

А.Л. Заплатников^{1,2}, А.А. Гирина³, И.В. Лепусева⁴, Н.А. Коровина¹,
А.А. Чебуркин¹, В.И. Свинцицкая¹, Н.В. Коройд²

РИБОСОМАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ЛЕЧЕБНО- ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва; ²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А.Башляевой ДЗМ», Москва;
³БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск;
⁴ГБУЗ «Детская республиканская больница Республики Карелия», г. Петрозаводск, РФ

Представлен механизм действия бактериального иммуномодулятора Рибомунил®. Проведен анализ результатов клинико-иммунологических исследований по безопасности, лечебной, профилактической и экономической эффективности препарата Рибомунил® у детей с рекуррентными и хроническими заболеваниями органов дыхания. Отражены данные 11 рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследований по изучению влияния рибосомальной иммунотерапии на частоту рекуррентных респираторных инфекций (РРИ) у детей. Результаты мета-анализа свидетельствуют о снижении заболеваемости на 43,5% (33,7–53,2%, при ДИ=95%). Представлены данные о позитивном влиянии комбинированного лечения (базисная терапия + Рибомунил®) на течение бронхиальной астмы (БА). Показан высокий экономический эффект рибосомальной иммунотерапии у часто болеющих детей. Отмечены хорошая переносимость и высокий профиль безопасности препарата Рибомунил® при применении у детей с РРИ, а также при БА.

Ключевые слова: дети, иммуномодуляторы бактериального происхождения, лечебно-профилактическая эффективность, Рибомунил, рибосомальная иммунотерапия, рекуррентные респираторные инфекции, бронхиальная астма, экономическая эффективность.

Цит.: А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, И.В. Лепусева, Н.А. Коровина, А.А. Чебуркин, В.И. Свинцицкая, Н.В. Коройд. Рибосомальная иммунотерапия у детей с рекуррентными инфекциями и хроническими заболеваниями органов дыхания: лечебно-профилактическая и экономическая эффективность. *Педиатрия*. 2017; 96 (2): 151–157.

A.L. Zaplatnikov^{1,2}, A.A. Girina³, I.V. Lepuseva⁴, N.A. Korovina¹, A.A. Cheburkin¹,
V.I. Svintsitskaya¹, N.V. Coroid²

RIBOSOMAL IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN WITH RECURRENT INFECTIONS AND CHRONIC RESPIRATORY DISEASES: PREVENTIVE AND ECONOMIC EFFICACY

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow;
²Z.A.Bashlyeva Children City Clinical Hospital, Moscow;
³Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk;
⁴Children's Republican Hospital of the Republic of Karelia, Petrozavodsk, Russia

Контактная информация:

Заплатников Андрей Леонидович – д.м.н., проф.,
декан педиатрического факультета ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» МЗ РФ, проф.
каф. педиатрии РМАНПО
Адрес: Россия, 125480, г. Москва,
ул. Героев Панфиловцев, 28
Тел.: (495) 496-52-38, E-mail: zaplatnikov@mail.ru
Статья поступила 14.02.17,
принята к печати 21.03.17.

Contact Information:

Zaplatnikov Andrey Leonidovich – MD., prof.,
Dean of Pediatric Faculty, prof. of Pediatrics
Department, Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education
Address: Russia, 125480, Moscow,
Geroev Panfilovtsev str., 28
Tel.: (495) 496-52-38, E-mail: zaplatnikov@mail.ru
Received on Feb. 14, 2017,
submitted for publication on Mar. 21, 2017.

The article describes action mechanism of bacterial immunomodulator Ribomunyl. It analyses results of clinical and immunological studies on safety therapeutic, preventive and economic efficacy of Ribomunyl in children with recurrent and chronic respiratory diseases. It includes data of 11 randomized, placebo-controlled clinical studies on the effect of ribosomal immunotherapy on frequency of recurrent respiratory infections (RRI) in children. The results of the meta-analysis show a decrease in incidence by 43,5% (33,7–3,2%, with CI=95%). Data on the positive effect of combined treatment (basic therapy + Ribomunyl®) on bronchial asthma (BA) course are presented. The study proved high economic effect of ribosomal immunotherapy in often-ill children. It revealed good tolerability and high safety profile of Ribomunyl® for children with RRI and BA.

Keywords: children, immunomodulators of bacterial origin, therapeutic prophylactic efficacy, Ribomunyl, ribosomal immunotherapy, recurrent respiratory infections, bronchial asthma, economic efficiency.

Quote: A.L. Zaplatnikov, A.A. Girina, I.V. Lepiseva, N.A. Korovina, A.A. Cheburkin, V.I. Svintsitskaya, N.V. Coroid. Ribosomal immunotherapy in children with recurrent infections and chronic respiratory diseases: preventive and economic efficacy. *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 151–157.

