, включая альвеолярные макрофаги [1, 2, 20, 21]. Бронхо-Ваксом способствует активации дендритных клеток [22].

Хорошо изучена эффективность **Рибомунила** (Pierre Fabre, Франция), бактериального иммуномодулятора системного действия. В его состав входят рибосомы микроорганизмов *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae* и протеогликаны *Klebsiella pneumoniae*. Рибосомы являются клеточными органоидами, участвующими в синтезе белка и процессе считывания РНК. В состав рибосом входят детерминанты, общие с детерминантами поверхности клетки, что определяет высокую иммунологическую активность препарата.

Показания: профилактика рецидивирующих инфекций ЛОР-органов (отиты, тонзиллиты, синуситы, риниты, фарингиты, ангины). Препарат разрешен у детей с 2 лет и у взрослых, доза не зависит от возраста – утром, натощак по 1 табл. (0,75 мг) или 1 пакетику с гранулами (0,75 мг развести кипяченой водой) в первый месяц 4 дня в неделю, 3 недели, последующие 3 или 5 месяцев – по 4 дня в месяц. На 2–3 день приема может быть транзиторное повышение температуры тела, что не требует назначения других препаратов. Переносимость Рибомунила сопоставима с полученной при применении плацебо. В ряде случаев могут наблюдаться гиперсаливация, насморк, кашель, кожные реакции и желудочно-кишечные расстройства.

Противопоказания: индивидуальная гиперчувствительность, аутоиммунные заболевания, острые кишечные инфекции.

Механизм действия: протеогликаны *K. pneumoniae* стимулируют адгезию, фагоцитарную и цитотоксическую активность макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов. Отмечается повышение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, ЕК-клеток, продукции сывороточных иммуноглобулинов, включая sIgA, ИЛ1, ИФН α и ИФН γ . Активация дендритных клеток приводит к повышению синтеза цитокинов, влияющих на Th1-тип иммунного ответа и снижение синтеза IgE [24, 25].

Препараты топического действия оказывают влияние на показатели местного иммунитета. Их применение у детей безопасно, но они менее эффективны, чем препараты системного действия.

Топический препарат **Имудон** (Фармстандарт ОАО, Россия) содержит лизаты наиболее распространенных возбудителей рецидивирующих инфекций ротоглотки: *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. helveticus*, *L. lactis*, *Enterococcus faecalis*, *Ent. faecum*, *Streptococcus pyogenes* (group A), *Str. sanguis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida albicans*. Лизаты лактобактерий и *C. albicans* повышают значимость препарата для мукозального иммунитета; его назначают при воспалительных и инфекционных поражениях ротоглотки (хронический тонзиллит, гингивит, фарингит). Одна таблетка для рассасывания содержит 50 мг лиофилизированной смеси бактерий. Имудон активирует фагоцитоз, повышает выработку лизоцима и уровень IgA и sIgA в слюне и ИФН [13].

Показания: рецидивирующие инфекции ротоглотки (хронический тонзиллит, хронический фарингит, афтозный стоматит и пародонтоз, гингивит, глоссит, декубитальные язвы). Детям от 3 до 14 лет по 2 табл. с интервалом 2 ч, 6 табл. в день. Подросткам старше 14 лет – до 8 табл. в день. Продолжительность приема в острый период – 10 дней, для профилактики – 20 дней. Возможно сочетание имудона с другими препаратами.

Побочные действия препарата в редких случаях включают аллергические реакции (сыпь, крапивница, ангионевротический отек), тошноту, рвоту, боль в животе.

Противопоказания: непереносимость компонентов препарата, возраст до 3 лет.

