

С.А. Иваничкин

Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Клинико-патогенетические аспекты применения топического иммуномодулятора при ЛОР-патологии в детской практике

Контактная информация:

Иваничкин Сергей Александрович, врач ЛОР-отделения РДКБ

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-93-24, e-mail: sivanichkin@yandex.ru

Статья поступила: 14.09.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

Представлен обзор современных исследований ведущих отечественных и зарубежных специалистов, посвященных различным аспектам применения топических иммуномодуляторов для профилактики и лечения наиболее часто встречающихся в педиатрической практике вирусно-бактериальных заболеваний ЛОР-органов. Освещены патогенетические и этиологические основы их применения, приведены данные об изучении особенностей иммунитета в детском возрасте, знание которых обосновывает целесообразность включения топических иммуномодуляторов в схемы профилактики и лечения рассматриваемой патологии. Проанализированы типичные ошибки в тактике ведения пациентов с указанной патологией, часто болеющих детей, последствия этих ошибок и возможности их преодоления с помощью применения препаратов иммуномодулирующего действия.

Ключевые слова: часто болеющие дети, вирусно-бактериальные заболевания ЛОР-органов, бактериальные возбудители, иммунитет, неспецифическая защита, топические иммуномодуляторы.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 90–97)

В своей ежедневной практике педиатр часто сталкивается с проблемой лечения детей различного возраста с вирусно-бактериальными заболеваниями ЛОР-органов (риниты, назофарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, бронхит отит, аденоидит, синуситы), являющимися признаком и, нередко, — осложнением острых респираторных инфекций (ОРИ).

Острые заболевания респираторного тракта — наиболее часто встречающаяся патология у детей [1–3]. В структуре детских инфекционных заболеваний они занимают до 80–90%. В Российской Федерации ежегодно регистрируют около 18 млн случаев ОРИ среди детей. Причиной респираторной патологии являются

около 200 видов возбудителей. В зависимости от этиологии ОРИ подразделяют на вирусные (наиболее часто встречающиеся) и бактериальные [1, 4, 5].

Одной из наиболее важных проблем в педиатрии остается лечение часто болеющих детей (ЧБД), а также проведение адекватных и эффективных профилактических мероприятий в этой группе пациентов [6]. Дети младшего возраста, еще не имеющие достаточного «иммунологического опыта» вследствие ограниченности контактов, не могут не болеть ОРИ. Именно поэтому частые эпизоды респираторных заболеваний — еще не признак иммунодефицита в раннем возрасте. Кроме того, незрелость иммунной системы и прохождение

S.A. Ivanichkin

Russian Children Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Clinical and pathogenetic aspects of topical immunomodulator usage in children with otorhinolaryngological diseases

The article contains the review of modern studies performed by the leading Russian and foreign researchers, dealing with different aspects of topical immunomodulators usage in prophylaxis and treatment of the most common viral and bacterial otorhinolaryngological diseases in children. The review covers the pathogenetic and etiological bases of usage of these drugs and peculiarities of child's immune system, awareness of which explains the reasonability of including of topical immunomodulators into prophylaxis and treatment of such conditions. The author analyzed the typical mistakes in management of patients with aforesaid diseases and frequently ill children, consequences of these mistakes and possibilities of their avoidance with the help of immunomodulators usage.

Key words: frequently ill children, viral and bacterial otorhinolaryngological diseases, bacterial causative agents, immune system, non-specific protection, topical immunomodulators.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 90–97)

определенных этапов ее формирования обуславливают специфические особенности детского иммунитета (которые будут рассмотрены ниже), что требует особого подхода к лечению ребенка [7, 8]. Только у тех детей, которые в действительности могут быть отнесены к группе часто болеющих, имеют место характерные изменения иммунологического статуса. Это и делает их особо предрасположенными к частым ОРВИ, затяжному и отягощенному течению заболевания, часто не поддающегося стандартным методам лечения и профилактики [9–11].

В настоящее время не только врачи, но и сами родители широко (и часто неоправданно) при лечении ОРВИ и заболеваний ЛОР-органов у детей применяют антибиотики, жаропонижающие препараты, которые уже сами по себе обладают иммуносупрессивным действием [12, 13]. Кроме этого, очень популярным остается использование гомеопатических препаратов, которые, по данным многочисленных зарубежных исследований, не могут быть рекомендованы медицинским сообществом к оправданному эффективному применению, несмотря на кажущуюся привлекательность для использования в педиатрической практике и относительную, но не всегда оправданную, безопасность [14, 15].

