



Библиотека
врача-специалиста

Педиатрия
Пульмонология
Оториноларингология

Г.А. Самсыгина

Часто болеющие дети



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Глава 12

Иммуномодулирующая терапия часто болеющих детей

Общепризнано, что иммуномодулирующая терапия, а не иммуностимулирующая и тем более иммуносупрессирующая терапия, показана ЧБД.

Иммуномодуляторы — лекарственные препараты, которые восстанавливают нарушенные функции иммунной системы. Иммуномодуляторы назначают с целью:

- повышения эффективности этиотропной противoinфекционной терапии;
- увеличения длительности ремиссии и снижения частоты обострений (и госпитализаций) при повторных ОРИ;
- предупреждения развития инфекционных осложнений;
- нормализации нарушенных параметров иммунного статуса.

Таким образом, иммуномодуляторы имеют большое медицинское и социально-экономическое значение, так как направлены на снижение заболеваемости ОРИ у ЧБД, предупреждение развития осложнений и нормализацию иммунного статуса ЧБД. Однако о показаниях к назначению иммуномодуляторов можно говорить лишь в тех случаях, когда частые ОРИ развиваются при условии своевременного проведения адекватной стандартной терапии ОРИ и эта терапия не имеет большого успеха.

Среди иммуномодуляторов оптимальными являются те, действие которых направлено главным образом на неспецифические звенья иммунитета, то есть на звенья врожденного иммунитета. Кроме того, иммуномодулирующие препараты должны иметь благоприятный профиль безопасности и не обладать даже минимальной токсичностью при длительном применении.

К иммуномодуляторам в настоящее время относится довольно большое количество различных групп лекарственных средств. Однако наиболее признанными являются ИФН, бактериальные лизаты и некоторые синтетические иммуномодуляторы.

Об ИФН мы много писали и в этом, и в других изданиях [88, 89]. ИФН — это цитокины, участвующие в противовирусном иммунитете, координирующие функционирование различных звеньев иммунной системы, влияющие главным образом на неспецифический иммунитет. *Интерфероновая система* — первая линия обороны при внедрении инфекта в организм человека, которая активируется в считанные минуты при поступлении инфекционного антигена в организм. Выделяют ИФН 1-го типа — ИФН- α и - β . Они модулируют продукцию антител, повышают клеточную цитотоксичность Т-лимфоцитов и естественных киллеров, способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов-хелперов в Th-клетки 1-го типа, а также обладают выраженным противовирусным действием. Выделяют также ИФН- γ , это ИФН 2-го типа. С его помощью Т-лимфоциты синтезируют ИЛ-2, ИЛ-12, потенцирующие Th1-иммунный ответ. Он оказывает антивирусное, антимикробное действие. Активирует специфический адаптивный иммунитет и естественный иммунитет.

Широко известен в практическом здравоохранении оригинальный лекарственный препарат рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ для интраназального применения — Гриппферон[®]. Препарат действует в месте первичного внедрения и размножения респираторных вирусов — в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа. Проведенные многочисленные клинические исследования Гриппферона[®] подтвердили его терапевтическую и профилактическую эффективность при ОРВИ и гриппе у детей всех возрастных групп, включая новорожденных и недоношенных, а также у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

Препарат ИФН — рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами используется в нашей стране больше 30 лет. Он восстанавливает низкое в начале заболевания ОРВИ содержание секреторного IgA в носовых секретах и крови, при этом снижает уровень IgE в 1,6 раза. Показано,

что он уменьшает число эпизодов заболевания ОРИ в 2–5 раз в группе ЧБД.

Вторая группа препаратов, которая удовлетворяет требованиям, предъявляемым к иммуномодулирующим препаратам, — бактериальные лизаты. Среди них на первом месте стоит системный иммуномодулятор Рибомунил[▲].

Препарат Рибомунил[▲] тоже используется в течение 30 с лишним лет и завоевал доверие врачей во всем мире и признательность родителей детей большим числом убедительных данных о его высокой терапевтической эффективности и безопасности [118, 119].

В состав этого лекарственного средства входят рибосомы и фрагменты клеточной стенки (протеогликаны) таких наиболее частых бактериальных возбудителей респираторных инфекций, как *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и *Klebsiella pneumoniae*. Рибосомы представляют собой внутриклеточные структуры, которые осуществляют синтез белков. Они имеются в каждой живой клетке любого существа на Земле, и микроорганизмов в том числе. Рибосомы несут на себе антигены, благодаря которым иммунная система человека может опознать патогенный микроорганизм и выработать против него антитела.