Имунотропные препараты часто назначают при повторных респираторных инфекциях, которые в структуре общей заболеваемости у детей составляют 50%; преобладают острые респираторные заболевания (ОРЗ) [12]. 95% ОРЗ связаны с вирусными инфекциями, более 200 вирусов могут вызывать острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Кроме вирусов, ОРЗ могут вызывать бактерии (*Str. pneumoniae*), *Chlamydia* и *Mycoplasma pneumoniae*. Частые ОРЗ влияют на формирование ребенка, могут способствовать развитию хронических неспецифических заболеваний легких. Наиболее эффективным спо-

собом профилактики ОРЗ и ОРВИ, безусловно, является вакцинация. Проведение вакцинопрофилактики не всегда возможно, например, в группах риска (дети, люди старше 50 лет, пациенты с сопутствующими иммунодефицитами, аллергическими и другими заболеваниями [26, 27].

Обосновано назначение иммуотропных препаратов у часто болеющих детей с очагами хронической инфекции респираторного тракта. Такие дети характеризуются персистенцией бактериальных инфекций, что усугубляет течение ОРВИ, дети торпидны к традиционной терапии, что в целом формирует порочный круг сохранения хронического воспаления и развитие хронических заболеваний респираторного тракта.

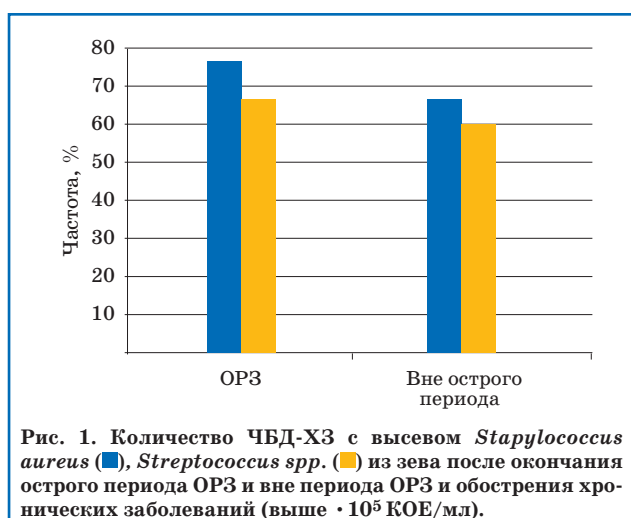
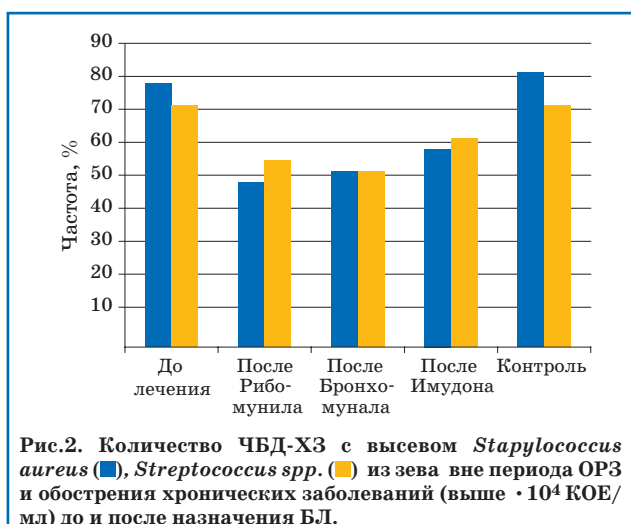
При обследовании 60 ЧБД с частотой ОРЗ согласно классификации В.Ю. Альбицкого, А.А. Баранова (1986) [28] и 120 ЧБД с частотой ОРЗ 6 и более раз в год и хроническими заболеваниями носо- и ротоглотки (ЧБД-ХЗ) [29] было проведено сравнение персистенции флоры (табл. 2). В мазках из зева монокультура выделена у 40% ЧБД-ХЗ, два и более возбудителя – у 46,6%, *Candida albicans* – у 28,3% детей, сочетание бактериальной и грибковой флоры – у 25% детей. Количество возбудителей колебалось от $10^5 \cdot \text{КОЕ/мл}$ до $10^8 \cdot \text{КОЕ/мл}$. С уменьшением числа эпизодов ОРЗ уменьшается частота и спектр высеваемых микроорганизмов. Сравнение частоты высеваемости *Staphylococcus haemolyticus* и *aureus*, *Streptococcus haemolyticus- β , *Neisseria perflava* в группах статистически достоверно ($\chi^2 > 3,8$; $p < 0,05$). У ЧБД-ХЗ по сравнению с ЧБД выше частота микробных ассоциаций *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus haemolyticus- β и *Staphylococcus aureus* ($\chi^2 > 3,8$; $p < 0,05$). Количество возбудителей у ЧБД колебалось от $10^3 \cdot \text{КОЕ/мл}$ до $10^5 \cdot \text{КОЕ/мл}$ [29].**