Важным подспорьем в повседневной работе педиатра является российская научно-практическая программа (2002) по рационализации лечения и профилактики острых респираторных заболеваний в детском возрасте [16]. Несмотря на это, к сожалению, до сих пор не удается снизить частоту неоправданной терапевтической тактики с широким использованием антибактериальных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств. Вместе с тем опыт применения современных иммуномодулирующих препаратов многоцелевого действия (достаточно широко представленных на российском фармацевтическом рынке и неплохо изученных) открывает новые перспективы в восполнении недостатка естественной иммуностимуляции ребенка и, таким образом, в лечении и профилактике данной патологии [1, 2, 4, 11, 17].

Таким образом, в первую очередь перед врачом стоит самый важный вопрос — определение этиологии заболевания. Это, несмотря на возможности современной медицины, далеко не всегда является легкой задачей для педиатра, особенно в первые часы и даже дни заболевания, когда требуется определение тактики ведения больного ребенка [17]. Рассмотрим подробнее, какова наиболее частая этиология ОРВИ и заболеваний ЛОР-органов, в т.ч. в группе ЧБД, каковы перспективные направления лечения на начальных этапах заболевания, исходя из причины болезни, и какие ошибки может за собой повлечь неадекватная антибактериальная терапия.

Большинство ОРВИ (до 90%) вызваны респираторными вирусами (гриппа, парагриппа, аденовирусами, рино-, респираторными синтициальными, рео- и коронавирусами). Это — острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), что только исходя из названия уже указывает на небактериальную этиологию болезни и неоправданность назначения антибиотиков. В настоящее время существует большое число средств и методов лечения ОРВИ. Вместе с тем большинство из них

обладает слабым или вообще недоказанным эффектом, как, например, гомеопатия [14, 17, 18]. Однако тактика лечения даже при легких и среднетяжелых случаях заболевания зачастую слишком агрессивна [1, 2, 5, 8]. Основным же правилом, согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения, является минимизация числа назначаемых лекарственных препаратов [11, 15, 16]. Используемые в таком случае антибиотики не приведут к улучшению прогноза заболевания и ускорению наступления выздоровления, но нарушат биоценоз дыхательных путей и кишечного тракта [17, 19], поскольку у детей изучены соподчиненные отношения состояния лимфоидного глоточного кольца и системы мукозального иммунитета бронхолегочного дерева [20, 21] и желудочно-кишечного тракта. Это во многом объясняет сочетание процессов дисбиоза кишечника и слизистой оболочки носоглотки с заселением последней бактериями кишечной группы [6, 20, 21]. По данным исследований Научного центра здоровья детей РАМН, в Москве антибиотики получают до 25% детей с ОРВИ, в некоторых городах России эта цифра еще выше и достигает 60%. Неутешительны показатели и в странах Европы и США: от 14 до 80% [11]. По данным Т.И. Гаращенко, в группах ЧБД в возрасте до 16 лет частота применения курсов антибиотиков колеблется от 6 до 28 раз в год. Именно поэтому высеваемые из носоглотки детей штаммы бактерий, вызывающих развитие осложнений ОРВИ, а также самостоятельно являющихся возбудителями ОРВИ, имеют множественную лекарственную устойчивость, что провоцирует повторные заболевания и осложняет подбор антибиотика в случае реально существующей необходимости [1].

Сложность диагностики бактериальных случаев ОРВИ, относительно немногочисленных, но наиболее серьезных по своим осложнениям, в т.ч. системным (характерны для ЧБД ввиду особого состояния у них микрофлоры верхних дыхательных путей), определяется стертой специфических признаков этих заболеваний и скудностью доступной педиатру дополнительной этиотропной диагностики [6, 11, 22, 23].

Среди бактериальных возбудителей заболеваний ЛОР-органов у детей ведущее место занимают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*. Все чаще ОРВИ в детском возрасте вызывают микоплазмы, уреоплазмы, хламидии, а также грамотрицательные бактерии. Во всем мире наблюдается рост заболеваемости острыми и хроническими инфекционными болезнями, обусловленными условно-патогенными микробами. Именно поэтому важнейшее значение в возникновении осложнений ОРВИ и первично-бактериальных заболеваний ЛОР-органов имеет состояние биоценоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей [1, 4, 11, 22, 23].