Разработка эффективных и безопасных методов фармакологической иммунотерапии детей с рекуррентными инфекциями и хроническими заболеваниями органов дыхания является одним из приоритетных направлений современной педиатрии [1–4]. При этом с позиций доказательной медицины наиболее высокий уровень эффективности и безопасности среди всех иммуномодуляторов имеют препараты бактериального происхождения [2, 5–7]. Современный арсенал бактериальных иммуномодуляторов (БИМ) представлен двумя классами лекарственных средств, к которым относятся бактериолизаты (бронхо-ваксом, бронхо-мунал, исмиген, ИРС-19, имудон) и препарат Рибомунил®, являющийся рибосомально-протеогликановым комплексом с вакциноподобным эффектом [8].

В состав препарата Рибомунил® входят сепарированные компоненты бактерий – рибосомальные фракции и фрагменты клеточной стенки (протеогликаны, мембранный протеин А), в то время как другие БИМ содержат неселективные продукты микробного лизиса [8, 9]. Теоретическим обоснованием для создания препарата Рибомунил® стали экспериментальные данные о том, что иммуногенность рибосомальных фракций в 1000 раз выше, чем живых бактерий [10]. При этом была доказана идентичность антигенов (АГ), представленных на рибосомах и расположенных на клеточной стенке бактерий [11]. Выбор возбудителей, рибосомы которых включены в Рибомунил®, был определен их ролью в развитии наиболее частых бактериальных инфекций респираторного тракта. В связи с этим препарат содержит рибосомы таких возбудителей, как пневмококк (*S. pneumoniae*), пиогенный стрептококк (*S. pyogenes*), гемофильная палочка (*H. influenzae*) и клебсиелла пневмония (*K. pneumoniae*) [9]. В качестве адъюванта в препарате используются мембранные фракции клеточной стенки неинкапсулированных штаммов *K. pneumoniae*. Установлено, что в составе фрагментов клеточной стенки, помимо протеогликанов, имеется мембранный протеин А (МПА). При этом отмечено, что МПА, как и

протеогликаны, обладает свойствами «молекул универсальной патогенности» (pathogen associated molecular patterns – PAMP) и также распознается толл-подобным рецептором 2 (Toll-like receptor 2 – TLR-2) [12].

Установлено, что Рибомунил®, благодаря уникальным особенностям своего состава, характеризуется выраженной комбинированной иммуномодулирующей активностью, позитивно влияя не только на систему врожденного иммунитета, но и обладая вакциноподобным эффектом [9, 11, 13–29]. Так, было показано, что мембранные фракции клеточной стенки *K. pneumoniae*, входящие в состав препарата, индуцируют повышение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов (потенцируя их спонтанную миграцию и хемотаксис, экспрессию рецепторов адгезии и фагоцитоз в целом), тканевых макрофагов, дендритных клеток (ДК), а также натуральных киллеров (усиливая их цитотоксичность и миграционную способность). Одновременно было отмечено, что повышение функциональной активности клеток врожденного иммунитета сопровождается увеличением продукции интерферонов (ИФН) и других цитокинов. Следует отметить обзор F. Pregliasco et al., в котором подробно представлены результаты основных исследований по изучению влияния препарата Рибомунил® на врожденный иммунитет. Проведенный анализ позволил авторам сделать вывод о положительном влиянии препарата на состояние первой линии иммунной защиты [11].

В последние годы особый интерес исследователей привлекают иммунологические эффекты МПА, входящего в состав мембранных фракций препарата Рибомунил® [12–16]. Оказалось, что МПА, являясь «молекулой универсальной патогенности», распознается TLR-2, что приводит не только к активации нейтрофилов, тканевых макрофагов и ДК, но и инициирует гуморальные реакции врожденного иммунитета. В результате этого усиливается продукция ИФН γ и других цитокинов, дефензинов, а также растворимых патоген-распознающих рецепторов

(в т.ч. пентраксин-3) [12, 13]. Учитывая, что пентраксин-3 запускает через C1q систему компонента и потенцирует процессы опсонизации, авторы делают вывод о том, что МПА, входящий в состав Рибомунила[®], дополнительно способствует повышению резистентности организма к различным патогенам. Также установлено, что МПА индуцирует экспрессию молекул адгезии ICAM-1 и активирует внутриклеточный сигнальный путь. Так, в эксперименте было показано, что МПА клеточной стенки *K. pneumoniae* активирует универсальный фактор транскрипции (ядерный фактор «каппа-би» – NF-κB), контролирующей экспрессию генов иммунного ответа [14]. Кроме этого было отмечено, что МПК стимулирует адгезивную способность лейкоцитов за счет усиления экспрессии на их поверхности интегринов (молекулы CD11 и CD103) [15].

