© Зайцева О.В., 2015

О.В. Зайцева

РЕКУРРЕНТНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ: МОЖНО ЛИ ПРЕДУПРЕДИТЬ?

Кафедра педиатрии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологического университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, РФ

Zaytseva O.V.

RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS: IS IT POSSIBLE TO PREVENT THEM?

Department of Pediatrics Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Russia

Детей, подверженных рекуррентным (повторным, частым) эпизодам ОРИ, в нашей стране принято называть «часто болеющими детьми» (ЧБД). Эти пациенты не имеют наследственных, врожденных или хронических заболеваний, способствующих частому развитию у них острых респираторных инфекций, но нуждаются в диспансерном наблюдении во 2-й группе здоровья. Наилучшей системой профилактики ОРИ у детей с рекуррентными инфекциями является формирование собственного адекватного иммунного ответа. Учитывая ведущую роль дисфункций иммунитета в развитии повышенной восприимчивости детского организма к респираторным инфекциям, с целью профилактики, кроме комплекса общеукрепляющих мероприятий и вакцинации, используется целый ряд иммуномодулирующих лекарственных средств, в т.ч. бактериальные лизаты. В статье обсуждаются механизмы действия, эффективность и безопасность наиболее изученного бактериального лизата системного действия Бронхо-Ваксома.

Ключевые слова: *острые респираторные заболевания, рекуррентные респираторные инфекции, часто болеющие дети, бактериальные лизаты.*

Children who are exposed to recurrent (repeated, frequent) episodes of acute respiratory diseases in Russia are called «often ill children». These patients have neither hereditary nor congenital nor chronic diseases that contribute to the development of their frequent acute respiratory infections, but are in need of medical supervision in the 2nd health group. The best system of prevention of ARI in children with recurrent infections is to form their own adequate immune response. Given the central role of immune dysfunction in the development of the child's body increased susceptibility to respiratory infections, prophylaxis, except complex restorative measures and vaccination, using a variety of immunomodulatory drugs, including bacterial lysates. The author discusses the mechanisms of action, efficacy and safety of the most studied bacterial lysate, Broncho-Vaxom.

Key words: *acute respiratory infections, recurrent respiratory infections, often ill children, bacterial lysates.*

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются серьезной проблемой здравоохранения из-за их широкой распространенности как у детей, так и у взрослых. ОРИ составляют около 90% всей инфекционной патологии детского возраста, это самые частые заболевания в амбулаторной практике. Так, согласно данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации в 2012 г. были зарегистрированы 28 332 821 случаи заболеваний острыми инфекциями верхних

Контактная информация:
Зайцева Ольга Витальевна – заслуженный врач России, д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ
Адрес: Россия, 127473 г. Москва, ул. Делегатская, 20
Тел.: (499) 268-72-95, **E-mail:** olga6505963@yandex.ru
Статья поступила 18.02.15,
принята к печати 25.02.15.

Contact information:
Zaytseva Olga Vitalyevna – Honored Doctor of Russia, Prof., Head of Department of Pediatrics, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
Address: Russia 127473 Moscow, Delegatskaya street, 20
Tel.: (499) 268-72-95, **E-mail:** olga6505963@yandex.ru
Received of Feb. 18, 2015;
submitted for publication on Feb. 25, 2015.

Final_2_15.indd 185 23.03.2015 13:46:04

дыхательных путей (ДП), в т.ч. 20 617 641 у детей до 17 лет (2011 г. – более 30 млн случаев, в т.ч. более 21 млн у детей до 17 лет, 2010 г. – более 28 млн, из них 20,3 млн детей) [1].

Детей, подверженных рекуррентным (повторным, частым) эпизодам ОРИ, в нашей стране принято называть «часто болеющими детьми» (ЧБД). К ним относятся дети, которые подвергаются повторному заражению ДП чаще 6 раз в год или в эпидемический период (октябрь–май) – чаще одного раза в месяц. В то же время клиницисты высказывают мнение, что у детей раннего возраста, особенно в период адаптации к детскому коллективу, ОРИ протекают легко, допустимая частота заболеваний может достигать до 8 раз в году [2].

Некоторыми педиатрами для включения ребенка в группу ЧБД используются специальные индексы (инфекционный индекс: отношение суммы всех эпизодов ОРИ в течение года к возрасту ребенка; индекс резистентности: отношение количества перенесенных ОРИ к числу месяцев наблюдения и др.).