В крупных отечественных исследованиях состава микрофлоры носоглотки у детей дошкольного и младшего школьного возраста было показано, что чаще всего у них высевают (в порядке убывания): *S. aureus*, β-гемолитический стрептококк группы А, *Clostridium pseudodiphtheriticum*, *Streptococcus viridians*, β-гемолитический стрептококк групп В, С, G, *Candida albicans*. Помимо этого, в достаточном числе случаев были обна-

ружены штаммы *Klebsiellae pneumoniae*, *Fusobacterium fusiforme*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis* [20, 21, 24].

Абсолютным патогеном микрофлоры глотки является β -гемолитический стрептококк группы А. Однако и другие типы β -гемолитического стрептококка, вегетирующего в глотке, опасны для детей, особенно иммунокомпрометированных, которых они могут привести к гибели в результате сепсиса, менингита, пневмонии и др. Не снижается и уровень заболеваемости гломерулонефритом, сохраняется тенденция к увеличению частоты встречаемости острой ревматической лихорадки и полиартрита в детском возрасте, ведущая роль в которых отводится патологии лимфоидного глоточного кольца среди хронических ЛОР-заболеваний у детей, особенно в группе часто болеющих (до 52%) [1, 21, 24]. Известно, что β -гемолитический стрептококк группы А ассоциирован с развитием у детей тонзиллофарингита, острой ревматической лихорадки, перикардита, гломерулонефрита, острого синусита; β -гемолитический стрептококк группы В — пневмонии; группы С — с тонзиллофарингитом; группы D — с инфекцией мочевыводящих путей и кишечной инфекцией. Реже высеваемые штаммы β -гемолитического стрептококка группы F вызывают глубокие воспалительные процессы ротовой полости и дыхательных путей, группы G — тонзиллофарингит, пневмонии, воспалительные процессы мягких тканей окологлоточного пространства [21].

Необходимо также отметить, что исследования структуры ЛОР-патологии у ЧБД позволили выделить группу пациентов, страдающих в основном отитами и синуситами, и группу с преимущественным развитием тонзиллофарингитов. Этиология этих заболеваний различна: тонзиллофарингиты, как правило, развиваются в результате инфекции β -гемолитическими стрептококками различных групп, чаще А, С и G. Кроме этого, у заболевших из глотки высевают достаточно большое количество условно-патогенной микрофлоры, которая при определенных условиях может обуславливать присоединение серьезных осложнений [24].

Таким образом, весьма привлекательной и оправданной с этиопатогенетической точки зрения является тактика применения в качестве метода не только профилактики, но и терапии ОРИ, особенно в группе ЧБД, иммуномодулирующих препаратов, предназначенных для стимуляции специфической защиты организма от патогенного воздействия тех микробов, антигенные субстраты которых входят в состав препарата.

Современные иммунопрепараты бактериального происхождения подразделяют на 3 группы:

- очищенные бактериальные лизаты;
- иммуностимулирующие мембранные фракции;
- бактериальные рибосомы в комбинации с мембранными фракциями [2, 4, 25].

Использование лизатов топического действия обеспечивает контакт антигенов наиболее значимых возбудителей ОРИ, содержащихся в препарате, с макрофагами, находящимися в слизистой оболочке респираторного тракта, через активацию которых реализуется основной механизм действия данной группы препаратов. Далее происходит презентация макрофагами информации

об антигене лимфоцитам лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT). В результате образуются специфические клоны В лимфоцитов, продуцирующие антитела к антигенам возбудителей, как раз и содержащихся в препарате. Кроме того, миграция коммитированных В лимфоцитов в другие лимфоидные образования MALT-системы и последующая их дифференциация в плазматические клетки приводят к продукции специфического секреторного IgA (sIgA) и развитию местной иммунной защиты против основных бактериальных возбудителей ОРИ [1, 2, 4].

Все авторы признают ведущую роль активации местного иммунитета в лечении и профилактике патологии слизистых оболочек верхних дыхательных путей [1, 4, 11].

В настоящей статье особое внимание уделено рассмотрению эффектов препарата ИРС 19, давно представленного на отечественном рынке и достаточно хорошо изученного в крупных исследованиях [1, 2, 4, 5, 11]. Это иммунокорректор со специфическим и неспецифическим иммуномодулирующим действием и выраженной стимуляцией местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Указанный комбинированный препарат применяется как для создания долговременной защиты, так и для активной стимуляции процессов неспецифической резистентности в острый период заболеваний у детей [4]. Работы проф. Т.И. Гаращенко показывают, что у детей младшего возраста препарат в большей мере влияет на неспецифические механизмы иммунной защиты, а у старших детей — на специфические [1, 5, 24].