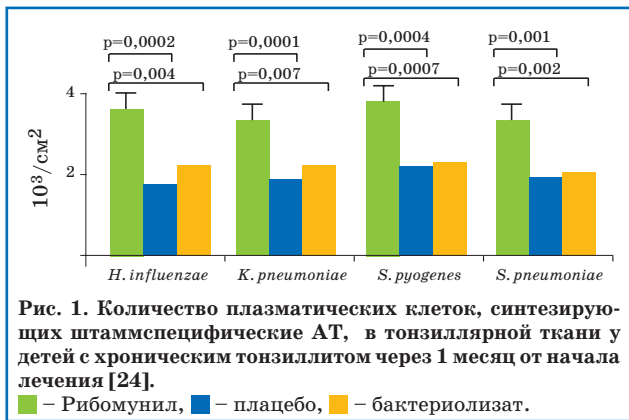
Для понимания механизма действия препарата Рибомунил[®] могут быть полезны недавно полученные данные о позитивном воздействии мембранных фракций на ДК [16, 17]. Так, было установлено, что под действием рибосомальной терапии стимулируются процессы созревания ДК. В пользу этого свидетельствует усиление экспрессии на ДК молекул CD83, CD86 и антигенов главного комплекса гистосовместимости [16]. При этом учитывая, что ДК – связующий узел между врожденным и приобретенным иммунитетом, высказывается мнение, что созревание ДК на фоне рибосомальной терапии является одним из основных звеньев фармакодинамики препарата. Так, принимая во внимание, что ДК осуществляют презентацию АГ, предполагается, что их созревание и повышение функциональной активности под действием Рибомунила[®] позитивно влияют на взаимодействие ДК с лимфоцитами, в ходе которого передается информация об АГ и иницируются механизмы адаптивного иммунного ответа [16]. Было также отмечено, что взаимодействие Рибомунила[®] с ДК сопровождается синтезом цитокинов, регулирующих адекватную дифференцировку Т- и В-лимфоцитов [17].

Кроме этого очень интересные данные были получены группой исследователей под руководством Е. Caliot, которые в эксперименте *in vitro* доказали, что слизистая оболочка кишечника взаимодействует с Рибомунилом[®], так же как и с неповрежденными бактериями [18]. Так, было показано, что при добавлении рибосомально-протеогликанового комплекса к эпителиоцитам кишечника, культивируемым вместе с лимфоцитами пейеровых бляшек, препарат захватывается М-клетками. При этом было установлено накопление препарата у базолатеральной мембраны М-клеток. Известно, что базолатеральная мембрана М-клеток соприкасается с лимфоцитами и ДК, благодаря чему создаются условия для межклеточного взаимодействия. При этом ДК осуществляют АГ-презентацию и премирование лимфоцитов, рецепторы которых комплементар-

ны АГ [19]. Полученные результаты позволили высказать предположение, что лимфоциты, премированные Рибомунилом[®] в кишечнике, в соответствии с общепризнанной концепцией MALT-системы, в дальнейшем распространяются в другие локусы лимфоидной ткани и формируют там клетки иммунной памяти. В-лимфоциты при повторном контакте с АГ трансформируются в плазматические клетки, которые синтезируют антитела (АТ). Благодаря этому формируется эффективная иммунная защита слизистых оболочек [20].

Принимая во внимание приведенные выше результаты исследования Е. Caliot, становится понятен механизм вакциноподобного действия Рибомунила[®], применение которого не только способствует повышению активности врожденного иммунитета, но и сопровождается развитием иммунопротекции слизистой оболочки респираторного тракта против *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae*, АГ которых в составе рибосомальных фракций входят в состав препарата [9]. Так, в эксперименте было показано, что благодаря рибосомальной терапии в слюне увеличивается концентрация sIgA, ингибирующего адгезивные свойства *S. pneumoniae* [21]. М.Н. Kolopp-Sarda и соавт. отметили достоверное увеличение слюварных концентраций штаммспецифических sIgA к *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae* на фоне приема Рибомунила[®] [22]. В серии клинико-иммунологических работ было доказано, что рибосомальная иммунизация сопровождается увеличением в тонзиллярной ткани плазмоцитов, продуцирующих АТ против *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae* ($p < 0,001$) [23–25]. При этом в сравнительном исследовании, проведенном под руководством М.С. Вене, было установлено, что Рибомунил[®] обладает наиболее высокой иммуногенностью [24]. Так, рибосомальная терапия у детей с хроническим тонзиллитом, в отличие от используемых бактериолизата и плацебо, приводила к достоверному увеличению в небных миндалинах клеток-продуцентов АТ к *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae* (рис. 1). Одновременное определение штаммспецифических IgM и IgG к *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae* в сыворотке крови свидетельствовало о незначительном повышении титров, что позволило сделать вывод о формировании преимущественно мукозального иммунитета [9, 25].