Термин ЧБД достаточно широко известен среди врачей-педиатров. Но, несмотря на серьезные исследования по этой проблеме, проведенные ведущими педиатрами нашей страны, до настоящего времени еще существует ряд разногласий, как в терминологии, так и в вопросах этиологии, патогенеза, лечения, профилактики и диспансерного наблюдения этой категории детей.

Рассматривая данную проблему, необходимо понимать, что ЧБД (иногда используют термины «часто и длительно болеющий ребенок», ребенок с рекуррентными респираторными заболеваниями – РРЗ) – это прежде всего дети, которые действительно часто болеют ОРИ (с учетом «допустимой» частоты респираторных инфекций, во многом зависящей от возраста ребенка), в то же время эти дети не имеют наследственных, врожденных или хронических заболеваний, способствующих частому развитию у них острых респираторных инфекций (ОРИ) [2].

Термин «ЧБД» не используется зарубежными школами и отсутствует в Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра, так как не является нозологической формой заболевания. Однако за рубежом, в т.ч. в программах ВОЗ, широко обсуждаются методы лечения и профилактики РРЗ у детей. В этих случаях применяется термин «recurrence infections» – повторные, рецидивирующие инфекции. По большому счету, термины «частые респираторные инфекции» и «recurrence infections» совпадают. Мы считаем, что выделение таких детей в отдельную диспансерную группу с практической точки зрения очень разумно. Это дети из 2-й группы здоровья, т.е. дети, не страдающие хроническими заболеваниями, но имеющие транзиторные нарушения в защитных системах организма и высокий риск их формирования, в т.ч. и развития тяжелых осложнений. Однако необходимо напомнить, что к ЧБД порою относят детей-аллергиков, при этом наличие атопии не учитывается и в диагнозе не отражается, а аллергия имеет свои особенности терапии и профилактики [3].

Наиболее высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями отмечается у детей дошкольного и младшего школьного возраста, которые посещают организованные коллективы. Высокая частота инфекций дыхательной системы у детей обусловлена физиологическими особенностями созревания иммунной системы ребенка, неблагоприятными анте- и перинатальными факторами; курением родителей, особенно матерей; типом конституции; высокой контагиозностью вирусных инфекций, нестойким иммунитетом к ряду возбудителей, разнообразием серо- и биотипов пневмотропных бактерий (пневмококков, стафилококков, гемофильной палочки) и многими другими факторами [4].

ОРИ остаются самыми частыми и самыми распространенными инфекционными болезнями детского возраста. Значительное число ОРИ протекает легко и не требует проведения серьезных лечебных мероприятий. Однако дети с частыми повторными (рекуррентными) заболеваниями органов дыхания требуют особого внимания врача и должны наблюдаться во 2-й диспансерной группе здоровья с соблюдением соответствующих профилактических и терапевтических стандартов. Рекуррентные инфекции способствуют формированию хронических заболеваний и могут оставить след на всей последующей жизни ребенка, определяя на долгие годы неудовлетворительное качество его здоровья. В то же время хоть и незначительная, но все же определенная доля респираторных инфекций представляет реальную угрозу здоровью для жизни маленького пациента. Частые повторные эпизоды инфекций респираторного тракта у детей являются значимой социально-экономической проблемой здравоохранения, так как не только ухудшают здоровье и качество жизни пациентов, но наносят существенный экономический ущерб семье и обществу [2, 5].

Обсуждая проблему ОРИ, необходимо учитывать, что это большая полиэтиологичная группа острозаразных вирусных и/или вирусно-бактериальных болезней, характеризующихся общими симптомами инфекционного токсикоза и преимущественным поражением слизистых оболочек ДП. ОРИ вызываются огромным числом возбудителей, с учетом отдельных серотипов их насчитывается около 300 видов, что создает немалые трудности в назначении этиотропного лечения и профилактики [2, 6].

Основными возбудителями ОРИ являются так называемые респираторные вирусы – на их долю приходится до 90% всех заболеваний у детей. Вирусы имеют высокую тропность к эпителию ДП и способствуют их колонизации

Final_2_15.indd 186 23.03.2015 13:46:04

бактериями. Кроме того, вирусная инфекция снижает иммунную защиту, что порою приводит к более затяжным и вялотекущим рецидивам ОРИ. Бактерии и атипичные микроорганизмы реже являются причиной развития ОРИ, некоторые из них встречаются в ДП и у здоровых детей, т.е. относятся к условно-патогенной флоре. Значительная часть микробной флоры постоянно вегетирует в верхних отделах ДП, вызывая заболевание при попадании в более глубокие их отделы (чему чаще всего способствует вирусная инфекция) или при инфицировании новым для человека серотипом. Однако, по данным многочисленных исследований, только в 10–20% случаев ОРИ имеют бактериальную или вирусно-бактериальную природу [2, 4–6].