Как показывают результаты исследований, описываемое средство позволяет создать специфическую защиту и эффективно предупредить активацию бактериальной инфекции и развитие осложнений при ОРИ. В частности, результаты многоцентрового всероссийского открытого рандомизированного исследования по профилактическим программам среди ЧБД показали, что применение препарата при стационарном и амбулаторном лечении детей с острыми процессами в ЛОР-органах ведет к более быстрому достижению терапевтического эффекта и дает профилактический эффект продолжительностью 3–4 мес [1]. Опыт его применения В.В. Бережным и соавт. также подтверждает эффективность в снижении частоты и тяжести обострений в группе ЧБД с рецидивирующей инфекцией, в т.ч. бактериальной этиологии [4].

Слизистая оболочка обладает автономной иммунной системой, эффекторами которой являются В и Т лимфоциты, макрофаги, а также продукты их секреции. Иммуномодулятор топического действия способствует увеличению числа иммунокомпетентных антителообразующих клеток в слизистой оболочке, индукции синтеза специфических и секреторных антител (sIgA), образованию защитной пленки из sIgA на поверхности слизистой оболочки, повышению активности альвеолярных и, в меньшей степени, перитонеальных макрофагов [4].

Оптимистичными выглядят результаты Т.И. Гаращенко и соавт. в исследовании эффективности топических иммуномодуляторов в восстановлении нормального биоценоза носоглотки в группе ЧБД: бактериологически подтвержденной эрадикации бактериальных патогенов

удалось достичь в 67% случаев. После применения препарата снизилось содержание основных патогенных возбудителей: пневмококка — до 16%, стафилококка — до 36%. К окончанию 3-месячного курса лечения количество пневмококка снизилось в 3 раза, увеличился объем нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей [1, 24].

Учитывая данные об этиологии заболеваний ЛОР-органов и тяжести дисбиоза слизистых оболочек у ЧБД, становится очевидной важность состояния иммунного статуса, особенно местного иммунитета, синтеза и секреции IgA при защите от рассматриваемой патологии [26, 27]. Развитие специфического иммунного ответа происходит при кооперации Т и В лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток. В дальнейшем sIgA вновь транспортируется на поверхность эпителиоцитов слизистых оболочек, препятствуя инвазии патогенных возбудителей, стимулируя их адсорбцию, фагоцитоз и формирование иммунных комплексов [12, 27–29].

Исследования на животных показывают, что пероральная иммунизация убитыми бактериями приводит к увеличению содержания в слизистой оболочке респираторного тракта клеток, у которых в цитоплазме присутствует sIgA, и повышению титра специфических IgA-антител в сыворотке. Концентрация специфических IgG и IgM, тем не менее, не изменяется. При этом выживаемость иммунизированных животных выше, чем непривитых [29].

Обычно выделяют 3 этапа инфекционного процесса с последовательным включением защитных механизмов организма, начиная с момента проникновения возбудителя и до развития инфекции:

- проникновение возбудителя в дыхательные пути;
- фиксация на поверхности слизистой оболочки;
- размножение на слизистой оболочке, развитие ответа организма в виде защитной воспалительной реакции и выработки средств иммунной защиты [4].

На 1-м этапе включается мукоцилиарная и иммунная защитная система. Цель мукоцилиарной защиты — создание препятствий для фиксации возбудителя на слизистой оболочке. Пленка секрета, покрывающая эпителий слизистых оболочек, содержит вещества, обладающие антибактериальной активностью, за счет моторики реснитчатого эпителия этот секрет постоянно транспортируется наружу [28, 30]. В случае недостаточной эффективности мукоцилиарной защиты, когда инфекту удается закрепиться на поверхности слизистой оболочки и начать размножаться, мобилизуется иммунная система. Средства иммунной защиты делятся на неспецифические и специфические [31].