Проведенные нами многочисленные исследования показывают, что у ЧБД в дополнение к частым ОРВИ наблюдается персистенция бактериальной флоры, которая может активироваться на фоне снижения показателей иммунной системы и частых ОРВИ [29]. По данным Ю.О. Хлыниной, у ЧБД происходит замена сапрофитной флоры на условно-патогенную флору, резистентную к антибактериальной терапии [30].

У 30 ЧБД-ХЗ в возрасте 5–12 лет определяли микробный пейзаж в мазках из зева после окончания острого периода и вне острого периода ОРЗ и обострения очагов хронической инфекции (рис. 1). Отмечается повышение количества детей с персистенцией бактерий после перенесенного ОРЗ. После окончания ОРЗ *Staphylococcus aureus* (выше $10^5 \cdot \text{КОЕ/мл}$) высевался у 23 (76,6%), а вне острого периода – у 20 (66,6%) пациентов, разница не достоверна. После окончания ОРЗ *Streptococcus spp.* (выше $10^5 \cdot \text{КОЕ/мл}$) высевался у 20 (66,6%), а вне острого периода – у 18 (60%) пациентов, разница не достоверна. Таким образом, при вирусно-бактериальных инфекци-

Микрофлора, высеваемая из зева часто болеющих детей [29]

Возбудители	Количество /% детей, у которых высеивается возбудитель	
	ЧБД-ХЗ (n=120)	ЧБД (n=60)
Стафилококк, в т.ч.:	96/80	36/60*
<i>Staphylococcus aureus</i>	79/66	30/50*
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	54/45	9/15*
Стрептококк, в т.ч.:	72/60	24/40*
<i>Streptococcus haemolyticus-β</i>	36/30	3/5*
<i>Streptococcus viridans</i>	35/29,1	36/60
<i>Neisseria perflava</i>	42/35	18/30*
<i>Corinaebacterium pseudodiphtheriae</i>	18/15	3/5*
<i>Klebsiella pneumonia</i>	18/15	3/5*
<i>Haemophilus influenzae</i>	12/10	3/5*
<i>Candida albicans</i>	34/28,3	9/15*
Роста флоры не обнаружено	12/10	6/10
Микробные ассоциации:		
<i>Staphylococcus aureus</i>	26/21,6	7/11,6*
<i>Streptococcus haemolyticus-β</i>		
Микробные ассоциации:		
<i>Staphylococcus aureus</i>	30/25	7/11,6*
<i>Candida albicans</i>		

* $\chi^2 > 3,8$; $p < 0,05$.Рис. 1. Количество ЧБД-ХЗ с высеивом *Staphylococcus aureus* (■), *Streptococcus spp.* (■) из зева после окончания острого периода ОРЗ и вне периода ОРЗ и обострения хронических заболеваний (выше $\cdot 10^5$ КОЕ/мл).Рис.2. Количество ЧБД-ХЗ с высеивом *Staphylococcus aureus* (■), *Streptococcus spp.* (■) из зева вне периода ОРЗ и обострения хронических заболеваний (выше $\cdot 10^4$ КОЕ/мл) до и после назначения БЛ.