Одним из самых частых возбудителей ОРИ является риновирус. Этот вирус – причина, по крайней мере, 25–40% всех острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Риновирусы относятся к группе пикорнавирусов, содержащих РНК, различают свыше 100 серотипов риновирусов. При риновирусной инфекции первичной областью поражения являются слизистые оболочки назофарингеальной области, так как М-клетки лимфоэпителиальной зоны аденоидов содержат рецепторы межклеточных молекул адгезии 1 к риновирусу, что увеличивает вероятность развития воспаления, особенно у детей-аллергиков. Наряду с риновирусами причинами ОРВИ являются аденовирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) и в период эпидемических вспышек – вирусы гриппа. В течение последнего десятилетия в мире было выявлено более 30 новых инфекционных агентов, большинство из них имеют вирусную природу. К ним относятся человеческий метапневмовирус, коронавирус, бокавирус человека и др.

Этиологическими факторами развития бактериального инфекционно-воспалительного процесса в ДП являются пневмококки (*Str. pneumoniae*), гемолитические стрептококки группы А (чаще *Str. pyogenis* и *viridans*), *H. influenzae, M. pneumoniae, Ch. pneumoniae, M. catarrhalis*.

Стафилококки и представители группы кишечных грамотрицательных бактерий, такие как кишечная палочка, клебсиелла и др., при заболеваниях ДП, развившихся в домашних (амбулаторных) условиях, встречаются довольно редко – не более чем в 2–5% случаев. При хронических синуситах, обострении хронического тонзиллита в этиологии обострений значительна роль анаэробных возбудителей инфекции, таких как бактероиды, пептострептококки, фузобактерии и коринобактерии [6].

Факторы, предрасполагающие к развитию рекуррентных эпизодов респираторных заболеваний, многочисленны. Более частым эпизодам ОРИ у детей раннего возраста по сравнению со взрослыми способствуют анатомо-физиологические особенности дыхательной системы, прежде всего мукоцилиарной и сурфактантной системы, строения бронхов, конституции, например, лимфатико-гипопластический диатез. Загрязнения атмосферного воздуха также влияют на резистентность организма. Установлено, что респираторные инфекции у детей, проживающих в загрязненных районах, длятся в 2–2,5 раза дольше, чем у детей, проживающих на относительно чистых территориях. Транзиторное снижение иммунитета может быть вызвано недостаточным питанием, дефицитом микронутриентов (витамины группы А, С, Е, D, бета-каротин и др.) и микроэлементов (железо, йод, цинк, селен и др.), полиненасыщенных жирных кислот, а также наличием хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, инфекционных болезней в анамнезе, приемом антибактериальных препаратов, нарушением микробиоты кишечника, воздействием различных экологических факторов и многих других. Среди детей с повторными ОРИ более половины страдает хроническими заболеваниями носоглотки и гиперплазией элементов лимфоглоточной ткани носоглотки [6, 7].

Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что иммунная система ЧБД хотя и не имеет грубых первичных и приобретенных дефектов, но характеризуется крайней напряженностью процессов иммунного реагирования, нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей. Безусловно, такое состояние иммунной системы является фактором высокого риска развития осложнений.

Установлено, что воздействие многочисленных факторов приводит к сенсибилизации детского организма, существенно снижая его резистентность к вирусным и бактериальным инфекциям. Многократные атаки вирусов и бактерий при респираторных инфекциях приводят к напряжению, затем к истощению иммунной системы, а впоследствии к нарушениям компенсаторно-адаптационных механизмов и снижению иммунорезистентности, что способствует хронизации процесса. Развивающаяся при этом иммунная недостаточность является патологическим фоном, который приводит к формированию контингента детей с рекуррентными эпизодами респираторных инфекций.

Таким образом, выделение диспансерной группы ЧБД является своевременным и актуальным, однако в каждом конкретном случае необходимо уточнить причины высокого уровня респираторной заболеваемости у ребенка. Диспансерное наблюдение за детьми с повторными эпизодами респираторных инфекций должно быть индивидуальным и носить преимущественно профилактический характер.

Наилучшей системой профилактики ОРИ у ЧБД, безусловно, является формирование собственного адекватного иммунного ответа. Способствуют этому здоровый образ жизни, раци-

Final_2_15.indd 187 23.03.2015 13:46:04

ональный режим дня, полноценное питание, разнообразные программы закаливания [2, 5, 6].