Заканчивая обсуждение механизма действия препарата Рибомунил[®], следует обратить особое внимание на результаты исследования S. Herberhold, опубликованного в 2011 г. [26]. Так, при изучении особенностей взаимодействия различных компонентов препарата Рибомунил[®] с рецепторами, распознающими «молекулы универсальной патогенности», оказалось, что рибосомальные фракции, входящие в состав препа-



рата, активируют TLR-7 (рецептор, распознающий РНК-содержащие вирусы) и TLR-8 (один из компонентов, обеспечивающих адекватное функционирование врожденного иммунитета). Ранее было установлено, что агонисты TLR-7 и TLR-8 обеспечивают адекватную защиту против вирусов. В связи с этим авторы высказывают предположение, что активация указанных рецепторов может существенно дополнять ранее известные механизмы противовирусной активности препарата Рибомунил® [26].

Анализ результатов экспериментальных работ позволяет сделать вывод о высокой иммуномодулирующей активности препарата Рибомунил®. Установлено, что препарат характеризуется комбинированным действием, позитивно влияя на механизмы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Особо отмечено, что фармакологические особенности Рибомунилла® определили его высокую клинико-профилактическую эффективность [9]. При этом безопасность, хорошая переносимость и терапевтическая результативность препарата были подтверждены в серии контролируемых клинических исследований у детей с рекуррентными респираторными инфекциями (РРИ) и хроническими заболеваниями органов дыхания, основные положения которых изложены ниже [27–36].

Первые рандомизированные контролируемые исследования эффективности рибосомальной терапии у детей были проведены в конце 80-х – в начале 90-х годов XX столетия и в основном включали детей с острыми или рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов. Так, А.М. Perruchet и Ж.М. Vautel в рамках клинико-эпидемиологического исследования изучили особенности течения РРИ у 1989 детей, имевших хотя бы один эпизод среднего экссудативного отита [27]. Результаты показали, что у 47% детей выявлялось снижение слуха более чем на 30 децибел. На фоне проводимого 6-месячного курса лечения Рибомунилом® число эпизодов ОРИ и использование антибактериальных средств уменьшились на 50,9%, а суммарное количество пропусков детских коллективов сократилось на 69,9%. В то же время у 74% детей с исходно сниженным слухом отмечалась

тенденция к нормализации показателей аудиограммы [27].

Е.Н. Garabedian и соавт. в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании также подтвердили терапевтическую эффективность рибосомальной иммунотерапии у детей с рецидивирующим средним отитом. Позднее, в рамках исследования, в котором принимали участие 156 детей в возрасте от 1 до 7 лет, на фоне применения Рибомунилла® было отмечено 2-кратное сокращение обострений заболевания и достоверное уменьшение в потребности антимикробной терапии [28]. Похожие результаты получили в последующем R. Mora и соавт. [29] и А. Fioschi и соавт. [30].

Одновременно проводились исследования, посвященные изучению лечебно-профилактической эффективности Рибомунилла® у детей для предупреждения острых (ОРИ) и рекуррентных респираторных инфекций в тех случаях, когда отсутствовали хронические очаги воспаления в ЛОР-органах [31–33]. При этом было установлено, что рибосомальная терапия в течение 3 месяцев весьма эффективно снижает частоту ОРИ ($p < 0,001$) [31]. А. Biolchini и соавт. отметили, что среди детей, принимавших Рибомунил®, не только снизилась заболеваемость ОРИ (в 3,9 раза, $p < 0,02$), но и уменьшилась частота приема антибиотиков. Особое внимание было обращено на положительную иммунологическую динамику – повышение уровней sIgA, а также сыровоточного IgA и IgG [32]. Аналогичные результаты были получены G. Huls и соавт. при исследовании клинической эффективности 6-месячного курса рибосомальной терапии у 492 детей с РРИ [33].

3-летний клинико-эпидемиологический мониторинг за детьми с РРИ (возраст – 3–6 лет), получавших 3-месячный курс Рибомунилла®, показал быстрое развитие профилактического эффекта и сохранение положительной динамики на протяжении 1,5 лет [34]. Во время первого года наблюдения как респираторная заболеваемость, так и средняя продолжительность ОРИ снизились на 45,3% ($p < 0,05$) и на 38,6% ($p < 0,05$) соответственно. Одновременно отмечали сокращение использования антибиотиков на 42,7% ($p > 0,05$) и более легкое течение ОРИ у 63% детей ($p < 0,05$). Коэффициент эпидемиологической эффективности Рибомунилла® в первый год мониторинга составил 43,3%, индекс эпидемиологической эффективности – 1,8 ($p < 0,05$). При этом максимальные значения показателей профилактической эффективности (коэффициент – 53,8%, индекс – 2,2) отмечали в течение первых 6–9 месяцев от начала терапии. Указанные тенденции сохранялись и во второй год наблюдения, однако к концу 2-го года мониторинга различия в значениях анализируемых показателей становились менее значимыми. Кроме этого у детей основной группы достоверно реже отмечали осложненное течение ОРИ, а

средняя частота назначения антибиотиков на одного ребенка не превышала $0,57 \pm 0,16$ курса антибактериальной терапии/год при $1,44 \pm 0,29$ курса – в контрольной группе ($p < 0,05$). В целом у детей с РРИ, использовавших в комплексной терапии Рибомунил®, темпы оздоровления опережали аналогичные показатели группы сравнения на 1–1,5 года, что является доказательством не только клинического улучшения, но также положительного социально-экономического влияния [34].