ях после острого периода и вне ОРЗ наблюдается активация персистирующей бактериальной флоры, что оправдывает назначение БЛ в комплексном лечении ЧБД [29].

120 ЧБД-ХЗ вне периода ОРЗ и обострения очагов хронических инфекций в возрасте

5–12 лет получали Рибомунил (30 пациентов) или Бронхо-мунал (30 пациентов) или Имудон (30 пациентов), 30 детей представляли контрольную группу. У детей определяли микробный пейзаж до и после приема БЛ. Пациенты получали Рибомунил и Бронхо-мунал согласно инструкции. Имудон назначали в возрастных дозировках в течение 10 дней в месяц, 3 месяца [29]. Контрольная группа обследована на начало исследования и через 2 месяца. В период наблюдения все дети не получали антибиотиков. На начало наблюдения *Staphylococcus aureus* (выше 10^4 КОЕ/мл) высеивался у 24 (80%), после курса Рибомунила – у 15 (50%), после курса Бронхо-мунала – у 16 (53,3%), после курса Имудона – у 18 (60%), а в контрольной группе – у 25 (83,3%) пациентов, разница достоверна при назначении Рибомунила и Бронхо-мунала по сравнению с контрольной группой в конце наблюдения ($\chi^2 > 3,8$; $p < 0,05$) (рис. 2). На начало наблюдения *Streptococcus spp.* (выше 10^4 КОЕ/мл) высеивался у 22 (73,3%), после курса Рибомунила – у 17 (56,6%), после курса Бронхо-мунала – у 16 (53,3%), после курса Имудона – у 19 (63,3%), а в контрольной группе – у 22 (73,3%) пациентов, разница не достоверна. Таким образом, назначение Рибомунила или Бронхо-мунала или Имудона у ЧБД-ХЗ снижает обсемененность слизистых оболочек зева *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus spp.*

Известно, что инфекции верхних дыхательных путей наиболее часто развиваются у детей и пожилых, характеризуются высокой стоимостью медицинского обслуживания [31]. Частое бесконтрольное назначение антибиотиков приводит к развитию резистентности микроорганизмов и неэффективности терапии [32]. Синтез sIgA снижен у детей и пожилых людей, что способствует повышению частоты респираторных инфекций верхних дыхательных путей [33].

БЛ можно назначать в острый период ОРЗ в сочетании с комплексной терапией, для профилактики ОРЗ их можно использовать как монотерапию. Имудон эффективен при рецидивирующих инфекциях ротоглотки (хронический тонзиллит, хронический фарингит, афтозный стоматит и пародонтоз, гингивит, глоссит, декубитальные язвы), возможности применения Имудона у ЧБД были изучены неоднократно [34–36].

По данным La Mantia I и соавт. (2007), были обследованы 120 детей (возраст 4–9 лет) с повторными ринофарингитами и/или отитом среднего уха и/или повторными фаринго-тонзиллитами. Дети были рандомизированно разделены на 3 группы по 40 человек (1-я группа получала Исмиген, 2-я – химический БЛ, 3-я – не получала БЛ). Дети наблюдались в течение 8 месяцев (3 месяца лечения по 10 дней в месяц и 5 месяцев после окончания лечения), родители фиксировали нежелательные эффекты. За 3 месяца лечения в 1-й группе у 67,5% не было эпизодов инфекций, во 2-й группе – у 37,5% и в 3-й группе – у 22,5% детей. Статистически значимо снижалась потребность в назначении антибиотиков, жаропонижающих и противовоспалительных препаратов, особенно в 1-й группе. Через 5 месяцев наблюдения в 1-й группе у 27,5% не было эпизодов инфекций, во 2-й группе – у 15% и в 3-й группе – у 5% детей (разница достоверна). Отмечались снижение тяжести и продолжительности эпизодов инфекций, уменьшение пропусков в школе. Все дети наблюдались и получали лечение в один и тот же период, что позволило исключить фактор сезонности [37].