Вакцинация ЧБД является одной из самых важных профилактических мероприятий. Частые ОРВИ не являются противопоказанием к проведению профилактических прививок. Поскольку частые ОРВИ у этой группы детей не свидетельствуют о наличии иммунодефицита, они не могут быть поводом для отвода от прививок. По окончании ОРВИ, как и других острых заболеваний, прививки возможно проводить через 2–3 недели после нормализации температуры тела [2].

Учитывая ведущую роль дисфункций иммунитета в развитии повышенной восприимчивости детского организма к респираторным инфекциям, кроме комплекса общеукрепляющих мероприятий с целью профилактики используется целый ряд иммуномодулирующих лекарственных средств. Известно, что в случаях частой респираторной заболеваемости, развития у детей тяжелых осложнений нередко выявляются признаки иммунного дисбаланса, что требует проведения иммунокоррекции — целенаправленной и обоснованной. При этом большинство авторов подчеркивает, что использование иммуномодулирующих препаратов с целью предупреждения респираторных инфекций у ЧБД должно проводиться на фоне обязательного соблюдения общих принципов профилактики и оздоровления.

Необходимо учитывать, что повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям у ЧБД не связана со стойкими иммунопатологическими состояниями, а возникает в подавляющем большинстве случаев из-за транзиторных отклонений в защитных системах организма мультифакториального генеза. По мнению профессора М.Н. Ярцева, «следует признать, что прицельный подбор иммунокорригирующих препаратов на основе клинико-иммунологического обследования часто болеющих детей сегодня, как правило, не осуществим». Этой группе пациентов чаще всего рекомендуют назначение бактериальных лизатов или их синтетических аналогов, применение которых не требует предварительного иммунологического обследования, характеризуется высокой эффективностью в отношении подавляющего большинства респираторных вирусов и бактерий, хорошей переносимостью и безопасностью. Все это позволяет значительно расширить возможности фармакологической иммунокоррекции при оздоровлении ЧБД, в т.ч. пациентов с аллергией [5, 6, 8].

Несмотря на то, что в основе многих инфекций верхних ДП, как правило, лежит вирусная инфекция, они часто осложняются развитием бактериальной суперинфекции экзогенного или эндогенного происхождения. В ротоглотке у часто и длительно болеющих пациентов выявляются следующие возбудители: *Str. pneumoniae* (25–30 %), *H. influenzae* (15–20 %), *M. catarrhalis* (15–20%), *Str. pyogenes* (2–3%), представители грамотрицательной микрофлоры, персистенция различных вирусов. В связи с этим центральное место среди иммуномодуляторов занимают очищенные бактериальные лизаты, изготовленные на основе компонентов бактерий, присутствующих в ротоглотке детей с РРЗ [9–13]. Были созданы различные препараты системного (Бронхо-Ваксом, Бронхомунал) и местного (ИРС 19, Имудон) действия. Назначение их детям вызывает не только специфические сдвиги (т.е. образование специфических антител и Т-лимфоцитов против иммунизирующих агентов), но, что особенно важно, затрагивает сферу неспецифического иммунитета. Таким образом, бактериальные лизаты способны оказывать в организме двойное действие: специфическое – так называемая мукозальная вакцинация, которая проявляется в распознавании антигенов бактерий, входящих в состав препарата, клетками макрофагальной системы, передаче информации Т-хелперам и дальнейшей их презентации В-клетками, вырабатывающими специфические антитела; и неспецифическое, при котором иммуномодулирующий эффект выражается в повышении фагоцитарной активности макрофагов, полиморфноядерных нейтрофилов, лизоцима и уровня sIgA.

Механизмы действия и эффекты системных и топических иммунотропных средств различны. Данные экспериментальных работ свидетельствуют, что в ряде случаев недостаточное воздействие местных иммуномодуляторов может быть связано со следующими причинами: коротким временем контакта препаратов со слизистыми оболочками, захватом слизистыми оболочками незначительной части антигенных субстанций в силу недостаточного времени воздействия; постоянное омывание слюной области ротоглоточного сегмента, где не функционирует реснитчатый эпителий и нет постоянного контакта препарата с клетками.

Бактериальные лизаты системного действия обладают рядом свойств, благодаря которым эффективность их применения оказывается намного выше. Механизм действия бактериальных лизатов — стимуляция процессов фагоцитоза и презентации антигена, усиление продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, ИЛ10 и др.), развитие адъювантного эффекта. Следует особо подчеркнуть их влияние на всех стадиях иммунного ответа. Этот механизм оказывается самым физиологичным, так как бактериальные лизаты стимулируют собственные реакции организма на воздействие антигена, как с лечебной, так и с профилактической целью, и практически не вызывают побочных эффектов. Все современные бактериальные лизаты характеризуются отсутствием вирулентности, патогенности и имеют высокий профиль безопасности.