Препарат Рибомунил[▲] всасывается в кишечнике и вступает во взаимодействие с лимфоидной тканью кишечника. Толл-подобные рецепторы и другие рецепторы лимфоидной ткани распознают бактериальные компоненты, например липополисахарид, пептидогликан, липотейхоевые кислоты, метилированные ДНК и др., так называемые патогенсвязанные молекулярные структуры. Взаимодействие между патогенсвязанными молекулярными структурами и толл-подобными рецепторами приводит к активации дендритных клеток, макрофагов, естественных киллеров, активации фагоцитоза и скорому уничтожению патогенов. Врожденный иммунный ответ стимулирует адаптивный иммунный ответ.

Т- и В-лимфоциты и лимфобласты вызревают в верхних брыжечных лимфоузлах и впоследствии мигрируют в слизистую оболочку различных органов. В результате этого появляются коммитированные клоны В-лимфоцитов, продуцирующие специфические антитела к антигенам возбудителей. Кроме того, миграция коммитированных В-лимфоцитов в другие лимфоидные образования РАМР-системы и последующая их дифференциация в плазмциты приводят к продукции специфического секреторного IgA и развитию эффективной местной иммунной защиты против основных возбудителей острых

респираторных заболеваний. Кроме того, не надо забывать, что использование бактериальных рибосом обуславливает контакт антигенов с макрофагами миндалин с последующей их презентацией лимфоцитам [58, 118, 119]. Таким образом, рибосомы с фрагментами мембран представляют вакциноподобное действие, которое используется для выработки невосприимчивости к инфекциям ДП. Именно благодаря данному механизму Рибомунил[▲] способен эффективно профилактировать частую заболеваемость ОРИ ДП и лор-органов.

Имеются многочисленные клинические исследования как у детей до 6-летнего возраста, так и у школьников, продемонстрировавшие положительный эффект бактериальных лизатов на частоту и продолжительность эпизодов ОРИ [120–123]. Так, кохрановский метаанализ показал, что при использовании Рибомунила[▲] сокращается число случаев ОРИ в среднем на 40%, уменьшается их продолжительность, реже используют антибиотики, снижается тяжесть инфекционных эпизодов и число бактериальных осложнений, а также количество потерянных дней в школе и невыхода родителей на работу.

Именно поэтому часто болеющим ОРИ детям с целью реабилитации и профилактики новых респираторных заболеваний рекомендуется назначать Рибомунил[▲] до достижения ими 6–7-летнего возраста. Учитывая, что антитела против возбудителей данных инфекций циркулируют в крови непродолжительное время, для поддержки невосприимчивости к ним необходимо проводить курс Рибомунила[▲] периодически, оптимально 1 раз в 1 или 2 года.

Рибомунил[▲] назначают детям старше 6 мес по 1 дозе вне зависимости от возраста ребенка утром натощак, в 1-й мес ежедневно или в первые 4 дня каждой недели в течение 3 нед, в последующие 5 мес — в первые 4 дня каждого месяца. Необходимо знать, что на фоне применения Рибомунила[▲] у ребенка может повышаться температура и держаться в течение 2–3 дней, что является одним из проявлений терапевтического эффекта оральной вакцинации и не требует специального лечения или отмены препарата. Температура обычно нормализуется самостоятельно. В данной ситуации применять жаропонижающие препараты не рекомендуется, если температура переносится удовлетворительно. Кроме того, на фоне приема Рибомунила[▲] могут появиться легкие и слабо выраженные симптомы ОРИ, которые также не требуют лечения и отмены препарата и проходят самостоятельно.

Таким образом, особенность данного препарата — необходимость его применения в течение 6 мес, хотя иммунопрофилактический

эффект при его назначении проявляется значительно раньше. Сложность режима дозирования препарата Рибомунил[▲], несомненно, создает определенные трудности при его профилактическом назначении. Вместе с тем достоверно установлено, что темпы оздоровления ЧБД были существенно выше у детей, которые получали рибосомальную иммунопрофилактику [124, 125]. Так, к концу второго года наблюдения часто болеющими в основной группе оставались лишь 17,4% детей, тогда как у 55,6% детей из группы сравнения все еще отмечался высокий уровень заболеваемости ОРИ. В целом установлено, что темпы оздоровления ЧБД опережали аналогичные показатели группы сравнения на 1–1,5 года [125].

Наиболее близкими к Рибомунилу[▲] по механизму действия и терапевтическому эффекту являются системные лизаты бактерий (Бронхо-мунал[▲], Бронхо-Ваксом детский[▲] и Исмиген[▲]) [123–125].