Неспецифическая защита осуществляется главным образом природными факторами защиты и фагоцитирующими макрофагами. Являясь «патрульными» клетками во всех тканях организма, они первыми реагируют на попадание патогенных агентов на слизистую оболочку дыхательных путей, оказывая прямое антибактериальное действие посредством фагоцитоза и выделения свободных радикалов кислорода [26]. Именно они регулируют комплексные иммунные реакции слизистой оболочки дыхательных путей, начиная с самой ранней стадии воспаления, активируют Т лимфоциты через молекулы межклеточной адгезии [12]. Большое значение

в осуществлении неспецифической защитной функции, и главным образом в развитии воспалительной реакции, играет продукция макрофагами медиаторов воспаления и иммуномодуляции (например, интерлейкина 1, фактора некроза опухолей, лизоцима), факторов свертывающей системы крови, факторов роста (в частности, различных колониестимулирующих факторов) [12, 30].

К природным защитным факторам относятся такие антимикробные вещества, как лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза, вырабатываемые подслизистыми железами, а также нейтрофильные гранулоциты и физические механизмы: мукоцилиарный транспорт и муцин [26, 30].

При массивном размножении возбудителей развивается защитная воспалительная реакция. Воспалительный процесс является нормальной реакцией слизистой оболочки на инфекцию, включающей сложные гемодинамические и клеточные защитные механизмы, что обычно приводит к уничтожению возбудителей. В зоне инфекционного поражения усиливается кровоток, изменяется проницаемость сосудов, увеличивается выход клеток крови (макрофагов, полиморфноядерных клеток — лейкоцитов, лимфоцитов и т.д.) через сосудистую стенку [28, 31]. Воспалительная реакция и инфекционный процесс не просто взаимодействуют, они усиливают друг друга, приводя к возникновению «порочного круга», который способствует развитию патологии слизистой оболочки и даже суперинфекции [12, 28].

Следует отметить, что для развития полноценного иммунного ответа на большинство антигенов необходимо взаимодействие макрофагов, Т и В лимфоцитов. Было показано, что отсутствие макрофагов приводит к блокированию синтеза антител и образования эффекторных Т лимфоцитов [12, 27, 29, 30]. В периферической крови в условиях нормы содержится от 20 до 40% всех лимфоцитов, причем на долю В лимфоцитов приходится лишь 20–30%, 50–65% составляют Т лимфоциты и около 10% лимфоцитов не имеют рецепторов, свойственных Т и В лимфоцитам — это т.н. null-лимфоциты [26, 29]. Наиболее важными в функциональном плане являются CD4- и CD8-субпопуляции Т лимфоцитов, синтезирующих основные факторы воспаления — лимфокины: интерлейкин 2, фактор некроза опухолей, лимфотоксины, интерферон α , интерлейкины 4, 5, 10, 13, трансформирующий фактор роста β [26, 29–31].

Специфическая защита заключается в действии локально образующихся антител класса IgA, препятствующих фиксации и размножению возбудителей, поэтому иммунитет, базирующийся на IgA, препятствует развитию инфекции как на стадии заражения, так и при течении заболевания [26, 27, 29]. Приобретенный иммунитет слизистых оболочек опосредуется специфическими антителами, относящимися главным образом к sIgA и в меньшей степени к секреторному иммуноглобулину М (sIgM), а также IgG как плазменного, так и местно-продуцированного происхождения [27]. До 65% IgA во внешних секретах слизистых оболочек человека принадлежит к IgA₂-изотипу. Слизистая оболочка носа и бронхов вырабатывает преимущественно (75–90%) антитела IgA₁-изотипа [27, 29].

sIgA блокирует адгезию широкого спектра микроорганизмов к эпителиальным клеткам поверхности сли-

зистой оболочки, оставаясь активным в средах с высоким содержанием протеолитических ферментов, в т.ч. и в воспалительных экссудатах [26, 27]. Эффект sIgA в значительной степени зависит от состояния нормальной микрофлоры, колонизирующей поверхность слизистой оболочки, и содержания во внешних секретах антимикробных веществ, таких как лактоферрин, лактопероксидаза, лизоцим и др. [27]. В верхних дыхательных путях синтезируется и IgM, но в очень малых количествах. Поэтому в носовых и бронхиальных секретах концентрация IgA более чем в 100 раз превышает содержание IgM [27, 30].