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном А. Fioschi и соавт., была продемонстрирована превентивная эффективность 6-месячного курса рибосомальной иммунизации, снижающая риск развития РРИ среди детей, посещающих детский сад (средний возраст $3,8 \pm 1,1$ год) [36]. При этом на фоне приема Рибомунила® количество детей, ни разу не болевших ОРИ во время мониторинга, было в 4,6 раза выше, чем в группе контроля ($p = 0,028$). Также было отмечено достоверное снижение средней продолжительности ОРИ, как на фоне приема Рибомунила® ($3,7 \pm 2,1$ и $4,5 \pm 1,9$ дней в группе плацебо, $p = 0,04$), так и в рамках последующего мониторинга продолжительностью 12 месяцев ($3,6 \pm 2$ и $4,7 \pm 2,5$ дня, $p = 0,015$) [35].

Считаем целесообразным обратить особое внимание на результаты мета-анализа 11 рандомизированных, плацебо-контролируемых, клинических исследований по изучению эффективность препарата Рибомунил® при рекуррентных инфекциях верхних дыхательных путей у детей [2]. Представленные В.Е. Del-Rio-Navarro и соавт. данные свидетельствуют о том, что мета-анализ проведен на основании изучения результатов исследования эффективности Рибомунила® у 1067 детей (из них 539 детей получали изучаемый препарат, а 528 – плацебо). При этом отмечено, что у детей, находившихся на рибосомальной терапии, имело место достоверное снижение респираторной заболеваемости на 43,5% ($33,7–53,2\%$, при ДИ=95%) (рис. 2).

Считаем целесообразным обратить также внимание на несколько перспективных направлений по использованию рибосомальной терапии в педиатрической практике. Так, исследование Н.А. Коровиной и соавт. продемонстрировало, что превентивное включение рибосомальной иммунопрофилактики в комплекс мероприятий по подготовке детей раннего возраста к началу посещения детских дошкольных учреждений (ДДУ) достоверно предупреждает развитие РРИ не только в период их социальной адаптации, но и в последующие периоды [36]. При этом авторы делают вывод – достигаемые при этом низкий уровень заболеваемости, более легкое течение ОРИ и меньшее число пропусков ДДУ способствуют более гладкой социальной адаптации ребенка, особенно при ранней социализации, а также позволяют растущему организму адекват-

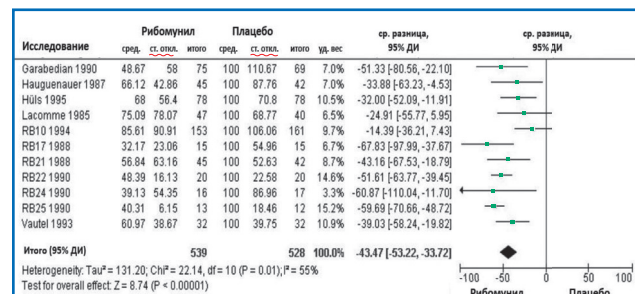


Рис. 2. Результаты мета-анализа 11 рандомизированных, плацебо-контролируемых, клинических исследований по изучению эффективности препарата Рибомунил при рекуррентных инфекциях верхних дыхательных путей у детей [2].

но приобретать необходимый «иммунологический опыт» [36].

Одним из перспективных направлений рибосомальной иммунокоррекции является использование Рибомунила® при бронхиальной астме (БА). В основе клинической эффективности препарата при этом лежит не только предупреждение ОРИ, нередко выступающих в качестве триггеров обострения, но и нормализация Th1/Th2-дисбаланса. Исследования *in vitro* показали, что Рибомунил® стимулирует синтез ИЛ12 и ИФН γ и в то же время тормозит образование ИЛ10. Это создает предпосылки для индукции Th1-типа иммунного ответа, что сопровождается угнетением продукции ИЛ4, уменьшением синтеза IgE и снижением хемотаксиса эозинофилов [17, 37].

Снижение частоты приступов БА на фоне приема Рибомунила® было отмечено задолго до расшифровки Th1/Th2-дисбаланса в генезе аллергических заболеваний. В рамках эпидемиологического исследования J.L. Menardo и А.М. Perruchet отметили, что среди 2021 ребенка, страдающего БА, применение 6-месячного курса терапии Рибомунилом® не только сокращало заболеваемость ОРИ, но и уменьшало частоту эпизодов бронхообструкции более чем на 50%. Более того, значительно сокращалась необходимость в использовании бронходилататоров и кортикостероидных препаратов [38].