Бронхо-Ваксом детский[▲] и Бронхо-мунал П[▲] (детская форма), так же как Рибомунил[▲], относятся к системным бактериальным иммуномодуляторам. При этом Бронхо-мунал[▲] и Бронхо-Ваксом детский[▲] являются бактериальными лизатами, содержащими лиофилизированные фрагменты семи основных бактериальных возбудителей респираторных заболеваний: *Str. pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *ozaenae*, *Staph. aureus*, *Str. viridans*, *Str. pyogenes*, *Moxarella catarrhalis*, и инициируют иммунный ответ на их бактериальные антигены [124, 125].

Основной механизм их действия связан с активирующим влиянием на функциональный статус макрофагов. Данные препараты стимулируют фагоцитоз, усиливают продукцию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий ростовой фактор) и через это могут влиять на иммунокомпетентные клетки. В частности, при их применении антигенстимулированные клетки с поверхностным IgA попадают с циркулирующей кровью в лимфоидные органы.

Клиническая эффективность профилактического и лечебного применения Бронхо-мунала П[▲], по многоцентровым исследованиям, определяется 3–5-кратным уменьшением числа эпизодов респираторных заболеваний, суммарная длительность которых сокращается более чем в 6 раз, а антибактериальная нагрузка уменьшается в 10 раз [124, 125].

Таким образом, Бронхо-мунал П[▲] и Бронхо-Ваксом детский[▲] напоминают многокомпонентную вакцину, действие которой сопровождается индукцией специфического иммунного ответа, как местного, так и системного. Бронхо-мунал П[▲] и Бронхо-Ваксом детский[▲] назначают

детям от 6 мес до 12 лет по 1 капсуле (3,5 мг) в сутки, детям старше 12 лет — 7 мг утром натошак 1 раз в сутки в течение 10 дней, затем через 20-дневный интервал еще 2 раза по 10 дней с таким же интервалом либо курсом 30 дней в течение 1 мес.

В последние годы на фармацевтическом рынке России появился системный бактериальный лизат Исмиген[▲] — препарат, представляющий собой лиофилизированные бактериальные лизаты *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (типов TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae* тип b, *Neisseria catarrhalis*. В него входит значительно больше лиофилизированных бактериальных лизатов, чем в Рибомунил[▲], Бронхо-мунал[▲] и Бронхо-Ваксом детский[▲]. Механизм его действия связан, с одной стороны, с выработкой специфического IgA и фиксацией его на слизистых ДП, с другой — с активацией иммунной системы (Т- и В-клетки, макрофаги, дендритные клетки). По сути, он аналогичен по механизму действия Рибомунилу[▲] и Бронхо-муналу[▲].

Активация макрофагального звена, цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров под воздействием Исмигена[▲] приводит к гибели инфицированных клеток и патогенов. Исмиген[▲] активирует фагоцитоз, повышает уровень лизоцима в слюне, количество иммунокомпетентных клеток, повышает функциональную активность макрофагов (в том числе альвеолярных), полиморфно-ядерных лейкоцитов, активность и миграцию дендритных клеток в лимфатические узлы. Кроме того, Исмиген[▲] активирует перекисное окисление липидов, повышает экспрессию молекул адгезии на моноцитах и гранулоцитах, активирует CD4⁺- и CD8⁺-клетки, повышает экспрессию рецепторов для ИЛ-2, усиливает кооперацию Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток и уничтожение патогенов. Он повышает синтез простагландина E₂ клетками макрофагально-фагоцитарного звена, активирует естественные киллеры, синтез цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-γ, фактора некроза опухоли альфа; снижает синтез ИЛ-4, ИЛ-12, повышает уровень секреторного IgA в слюне, сывороточных IgA, IgG, IgM, снижает уровень сывороточного IgE [124–125]. То есть Исмиген[▲], как и Рибомунил[▲], Бронхо-мунал[▲] и Бронхо-Ваксом детский[▲], обладает вакциноподобным действием на организм.

Препарат разрешен к использованию у детей старше 3 лет. Его назначают по 1 таблетке утром натошак, под язык, в течение 10 дней в месяц, 3 мес.

При терапии системными бактериальными лизатами теснейшее взаимодействие иммунных образований ЛГК ДП с подобными структурами ЖКТ (пейеровы бляшки, аппендикс и т.д.) дает возможность выбирать различные варианты вакцинотерапии этими лизатами. Выбор одного из этих препаратов должен учитывать направленность действия каждого из них и зависит от состояния иммунитета ребенка, тяжести и распространенности патологии, наличия осложнений и прочих факторов. Характер иммунного ответа ДП позволяет не только обеспечить высокую специфическую защиту ДП от возбудителей, но и сформировать специфический общий иммунный ответ.