В педиатрической практике наибольшее распространение получили бактериальные лизаты системного действия. Всасываясь в кишечнике,

Final_2_15.indd 188 23.03.2015 13:46:04

У детей с частыми респираторными инфекциями Бронхо-Ваксом:

- предотвращает каждый третий случай инфекции[1]
- уменьшает количество осложнений[1]
- в 2 раза снижает потребность в антибиотиках[1]

У взрослых пациентов группы высокого риска Бронхо-Ваксом:

- в 2 раза сокращает длительность и тяжесть респираторных инфекций[2]
- на 1/3 уменьшает количество случаев респираторных инфекций[2]

Время для БРОНХО-ВАКСОМА!

Профилактика и лечение респираторных инфекций у взрослых и детей[3]

Дети с 6 месяцев:
3,5 мг (10 или 30 капсул в упаковке)

Взрослые и подростки с 12 лет:
7 мг (10 или 30 капсул в упаковке)

ПРОФИЛАКТИКА

Месяц 1			Месяц 2			Месяц 3		
10 ДНЕЙ			10 ДНЕЙ			10 ДНЕЙ		

ЛЕЧЕНИЕ

Месяц 1
>10 ДНЕЙ* ДО ИСЧЕЗНОВЕНИЯ СИМПТОМОВ

Дни лечения Дни без лечения

* Длительность лечения определяет врач, но не менее 10 дней.

1. Gutierrez-Tarango M. D., Berber A. Chest. 2001; 119: 1742-1748.
2. Czerniawska-Mysik G. et al. Int J Immunotherapy. 1992; 8: 153-159.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Бронхо-Ваксом.

БРОНХО-ВАКСОМ®
Сокращенная информация по применению.
Торговое название препарата: БРОНХО-ВАКСОМ® взрослый; БРОНХО-ВАКСОМ® детский **Общепринятое научное название:** лизаты бактерий [Haemophilus influenzae + Klebsiella ozaenae + Klebsiella pneumoniae + Moraxella catarrhalis + Staphylococcus aureus + Streptococcus pneumoniae + Streptococcus pyogenes + Streptococcus viridans] **Лекарственная форма:** капсулы **Показания к применению:** БРОНХО-ВАКСОМ® детский применяется у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет и БРОНХО-ВАКСОМ® взрослый применяется с 12 лет для профилактики рецидивирующей инфекции дыхательных путей и обострений хронического бронхита; комплексного лечения острых инфекций дыхательных путей. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы**. Лечение: по 1 капс./сут. утром натощак, длительность лечения определяет врач, но не менее 10 дней. Профилактика и поддерживающая терапия: по 1 капс./сут. утром натощак курсами. Курс включает три цикла по 10 дней, интервал между циклами 20 дней. **Побочное действие:** Препарат Бронхо-Ваксом® обычно хорошо переносится. Возможные побочные реакции: тошнота, боль в животе, рвота, кожные реакции, кашель, одышка, головная боль, чувство усталости. ***Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.***
Особые указания: не рекомендуется назначать детям в возрасте до 6 мес. из-за незрелости иммунной системы; детям младше 12 лет не назначать препарат для взрослых во избежание передозировки.
Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.
Дата выпуска материала: январь 2015 г.

ООО «Такеда Фармасьютикалс» 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25 www.takeda.com.ru

Для специалистов здравоохранения.

Takeda Vifor Pharma

они стимулируют ассоциированную с желудочно-кишечным трактом лимфоидную ткань, с последующей стимуляцией иммунного ответа на уровне слизистых оболочек, в т.ч. ДП. На уровне пищеварительной системы начинается процесс, приводящий к праймированию системы врожденного иммунитета, активации TLR (Toll-like рецепторов) дендритных клеток и макрофагов, с последующей активацией эффекторных клеток иммунной системы в мезентериальных лимфатических узлах и перенос их с циркулирующей кровью в лимфоидные органы. Миграция иммунных клеток и иммуноглобулинов через MALT-систему (Mucosa-associated lymphoid tissue) в ДП приводит к локальному синтезу факторов местной неспецифической защиты верхних и нижних ДП, что препятствует инвазии инфекционных агентов, их адсорбции, повышает степень фагоцитоза и формирования иммунных комплексов. С другой стороны, активация цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток приводит к уничтожению уже инфицированных клеток. Кроме того, по современным представлениям, глоточная и нёбные миндалины рассматриваются не как самостоятельная анатомическая единица, а как часть MALT-системы или, в более широком смысле, часть иммунной системы. Использование бактериальных лизатов или бактериальных рибосом обусловливает контакт антигенов с макрофагами MALT-системы миндалин, респираторного и желудочно-кишечного трактов, с последующей их презентацией лимфоцитам. В результате этого появляются коммитированные клоны В-лимфоцитов, продуцирующие специфические антитела к возбудителям, антигены которых содержатся в препарате. Миграция коммитированных В-лимфоцитов в другие лимфоидные образования MALT-системы и последующая их дифференциация в плазмоциты приводят к продукции специфического sIgA и развитию эффективной местной иммунной защиты против основных возбудителей ОРИ.