Проведенные исследования, посвященные изучению влияния Рибомунила® на течение БА у детей, показали не только его клиническую, но и иммунологическую эффективность [39–44]. Так, Л.С. Намазова и соавт. отметили, что применение Рибомунила® у детей с БА в 93,3% случаев сопровождалось благоприятным влиянием на течение заболевания и положительным изменением иммунологических показателей [39].

Контролируемое исследование, проведенное у 56 детей с нетяжелой персистирующей атопической БА, триггерами обострений которой являлись ОРИ, показало, что при комбинированной иммунопрофилактике (вакцинация против гриппа + 6-месячный курс Рибомунила®) достигается положительный клинико-иммунологический эффект [42]. Установлено, что имму-

низация пациентов против гриппа в сочетании с Рибомунилом® характеризовалась формированием напряженного иммунитета к вакцинным штаммам вируса гриппа. При этом на фоне рибосомальной иммунизации у детей с исходной гиперпродукцией ИЛ4 отмечали ее нормализацию, а также соотношения ИЛ4/ИФНγ. Выявленные позитивные иммунологические сдвиги сопровождалась клинической эффективностью ($p < 0,05$). Так, у детей, привитых против гриппа и получавших лечение препаратом Рибомунил®, не только снижались заболеваемость и продолжительность эпизодов ОРВИ, но и сокращалась частота обострений БА. При этом в 68,4% случаев удалось достичь контроля над течением БА на более низкой ступени базисной терапии ($p < 0,05$) [42].

В последние годы для повышения эффективности вакцинации у детей из групп риска изучается возможность проведения календарных прививок на фоне рибосомальной иммунизации [42, 44–46]. В.Ф. Учайкин и соавт., Н.А. Коровина и соавт., Е.Г. Бокучава и соавт. показали достоверное повышение профилактической эффективности вакцинации против гриппа у детей из групп риска, в т.ч. с РРИ и аллергическими заболеваниями, при проведении прививок на фоне или после курсового применения Рибомунила®. Особое внимание авторы обращают на хорошую переносимость и безопасность комбинированной иммунизации при строгом соблюдении официальных рекомендаций по проведению вакцинации и использованию препаратов [42, 44–46].

Следует особо обратить внимание, что все авторы отметили высокий уровень безопасности Рибомунила® и его хорошую переносимость, что

полностью согласуется с данными Европейского фармакологического надзора [47].

В заключении считаем целесообразным представить данные по экономической эффективности препарата Рибомунил® у детей с РРИ [35, 48, 49]. При этом наибольший интерес, конечно, вызывают отечественные данные. Установлено, что применение рибосомальной терапии позволяет снизить суммарные затраты в 1,8 раза, а прямые затраты – в 1,93 раза. В то же время затраты на приобретение препарата Рибомунил® составляют всего 4,2–4,6% от прямых медицинских затрат. При этом расчеты показали, что каждый рубль, потраченный на рибосомальную терапию ребенка с РРИ, в течение ближайших 2 лет позволит сэкономить 20,06–22,2 руб. [49].

Таким образом, представленный обзор литературы позволяет сделать вывод о том, что иммунотерапия препаратом Рибомунил® является безопасной и характеризуется высокой клинико-профилактической и экономической эффективностью в снижении частоты ОРВИ и РРИ, а также в предупреждении обострений хронических заболеваний ЛОР-органов и БА у детей.