По данным А.Л. Заплатникова и соавт., триггерными факторами обострения бронхиальной астмы (БА) у детей в 75% случаев являются ОРЗ. Комбинированная иммунопрофилактика с использованием противогриппозной вакцины и Рибомунила позволила в 68% случаев достичь контроля БА на более низких дозах базисной терапии. В исследовании участвовали 128 детей 9–17 лет с БА легкой и средней степени тяжести. Дети вакцинированы против гриппа (вакцина Агриппал) и получали Рибомунил по стандартной схеме в течение 6 месяцев. Не отмечалось обострения БА по сравнению с контрольной группой детей с БА, вакцинированной только противогриппозной вакциной, и группой детей с БА без вакцинации. Защитные титры антител к вирусу гриппа сохранялись в течение всего эпидемиологического периода. Заболеваемость гриппом и ОРЗ у детей с БА (Агриппал+Рибомунил) снизилась на 20%, но разница не была статистически достоверной. Достоверно снизились длительность ОРЗ с $9,54 \pm 0,63$ до $7,46 \pm 0,62$ дней, тяжесть эпизодов. Достоверно снизилась частота обострений БА на 61,2% [38].

60 детей в возрасте 6–14 лет с рецидивирующими аденоидитами (не менее 4 эпизодов за 6 месяцев наблюдения) наблюдались с сентября 2006 г. по декабрь 2007 г. и были рандомизированно разделены на 2 группы. 30 детей 7–14 лет получали Рибомунил, 30 детей 6–13 лет не

получали Рибомунил. Эффективность лечения оценивали по количеству эпизодов аденоидита, необходимости назначения антибиотиков, результатов тимпанометрии, иммунологического обследования (уровень сывороточных IgG, M, E, A). По окончании наблюдения уровень IgE был достоверно ниже в группе, получавшей Рибомунил, уровень сывороточного IgG и IgA был достоверно выше ($p < 0,05$), результаты были положительными в течение 6 месяцев наблюдения. Динамика сывороточного IgM не была достоверной. Улучшались показатели тимпанометрии и передней риноманометрии. За период наблюдения эпизоды обострения аденоидита наблюдали у 2 из 30 детей, получавших Рибомунил, и у 18 из 30 детей, его не получавших (разница статистически достоверна). При формировании микроорганизмами биопленок на слизистых оболочках, проникновение антибиотиков под биопленки затруднено, что способствует созданию очагов резистентной инфекции. Бактериальная флора при аденоидитах включает *H. influenzae*, *Moraxella catharralis*, *Str. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *K. pneumoniae*. В лимфоидной ткани аденоидов могут синтезироваться все классы иммуноглобулинов, что чаще наблюдается в возрасте 4–10 лет. При аденоидитах формируется воспаление, происходит экспрессия молекул адгезии ICAM, которые могут быть рецепторами для риновирусов, что облегчает инфицирование. Рибомунил повышает синтез ИЛ12, который активирует Th1-тип иммунного ответа, наивные CD4⁺-клетки, синтез TGFβ, под действием которого происходит переключение синтеза с IgM на IgA [39].

При среднем отите рост *Str. pneumoniae* при посеве выделений из уха высевается в 60–70% случаев. Этиологическое значение *Str. pneumoniae* при внебольничной пневмонии колеблется от 35 до 76%. Получены результаты, что у детей отмечается высокая восприимчивость к данному возбудителю, а способность вырабатывать полноценные антитела к полисахаридам *Str. pneumoniae* у ребенка формируется к 5-летнему возрасту [40].