Таким образом, прием бактериальных иммунотропных препаратов сопровождается индукцией адаптивного (приобретенного, специфического) и неспецифического (врожденного) иммунного ответа, как местного, так и системного. Однако необходимо учитывать, что бактериальные лизаты не являются вакцинами, поскольку не приводят к формированию длительной иммунологической памяти и значимо повышают уровень специфических Ig к антигенам бактерий, входящих в лизат, на непродолжительный срок, как правило, на 6–12 месяцев. Следовательно, представляется целесообразным назначение системных бактериальных лизатов повторными 3-месячными курсами по 10 дней каждый месяц 1–2 раза в год детям с РРЗ [14].

В настоящее время в педиатрической практике наибольшее распространение получили бактериальные лизаты системного действия, в частности, препарат Бронхо-Ваксом – бактериальный лизат наиболее частых возбудителей инфекций ДП у взрослых и детей. Бронхо-Ваксом включает лиофилизированные экстракты 8 возбудителей (21 штамм): *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumonia, Streptococcus viridans, Streptococcus pyogenis, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaena, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis*. Бронхо-Ваксом – препарат, разработанный и производимый в Швейцарии, который в настоящее время зарегистрирован в 67 странах мира. Подавляющее большинство исследований по механизмам действия, эффективности и безопасности бактериальных лизатов проведены именно с Бронхо-Ваксомом.

Бронхо-Ваксом разрешен к применению с 6 месяцев и выпускается в дозировке 7 мг и 3,5 мг. Схема назначения Бронхо-Ваксома с целью профилактики частых ОРИ проста: у взрослых и детей старше 12 лет по капсуле 7 мг утром натощак 10 дней в месяц в течение 3 месяцев. У детей с 6 месяцев до 12 лет препарат назначают в капсулах по 3,5 мг по той же схеме. Это позволяет предотвратить каждую третий эпизод ОРИ, а в случае возникновения ОРИ заболевание протекает легче. Для лечения ОРИ Бронхо-Ваксом назначают с первых дней болезни в составе комплексной терапии, утром натощак по 1 капсуле в день до исчезновения симптомов. Доказано, что Бронхо-Ваксом уменьшает потребность в назначении антибиотиков в 2 раза и позволяет значительно снизить риск осложнений ОРВИ. Капсулу Бронхо-Ваксома можно проглотить целиком или при необходимости открыть и растворить содержимое в соке или воде.

Установлено, что Бронхо-Ваксом стимулирует секрецию простагландина E_2 альвеолярными макрофагами, повышает активность макрофагов против инфекционных агентов и клеток опухоли, усиливает секрецию ФНОα и ИЛ2, активирует естественные киллеры (ЕК-клетки), усиливают синтез IgA, ИЛ8, ФНОα, нейтрофил–активирующего фактора (NAF). Препарат стимулирует В-клетки, повышает уровень IgA, sIgA на слизистых оболочках, в слюне, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, повышает функциональную и метаболическую активность макрофагов, включая альвеолярные макрофаги [15, 16].

Исследованиями, проведенными J. Paupe [17], эффективность препарата Бронхо-Ваксом® детский была оценена у 116 детей в возрасте от 6 месяцев до 19 лет в сравнении с плацебо. Исследование было рандомизированным двойным слепым и состояло из 90-дневного периода лечения с последующим 90-дневным периодом наблюдения. На протяжении 180 дней 39,5% пациентов, принимающих Бронхо-Ваксом® детский, ни разу ни заболели ОРИ, тогда как в контрольной группе ОРИ перенесли 16,5%