Конфликт интересов: А.Л. Заплатников – с 16.12.2013 по 27.01.2017 принимал участие в качестве исследователя в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом клиническом исследовании препарата J022X ST (RIBOMUNYL®), в соответствии с протоколом J0022X ST 3 02: «Клиническая эффективность и безопасность препарата J022X ST при профилактике рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей с высоким риском рецидива (фаза III)». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. М.: Контимед, 2001: 68.
2. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales F, Flenady V, Sienna-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). The Cochrane library. 2011; 6. <http://www.theochranelibrary.com>
3. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. Фарматека. 2012; 1: 43–47.
4. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Игнатова А.С. Иммуномодуляция как стратегия профилактики и лечения респираторных инфекций. Consilium Medicum. 2016; 11: 96–101.
5. Заплатников А.Л. Иммунокорректоры бактериального происхождения в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. Российский педиатрический журнал. 2002; 1: 45–48.
6. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Патогенетические основы применения бактериальных иммуномодуляторов у часто болеющих детей. Вопросы современной педиатрии. 2003; 1: 85–88.
7. Харламова Ф.С., Шамшева О.В., Кладова О.В., Анджели А.Е., Денисова А.В. Иммуномодуляторы микробного происхождения в лечении и профилактике респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей. Лечащий врач. 2016; 12: 48–50.
8. Государственный реестр лекарственных средств. М., 2017. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>
9. Ribomunil. F.B. Michel, ed. Chester: Adis International Limited, 1996.
10. Youmans AS. Immunogenic activity of a ribosomal fraction obtained from Mycobacterium tuberculosis. J. Bacteriol. 1965; 89: 1291–1298.
11. Pregliasco F, Terracciano L, Marcassa S, Zava D, Anselmi G. Rationale for the clinical use of a ribosome-component immune modulator. Allergy Asthma Proc. 2009; 30 (Suppl. 1): 5–12.
12. Jeannin P, Bottazzi B, Sironi M, Doni A, Rusnati M, Presta M, Maina V, Magistrelli G, Haewu JF, Hoeffel G, Thieblemont N, Corvaia N, Garlanda C, Delneste Y, Mantovani A. Complexity and complementarity of outer membrane protein A recognition by cellular and humoral innate immunity receptors. Immunity. 2005; 22 (5): 551–560.
13. Chalifour A, Jeannin P, Gauchat JF, Blaecke A, Malissard M, N'Guyen T, Thieblemont N, Delneste Y. Direct bacterial protein PAMP recognition by human NK cells involves TLRs and triggers alpha-defensin production. Blood. 2004; 104 (6): 1778–1783.
14. Pichavant M, Delneste Y, Jeannin P, Fourneau C, Briche A, Tonnel AB, Gosset P. Outer membrane protein A from *Klebsiella pneumoniae* activates bronchial epithelial cells: Implication in neutrophil recruitment. J. Immunol. 2003; 171: 6697–6705.
15. Villa-Ambriz J, Rodriguez-Orozco AR, Béjar-Lozano C, Cortés-Rojo C. The increased expression of CD11c and CD103 molecules in the neutrophils of the peripheral blood treated with a formula of bacterial ribosomes and proteoglycans of *Klebsiella pneumoniae*. Arch. Broncopneumol. 2012; 48 (9): 316–319.