С 1985 г. по 1999 г. в Германии, Франции, России в 19 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 14 000 пациентов взрослых и детей показана эффективность Рибомунила при рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях [41]. У детей с аденоидитами, получавшими Рибомунил, отмечены более низкий уровень IgE и более высокий уровень IgA, чем в контрольной группе [39]. При респираторных инфекциях среди детей младше 5 лет, получавших Рибомунил, эпизоды ОРЗ не наблюдали у 20,4%, а в группе, получавшей плацебо – у 4% детей (18). У детей с бронхиальной астмой при назначении Рибомунила не отмечалось повышения IgE, снижалась частота приступов затрудненного дыхания и гиперреактивность бронхов [42]. У детей с бронхиальной астмой наблюдали положительный эффект Рибомунила через 3 и 6 месяцев. Отмечено повышение уровня ИЛ2,

ИФН γ , снижение ФНО α , ИЛ4, лейкотриена В $_4$, CD4 $^{+}$, CD25 $^{+}$, CD23 $^{+}$ клеток, повышение CD3 $^{+}$, CD8 $^{+}$ -клеток [43].

Таким образом, результаты многочисленных клинико-иммунологических исследований позволяют считать применение БЛ патогенетически обоснованным методом профилактики и

лечения детей, страдающих рецидивирующими респираторными и ЛОР-инфекциями, бронхолегочными заболеваниями, в т.ч. обосновано применение Рибомунила при смешанной форме бронхиальной астмы.