Final_2_15.indd 190 23.03.2015 13:46:05

детей (p<0,01). У 44% детей основной группы вообще не потребовалось применение антибиотиков (в сравнении с 23,5% пациентов группы плацебо) (p<0,05). Эти различия были еще очевиднее в подгруппе детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет: 34 против 3,5% – отсутствии инфекций (p<0,01) и 37 против 10% – избежавших необходимости в курсах антибактериальной терапии (p<0,05). H.C. Razi [18] оценил влияние препарата Бронхо-Ваксом® детский на частоту эпизодов бронхобструкции у ЧДБД в детских дошкольных учреждениях. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами проводилось в период с августа 2007 г. по сентябрь 2008 г. В исследовании приняли участие 75 детей в возрасте от 1 до 6 лет с рецидивирующими приступами бронхообструкции. Автором было установлено, что Бронхо-Ваксом® детский уменьшает количество индуцированных ОРВИ приступов обструкции у детей. Результаты показали значимую клинико-профилактическую эффективность препарата Бронхо-Ваксом при использовании его у детей дошкольного возраста с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. При этом было установлено, что благодаря терапии у детей имело место не только снижение заболеваемости ОРИ, но и частоты рецидивов бронхообструкции. Бронхо-Ваксом уменьшает у детей количество респираторных инфекций с приступами обструкции в анамнезе на 31,4% (p<0,001); количество приступов обструкции, вызванных ОРИ — на 37,9% (p<0,001); количество острых назофарингитов с приступами обструкции в анамнезе — на 37,5% (p<0,001).

Эффективность системных бактериальных иммуномодуляторов в профилактике ОРИ у ЧБД была доказана во многих исследованиях [19–22]. Согласно мета-анализу от 2011 г., бактериальные лизаты на 35,9% уменьшают частоту ОРИ по сравнению с плацебо [21].

В исследовании Schaad et al. [21] достоверное снижение частоты ОРИ после лечения Бронхо-Ваксомом было подтверждено у 232 детей в возрасте 3–5 лет. При этом наибольший эффект был у ЧБД. Курс лечения Бронхо-Ваксомом на 48% снижал относительный риск частых ОРИ [22].

Важным эффектом Бронхо-Ваксома являются не только снижение частоты ОРИ, но и уменьшение продолжительности и тяжести течения воспалительных заболеваний верхних ДП, а также уменьшение количества курсов антибактериальной терапии [23]. По данным J.V. Jara-Perez [20], на фоне терапии Бронхо-Ваксомом у детей наряду с уменьшением общей заболеваемости уменьшались продолжительность и тяжесть ОРИ, снижалась потребность в антибиотиках и симптоматических препаратах.

Способность бактериальных лизатов повышать не только специфический иммунный ответ, но и активизировать неспецифическую защиту позволяет их успешно применять в группе детей с респираторными заболеваниями различной этиологии, в т.ч. у детей с отягощенной соматической патологией, у которых нередко вирусно-бактериальный синергизм приводит к затяжному рецидивирующему течению с чередованием инфекций верхних и нижних ДП и среднего уха. Профилактическое назначение бактериальных лизатов системного действия снижает процент внутричерепных осложнений со стороны околоносовых пазух и уха у детей раннего возраста, родившихся недоношенными [24, 25]. У детей с бронхиальной астмой (БА) и частыми интеркуррентными ОРИ применение системных бактериальных лизатов достоверно способствует клиническому улучшению основного заболевания. Уменьшаются количество тяжелых приступов удушья и годовая потребность ребенка в бронходилататорах. При этом наблюдаются увеличение уровня интерферона γ, снижение общего IgE и циркулирующих иммунных комплексов в крови. Установлено, что у детей с аллергией достоверно увеличивается соотношение Th1/Th2, что является позитивным в течении аллергического воспаления.

Бронхо-Ваксом – препарат с высоким уровнем доказанной эффективности и безопасности. Так, в Кохрейновский обзор 2011 г. «Иммуностимуляторы для профилактики инфекций респираторного тракта у детей» из 759 сообщений по иммуностимуляторам в мета-анализ внесены только 34 плацебо-контролируемые рандомизированые исследования, из них 6 отнесены к уровню доказательности А, из которых 4 были посвящены изучению Бронхо-Ваксома. Бронхо-Ваксом – единственный иммуномодулятор, который рекомендован в терапии риносинусита в международных рекомендациях EPOS 2012 (уровень доказательности А 1b).

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что ЧБД – группа диспансерного наблюдения, достаточно многочисленная среди детей дошкольного возраста, проживающих в экологически неблагоприятных регионах и посещающих детские дошкольные учреждения. Эти дети нуждаются в проведении регулярных комплексных профилактических мероприятий, а при развитии ОРИ – в своевременной и адекватной терапии. Профилактика и лечение ОРИ у ЧБД является актуальной, но непростой задачей. Комплексная терапия должна строиться с учетом основных этиологических и патогенетических факторов заболевания, а использование современных фармакологических препаратов обеспечивает эффективность и безопасность проводимого лечения. В то же время своевременное проведение профилактических мероприятий может существенно уменьшить частоту респираторных инфекций у детей.