16. Portales P, Clot J. Immunostimulants revisited: focus on the pharmacology of Ribomunyl. *Bio Drugs*. 2006; 20 (2): 81–84.
17. Jongmans W, Tiemessen DM, van Vlodrop IJ, Mulders PF, Oosterwijk E. Th1-polarizing capacity of clinical-grade dendritic cells triggered by Ribomunyl but is compromised by PGE2. *Immunother*. 2005; 28: 480–487.
18. Caliot E, Libon C, Kernels S, Krachenbuhl JP, Neutra MR. Translocation of ribosomal immuno-stimulant through an in vitro-reconstituted digestive barrier containing M-like cells. *Scand. J. Immunol*. 2000; 52 (6): 588–594.
19. Krachenbuhl JP, Neutra MR. Epithelial M cells: differentiation and function. *Anna. Rev. Cell. Dev. Biol* 2001; 16: 301–332.
20. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 5th ed. Mosby International Ltd., 1998.
21. Hbabi-Haddioui L, Roques C. Inhibition of Streptococcus pneumoniae adhesion by specific salivary IgA after oral immunisation with a ribosomal immunostimulant. *Drugs*. 1997; 54: 29–32.
22. Kolopp-Sarda MN, Bene ME, Allaire JM, Perruchet AM, Faure GC. Kinetics of specific salivary IgA responses in man after oral challenge by ribosomal immunostimulant. *Int. J. Immunopharmacol*. 1997; 19: 181–186.
23. Faure GC, Bene MC, Simon C, Binz H, Perruchet AM. Increase in specific antibody-forming cells in human tonsils after oral stimulation with D-53, a ribosomal vaccine. *Int. J. Immunopharmacol*. 1990; 12: 315–320.
24. Bene MC, Kahl L, Perruchet AM, Hermes H, Mösger M, Normier G, Binz H, Faure GC. Bacterial lysates and ribosomes inducers of specific immune responses: a comparative study. *Scand. J. Immunol*. 1993; 38: 496–498.
25. Zanin C, Perrin P, Bene MC, Perruchet AM, Faure GC. Antibody-producing cells in peripheral blood and tonsils after oral treatment of children with bacterial ribosomes. *Int. J. Immunopharmacol*. 1994; 16: 497–505.
26. Herberhold S, Coch C, Zillinger T, Hommertgen B, Busch N, Schuberth C, Hartmann E, Wimmenauer V, Hagmann CA, Lüdenbach B, Schlee M, Bootz F, Hartmann G, Barchet W. Delivery with polycations extends the immunostimulant Ribomunyl into a potent antiviral Toll-like receptor 7/8 agonist. *Antivir. Ther*. 2011; 16: 751–758.
27. Perruchet AM, Vautel JM. Epidemiologic and therapeutic survey: secretory otitis media. *Intern. Congress on Prevention of Infection*. Nice, 1990: 71–73.
28. Garabedian EN, Dubreuil C, Triglia JC. Effectiveness and tolerance of Ribomunyl tablets in preventing middle ear infections in children affected by SOM. *Intern. Congress on Prevention of Infection*. Nice, 1990: 70–72.
29. Mora R, Barbieri M, Passali GC, Sovatzis A, Mora F, Cordone MP. A preventive measure for otitis media in children with upper respiratory tract infections. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2002; 63 (2): 111–118.
30. Fiocchi A, Terracciano L, Martelli A, Bernardo L, Calcinai E, Marcassa S. Ribosomal-component immune modulation of respiratory tract infections in children. *Allergy Asthma Proc*. 2009; 30 (Suppl. 1): 21–31.
31. Baraldi E, Santuz PA, Zacchello F. Prophylaxis of recurrent respiratory infections in children with a new immunomodulating agent. *Eur. Resp. J*. 1991; 4 (Suppl. 14): 208.
32. Biolchini A, Clerici Scholler M, Carddu P. Clinical experience with biomunyl tablets in children with recurrent respiratory infections. *Eur. Resp. J*. 1991; 4 (Suppl. 14): 207.
33. Huls G, Hirche H, Lindemann H. Klinische Effizienz eines neuen multibakteriellen immunotherapeutikums (Ribomunyl) bei kindern und jugendlichen mit rezidivierenden respiratorischen infekten. *Jatros Padiatris*. 1991; 7: 3–13.
34. Заплатников А.Л., Суздаденков А.В., Коровина Н.А. Эффективность рибомунилы у часто болеющих детей: результаты трехлетнего клинико-эпидемиологического мониторинга. *Вопросы современной педиатрии*. 2002; 6: 23–27.
35. Fiocchi A, Omboni S, Mora R, Macchi A, Nespoli L, Arrigoni S, Guastini L, Castelnuovo P, Graziani D, Marcassa S. Efficacy and safety of ribosomal-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children. *Allergy Asthma Proc*. 2012; 33 (2): 197–204.
36. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Первичная иммунопрофилактика рекуррентных респираторных инфекций у детей, посещающих дошкольные учреждения. *Вопросы практической педиатрии*. 2007; 6: 74–79.
37. Moine V, Corvaia N, Libon C. Inhibition of immunoglobulin E: synthesis by a membrane fraction from *Klebsiella pneumoniae*. *Int. J. Immunother*. 2002; 18: 73–81.
38. Menardo JL, Perruchet AM. Epidemiologic and therapeutic survey prevention of respiratory infections among children with respiratory allergy. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. Glasgow, 1990.
39. Намазова Л.С. Патогенетические основы дифференцированного лечения бронхиальной астмы у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2000.
40. Богомолова И.К., Бишарова Г.И., Огнева Е.Ю., Второва Г.П. Результаты применения препарата Ribomunyl в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2006; 1 (47): 7–10.
41. Мокля-Сербина С.А., Литвинова Т.В., Пономарева Л.И., Медведева В.А. Клинико-иммунологическая эффективность Рибомунилы при персистенции респираторных вирусов у детей, больных бронхиальной астмой. *Современная педиатрия*. 2010; 2 (30): 131–135.
42. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Харит С.М., Железникова Г.Ф., Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Силуянова Э.В., Мукашева Е.А. Клинико-иммунологическая эффективность рибосомальной иммунизации и вакцинации против гриппа у детей с бронхиальной астмой. *Вопросы практической педиатрии*. 2011; 6: 30–35.
43. Мицкевич С.Э., Федоров И.А. Анализ эффективности применения Рибомунилы у детей с персистирующей бронхиальной астмой. *Педиатрия*. 2015; 94 (3): 142–148.
44. Бокучава Е.Г., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Вишнёва Е.А., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Добрынина Е.А., Калугина В.Г. Применение иммуномодуляторов для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 544–548.
45. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Новикова И.Н., Арзамасцева Е.Ю. Использование Рибомунилы в комбинированной профилактике гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия*. 2000; 85 (6): 50–52.
46. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Фисенко Ю.Ю. Оптимизация вакцинации часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2005; 4 (2): 92–96.
47. Olivieri D, Fiocchi A, Pregliasco F, Veehof S, Cantoni V. Safety and tolerability of ribosomal immunomodulator in adults and children. *Allergy Asthma Proceeding*. 2009; 30 (Suppl. 1): 33–36.
48. Fiocchi A, Olivieri D, Marcassa S, Zava D, Roberto E. Cost effective analysis of ribosome-component immune modulation. *Allergy Asthma Proc*. 2009; 30 (Suppl. 1): 37–39.
49. Заплатников А.Л., Дьяков И.Н., Гирина А.А., Коровина Н.А., Суздаденков А.В., Свинцицкая В.И. Клинико-экономическая эффективность применения рибосомальной терапии у детей для профилактики острых респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2015; 1: 76–82.