Синтетические иммуномодуляторы представлены глюкозаминилмурамилдипептидом (Ликопидом[▲]), пидотимодом (Имунориксом[▲]) и инозин пранобексом.

Глюкозаминилмурамилдипептид — отечественный синтетический иммуностропный препарат — является элементом клеточной стенки бактерий. Эффективность глюкозаминилмурамилдипептида обусловлена комплексным действием на иммунную систему организма человека. Он активизирует клетки моноцитарно-макрофагального ряда, усиливает фагоцитоз, усиливает дифференцировку и пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, ускоряет синтез Ig, макрофагов и естественных киллеров, уменьшает интенсивность воспалительных процессов [126].

Для профилактики частых ОРИ глюкозаминилмурамилдипептид детям старше 1 года назначают по 0,5 мг (1/2 таблетки) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Однако надо сказать, что глюкозаминилмурамилдипептид не нашел широкого применения у ЧБД в связи с незначительным и непродолжительным его эффектом, равным в целом 5 мес.

Препарат пидотимод используется в нашей стране с 2008 г., но за рубежом он известен уже более 30 лет. Пидотимод — синтетический иммуномодулятор пептидной структуры с высокой биодоступностью. Фармакологическая активность пидотимода обусловлена его модулирующим действием на механизмы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. В основе лежит его действие на моноцитарно-макрофагальное звено системы иммунитета и активация основных антигенпрезентирующих клеток. В частности, он усиливает хемотаксис фагоцитов и цитотоксическую активность натуральных киллеров; увеличивает пролиферацию лимфоцитов; нормализует соотношение между Т-хелперами и Т-супрессорами; стимулирует выработку ИЛ-2 и экспрессию специфических рецепторов лимфоцитами, выработку ИФН- γ и образование антител (секреторного IgA) [127].

При применении пидотимода в терапии рецидивирующих ОРИ было достигнуто сокращение продолжительности ОРИ, частоты ОРИ и уменьшение потребности в назначении антибиотиков [127, 128]. Кроме того, в лаборатории индукторов ИФН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (Москва) установлено, что особенностью интерферонового статуса ЧБД, как мы говорили, является низкий уровень продукции ИФН- γ , а пидотимод восстанавливал исходно низкую продукцию ИФН- γ , не затрагивая процесса синтеза ИФН- α , что свидетельствует о модулирующем действии препарата на клетки, синтезирующие ИФН [128].

Назначается препарат пидотимод детям старше 3 лет, по 1 флакону 1 раз в сутки до еды, в течение 15 дней.

Инозин пранобекс является комплексным производным пурина синтетического происхождения. Он проявляет иммуномодулирующее действие, а также обладает неспецифическими противовирусными эффектами.

Применение инозин пранобекса увеличивает бластогенез в ряду моноцитарных клеток, активирует экспрессию мембранных рецепторов, находящихся на поверхности Т-хелперов, стимулирует активность естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, активизирует функции Т-хелперов и Т-супрессоров, увеличивает производство IgG, ИЛ-1 и ИЛ-2, ИФН- γ , понижает продукцию провоспалительных цитокинов — ИЛ-4 и ИЛ-10, усиливает хемотаксис макрофагов, моноцитов и нейтрофилов.

Противовирусной эффект препарата связан с угнетением РНК-вируса и фермента дигидроптероатсинтетазы, который участвует в процессе синтеза некоторых вирусов. Препарат увеличивает продукцию ИФН- α и - γ , которые проявляют противовирусное действие. При сочетаемом применении усиливает эффективность ИФН- α 2b с антиоксидантами, а также противовирусных препаратов «Зидовудин» и ацикловир.

Используется у детей старше 3 лет. Рекомендуемая суточная доза для детей в возрасте от 3 лет и старше (с массой тела от 15–20 кг) составляет 50 мг/кг массы тела в 3–4 приема, что составляет в среднем по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки.

Иммуномодуляторы в виде монотерапии назначаются при проведении иммунореабилитационных мероприятий ЧБД, а также перед началом осенне-зимнего сезона для профилактики обострений воспалительных заболеваний, особенно в экологически неблагоприятных регионах.

Надо помнить, что необоснованное назначение иммуномодулирующей терапии, будь то бактериальные лизаты или интерферонотерапия, или назначение синтетических иммуномодуляторов не только приводит к дискредитации иммуномодулирующей терапии как таковой, но и может служить причиной осложнений, обусловленных развитием дисфункции иммунной системы и (или) ухудшением прогноза болезни, которой болен ребенок (см. главу, посвященную дифференциальному диагнозу группы ЧБД), в связи с отсутствием базисной терапии основного заболевания.