Final_2_15.indd 191 23.03.2015 13:46:05

Литература

1. Государственный отчет Роспотребнадзора «Инфекционная заболеваемость в Российской федерации за 2012 год». Опубликовано 05.02.2013. на сайте http://75.rospotrebnadzor.ru/content/infektsionnaya-zabolevaemost-v-rossiiskoi-federatsii-za-2012-god

2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М.: Союз педиатров России, 2002.

3. *Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Громадина О.В. и др.* Особенности врожденного иммунитета у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. Российский аллергологический журнал. 2013; 1: 78–85.

4. *Локшина Э.Э., Зайцева ОВ.* Терапия острых респираторных заболеваний в педиатрической практике. РМЖ Педиатрия. 2012; 24: 1211–1214.

5. *Маркова Т.П., Чувиров Д.Г.* Длительно и часто болеющие дети. Русский медицинский журнал. 2002; 10 (3) (147): 125–129.

6. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. Г.А. Самсыгина, ред. М.: Миклош, 2006: 279 с.

7. *Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Зайцева С.В., Громадина О.В.* Некоторые аспекты терапии острых респираторных заболеваний у детей с аллергией. Лечащий врач. 2012; 3: 70–76.

8. *Богомильский М.Р.* Значение бактериальной иммунокоррекции в лечении болезней уха, горла и носа у детей. Трудный пациент. 2007; 10: 26–32.

9. *Keul R, Roth M, Papakonstantinou E, et al.* Induction of interleukin 6 and interleukin 8 expression by Broncho-Vaxom (OM-85B V) via C-Fos/serum responsive element. Thorax. 1996; 51: 150–154.

10. *Litzman J, Lokaj J, Gerylovova A.* 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. Allerg. Immunol. (Paris). 1996; 28 (3): 81–85.

11. *Lusuardi M.* Lung immune defences after stimulation of gut-associated lymphoid tissue with OM-85 BV: a double-blind study in patients with chronic bronchitis. Eur. Respir. Rev. 1996; 6: 182–185.

12. *Martin du Pan R, Kochli B.* Interferon induction by the bacterial lysate Broncho-Vaxom: a double-blind clinical study in children. Der Kinderarzt. 1984; 15: 646–651.

13. *Mauel J.* Stimulation of immuno-protective mechanisms by OM-85 BV. Respiration. 1994; 61: 8–15.

14. *Лупан И.Н., Дулькин Л.А., Шепелева И.М.* Применение бактериальных лизатов в комплексной терапии респираторных инфекций у часто болеющих детей. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (4): 41–46.

15. *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.

16. *Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Гаращенко Т.И.* Механизм действия и эффективность бронхо-мунала в группе длительно и часто болеющих детей. Иммунология. 1999; 6: 56–59.

17. *Paupe J.* Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections. Respiration. 1991; 58: 150–154.

18. *Razi C.* The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. J. Allergy Clinical Immunol. 2010; 126 (4): 763–769.

19. *Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ.* Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). Evid. Based Child Health. 2012; 7 (2): 629–717.

20. *Jara-Perez JV, Berber A.* Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. Clin. Ther. 2000; 22 (Suppl. 6): 748–749.

21. *Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H, et al.* BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. Chest. 2002; 122: 2042–2049.

22. *Collet JP, Ducruet.* The Epicreche Research Group: Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. Pediatr. Infect. Dis. J. 1993; 12 (Suppl. 8): 648–652.

23. *Gutierrez-Tarango M, Berber A.* Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. Chest. 2001; 119: 1742–1744.

24. *Юлиш Е.И., Колесникова А.Г., Кривущев Б.И.* Значение клинико-иммунологических критериев в профилактике нарушений у часто и длительно болеющих детей с перинатальной энцефалопатией, родившихся в неблагоприятной экологической зоне. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2000; 4 (1): 117–120.

25. *Кривущев Б.И., Юлиш Е.И.* Методы реабилитации часто болеющих детей, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы. Здоровье ребенка. 2009; 1 (16): 25–28.

26. *Quezada A, Maggi L, Perez M, et al.* Effect of bacterial antigen lysate on IgG and IgA levels in children with recurrent infections and hypogammaglobulinemia. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 1999; 9 (3): 178–182.

Final_2_15.indd 192 23.03.2015 13:46:05