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Маркова Т.П. Иммунотропные препараты в клинической практике. В кн.: Практическое руководство по клинической иммунологии и аллергологии. Р.М. Хаитова, ред. М., 2005: 30–43.
2. Нестерова И.В., Старченко А.А., Иванова С.А., Симбирцев А.С. Иммунотерапия и иммунотропные препараты. В кн.: Справочник по иммунотерапии для практического врача. Из-во «Диалог», 2002: 88–99.
3. Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. Аллергология и иммунология. 2002; 3 (3): 325–331.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. Клиническая медицина. 1996; 74 (8): 7–12.
5. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. Препараты эхинацеи в терапии и профилактике респираторных инфекций. Русский медицинский журнал. 2014; 5: 384–388.
6. Младенов С. Мед и медолечение: Пер. с болг. М.: Водолей, 1992: 174.
7. Орлова С.В. Энциклопедия биологически активных добавок к пище. М., 1998; 1: 267–269.
8. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г., Гаращенко Т.И. Механизм действия и эффективность бронхо-мунала в группе длительно и часто болеющих детей. Иммунология. 1999; 6: 49–52.
9. Maul J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. Respiration. 1994; 61 (Suppl. 1): 15.
10. Грищенко Е.А. Дендритные клетки: основные представления. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2015; (2): 9–17.
11. Falchetti R. Ismigen effects on human lymphocytes. American College of Chest Physicians: Italian chapter. National Meeting. Naples/Italy 20-22 June 2002.
12. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Марушков В.И. Иммунокоррекция в комплексной терапии респираторных заболеваний. Пульмонология, приложение к Consilium Medicum, 2005; 7 (16).
13. Mellioli J. Deciders in pulmonology. Giorn. It. Mal. tor., 56, 4, 3.245-268. GIMT 56, апрель, 2002.
14. Bouvet JP, Decroix N, Ramonsinlapatham P. Stimulation of local antibody production: paranteral or mucosal vaccination. Trends Immunol., 2002; 23: 209.
15. Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infections exacerbations in moderate to very severe COPD. Trends Med. 2006; 6: 199–207.
16. Macchi A, Vecchia LD. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections. Arzneimittelforschung. 2005; 55 (5): 276–281.
17. Cogo R, Ramponi A, Scivoletto G, Rippoli R. Prophylaxis for acute exacerbations of chronic bronchitis using an antibacterial sublingual vaccine obtained through mechanical lysis: a clinical and pharmacoeconomic study. Acta Biomed. 2003; 74 (2): 81–87.
18. Tricarico D, Variccio A, d'Ambrozio C. Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate. Arzneimittelforschung. 2004; 54 (1): 52–63.
19. Roth M, Keul R, Papakonstantinou E, et al. Characterization of intracellular signalling transduction and transcription factors involved in Broncho-Vaxom (OM-85 BV) – induced expression of interleukin-6 and interleukin-8 in human pulmonary fibroblasts. Eur. Respir. Rev. 1996; 6 (38): 171–175.
20. Zagar S, Lofler-Badzek D, Cvoricsek B. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis. A double-blind clinical trial. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 1988; 50: 397–404.
21. Bosisio D, et al. Eur. Respir. J. 2011; 38 (Suppl. 55): 701.
22. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Клинико-иммунологическое обоснование применения Имудона у длительно и часто болеющих детей. Детский доктор. 2001; 7: 2–4.
23. Olivieri D, Flocchi A, Pregliasco F, et al. Safety and tolerability of ribosome-component immune modulator in adults and children. Allergy Asthma Proc. 30: 33–36, 2009, doi: 10.2500/aap.2009.30.3247
24. Алексеева А.А., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М. Рибосомальный комплекс в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у детей. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (6): 127–130.
25. World Health Organization. Influenza vaccines. Wkly Epidemiol. Rec. 2002; 77: 229.
26. Nichol KL, Wuometa J, von Stemberg T. Benefits of influenza for low-, intermediate-, and high risk senior citizens. Arch. Intern. Med. 1998; 158: 1769–17628.
27. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. Саратов: Медицина, 1986.
28. Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М.: Из-во ТОРУС ПРЕСС, 2014: 192.
29. Хлынина Ю.О. Часто болеющие дети: микробиологическое обоснование подходов к лечению и реабилитации: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2012: 25.
30. Powel RA, Bust SA, Calvertly PMA, et al. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases (GOLD). Am. J. Resp. Care Med. 2001; 163: 1256.
31. Shag SJ, Beall B, Dowell SE. Limiting of spread of resistant pneumococci: biological and epidemiological evidence for the effectiveness of alternative interventions. Clin. Microbiol. Rev. 2008; 13: 588.
32. Abbel A. van, Hofbauer C, Elsasser U, et al. Immunoglobulins in serum and saliva of children with recurrent infections of the respiratory tract during treatment with an oral immunomodulator. Immunotherapy of infections, K.N. Masichi, ed. New York: Marcel Dekker, 1994: 367–359.
33. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Бармотин Г.В. Принципы иммунотерапии и иммунореабилитации респираторных заболеваний. Лечащий врач. 2000; 1: 15–18.
34. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г., Гаращенко Т.И. Иммунокоррекция при ЛОР-заболеваниях. В кн.: Детская оториноларингология: Руководство по оториноларингологии. М.: Медицина. 2005; 2: 318–338.
35. Торшхоева Р.М., Ботвиньева В.В., Таги-заде Т.Г., Намазова Л.С. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. Педиатрическая фармакология. 2006; 1: 3–7.
36. La Mantia I, Nicolozzi F, et al. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: clinical experience through a new immune stimulating vaccine. GIMMOC, 2007
37. Заплатников А.Л., Гурина А.А., Бурицева Е.И. и др. Иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в достижении контроля над течением бронхиальной астмы у детей. Педиатрия. 2013; 92 (1): 51–56.
38. Mora R, Dellepiane M, Crippa B, et al. Ribosomal therapy in the treatment acute adenoiditis. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2010; 267: 1313–1318.
39. Akikusa JD, Kemps AS. Clinical correlates of response to pneumococcal immunization. J. Paediatr. Child Health. 2001; 37 (4): 382
40. Genne H.A. Рибосомальный комплекс в профилактике частых респираторных заболеваний у детей. Фарматека. 2013; 1: 65–70.
41. Сорока Н.Д. Особенности иммунотерапии затяжных и рецидивирующих болезней у детей. Педиатрическая фармакология. 2008; 5 (5): 38–41.
42. Алексеева А.А., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М. Рибосомальный комплекс в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у детей. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (6): 127–130.