Но не менее серьезные последствия наблюдаются и при недооценке роли иммуномодуляторов, будь то ИФН, синтетические препараты или бактериальные лизаты, и при отказе от их включения в комплексную терапию ЧБД. В этих случаях также создаются условия для развития осложнений частых ОРИ, развития хронических заболеваний лор-органов и бронхолегочной системы и снижения качества жизни пациентов.

Таким образом, ЧБД показано назначение ИФН, системных бактериальных лизатов, синтетических иммуномодуляторов с целью иммунокоррекции после того, как наступит излечение часто болеющего ребенка после очередного ОРИ. При этом нет необходимости в проведении лабораторных иммунологических исследований, если выполнен весь алгоритм обследования ребенка из диспансерной группы наблюдения ЧБД.

Причем это положение касается и детей с рецидивирующими ОРИ, если у них не выявлены первичные иммунодефициты. Если у такого ребенка регистрируется, например, третий раз в году тонзиллит, то после излечения от тонзиллита показано назначение иммуномодулирующей терапии.

При рецидивирующем ринофарингите показано проведение или интерферонотерапии по модифицированной схеме, как мы уже писали, или терапии бактериальными лизатами. У детей старше 3 лет с рецидивирующим ринофарингитом можно назначить терапию пидотимодом в течение 2 нед или инозин пранобексом в течение по крайней мере 1 мес.

Детям с рецидивирующим острым средним отитом и рецидивирующими острыми синуситами после перенесенных заболеваний показано назначение или бактериальных лизатов Рибомунила[▲], Бронхо-мунала П[▲], Бронхо-Ваксома детского[▲], или лизатов бактерий смесей (ИРС-19[▲]) в зависимости от тяжести переносимых заболеваний. Если позволят возраст ребенка, можно попробовать пидотимод или инозин пранобекса.

Детям с рецидивирующим острым тонзиллитом (три тонзиллита и более в год) или тонзиллитом герпесвирусной этиологии, если

позволяет возраст ребенка, назначают лизаты микроорганизмов (детям старше 2 лет), или пидотимод, или инозин пранобекс (детям старше 3 лет). Если возраст ребенка менее 2–3 лет, что бывает крайне редко, ему назначают Рибомунил[▲] или Бронхо-мунал П[▲].

При рецидивирующем остром стенозирующем ларингите (при двух ларингитах/ларинготрахеитах и более) у детей с аллергией в периоде реконвалесценции необходима длительная, в течение 1–2 мес, антисенсибилизирующая терапия, которая проводится антисенсибилизирующими препаратами типа лоратадина (Кларитина[▲]), цетиризина (Зиртека[▲]), эбастина (Кестина[▲]) и др. При рецидивирующем стенозирующем ларингите вирусной и бактериальной природы, когда ларингит повторяется 2 раза и более у одного и того же ребенка, показано проведение иммунокоррекции Рибомунилом[▲]; если позволяет возраст, можно назначить пидотимод или инозин пранобекс. Так, использование пидотимода в комплексной терапии острых рецидивирующих стенозирующих ларинготрахеитов у 60 детей в возрасте от 3 до 14 лет оказалось высокоэффективным: назначение препарата с профилактической целью курсом на 60–90 сут увеличило продолжительность ремиссии до 9–12 мес [128].

В период реконвалесценции после острого рецидивирующего бронхита и обструктивного рецидивирующего бронхита проводят иммунокорректирующую терапию системными бактериальными лизатами Рибомунилом[▲], Бронхо-муналом П[▲] и Бронхо-Ваксоном детским[▲]. Если позволяет возраст ребенка (у детей старше 3 лет), назначают Исмиген[▲] или синтетические иммунокорректоры пидотимод или инозин пранобекс. Так, пидотимод оказал профилактический эффект при рецидивирующем бронхообструктивном синдроме. Отмечено достоверное снижение в течение 1 года частоты ОРИ, и, как следствие, у всех пациентов уменьшилось число эпизодов бронхообструкции или они полностью отсутствовали [128]. На фоне приема пидотимода отмечены изменения иммунологических показателей: повышение концентрации сывороточных IgA, M, G; повышение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, восстановление соотношения CD4⁺/CD8⁺ [128].

Необходимо помнить, что большая часть детей, больных ОРИ, остается в домашних условиях под наблюдением врачей — педиатра и отоларинголога, и от того, как интенсивно и адекватно будут лечиться и реабилитироваться эти дети, зависит их заболеваемость ОРИ в дальнейшем, развитие осложнений, длительность и исходы заболеваний, а также качество жизни данных пациентов.