Известно, что у детей различного возраста происходит изменение характера иммунного ответа со сменой на более эффективный в процессе взросления: преобладание иммунного Т-хелперного ответа 2-го типа после первого года жизни уступает более зрелому ответу Т-хелперного 1-го типа, в значительной степени под влиянием стимуляции эндотоксинами и другими продуктами бактериального происхождения при ОРВИ. Такая стимуляция происходит как во время бактериальной инфекции, так и при ОРВИ [11]. Особенностью преобладания Т-хелперного иммунного ответа 2-го типа является более высокий риск аллергических проявлений, снижающих интенсивность противоинфекционной защиты. Высокая восприимчивость к ОРВИ детей с преобладанием Т-хелперного ответа 2-го типа (дети раннего возраста, ЧБД), особенно аллергиков, связана со снижением силы иммунного ответа и нарушением механизмов формирования иммунологической памяти [11, 17, 29].

Исследования показывают, что у ЧБД отмечается повышение содержания общего и специфического IgE, увеличение сенсибилизации к различным аллергенам, что клинически подтверждается развитием риносинусопатии и аллергического ринита, атопического дерматита и бронхиальной астмы [32]. Имеются данные о том, что при бактериальных процессах в организме происходит мощный выброс ряда медиаторов (например, циклического аденозинмонофосфата), препятствующих манифестации аллергических проявлений, чего не наблюдается при вирусных инфекциях. В связи с этим развитие аллергических реакций при ОРВИ происходит намного чаще, чем при бактериальных инвазиях [33]. Применение антибиотиков ослабляет или подавляет стимуляцию иммунитета при ОРВИ, что способствует сохранению Т₂-хелперной направленности иммунного ответа, повышающей риск аллергических проявлений и снижающей интенсивность противоинфекционной защиты [11, 13, 19].

Состояние иммунного статуса ЧБД имеет характерные особенности и изменения, предрасполагающие их к частым ОРВИ и обострениям хронической патологии ЛОР-органов [1, 4–6, 8–10, 20, 25]. Условно, при оценке иммунного статуса, согласно классификации В.М. Земскова (1996), у детей выделяют 3 степени иммунодефицитного состояния:

- I степень — снижение иммунологических показателей на 1–33%;
- II степень — снижение иммунологических показателей на 36–66%;
- III степень — снижение иммунологических показателей на 67–100% [34].

Рецидивирующие заболевания респираторного тракта (отиты, синуситы, трахеобронхиты) и особенно тонзиллиты могут быть следствием первичных иммунодефицитов, которые встречаются достаточно редко (1 на 25–100 тыс. человек), за исключением селективного иммунодефицита IgA (1 на 500–700 человек [20]). Исследования показывают, что у 20% ЧБД в возрасте 2–15 лет имеет место относительное и абсолютное снижение числа CD3+-клеток, у 10% детей — CD16+-клеток, до 50% пациентов демонстрируют абсолютное и относительное снижение числа CD4+-клеток. Приблизительно в 20% случаев диагностируют гипогаммаглобулинемию [22]. При увеличении частоты респираторных заболеваний до 6 и более раз в год у детей с хроническими очагами инфекции (наиболее часто при этом регистрируется тонзиллофарингит) отмечалось снижение числа CD3+, CD4+, CD16+-клеток, концентрации сывороточных IgA и sIgA [23–25]. В первую очередь, наблюдается изменение показателей местной специфической и неспецифической резистентности (снижение активности фагоцитоза, системы комплемента, лизоцима, секреторных IgA, IgG, IgM). Особенно низкие показатели местной резистентности отмечены у ЧБД с хроническим тонзиллитом, осложненным острой ревматической лихорадкой или аутоиммунными заболеваниями [24, 31]. Многие исследователи указывают на нарушение процессов интерферонообразования у данной группы больных. Индивидуальная способность к синтезу интерферона генетически детерминирована, и резистентность к вирусным инфекциям зависит от интенсивности выработки интерферона еще до заражения. У ЧБД менее четко выражены сезонные ритмы образования интерферона (его уровень снижен в течение всего года), а у редко болеющих детей синтез интерферона выше осенью и зимой [31]. Также у ЧБД зарегистрировано уменьшение концентрации sIgA в слюне, снижены содержание и активность лизоцима в носовом секрете, который оказывает антибактериальное действие в комплексе с IgA и комплементом. Дисиммуноглобулинемия имеет место у 75–93,8% детей. Приблизительно у 20% детей отмечают уменьшение абсолютного числа В лимфоцитов [20, 31]. Существуют данные о том, что у ЧБД без очагов хронической инфекции и хронических сопутствующих заболеваний не происходит достоверных изменений иммунологических показателей по сравнению с клинически здоровыми детьми [24].

Состоятельность неспецифической защиты у ЧБД также играет существенную роль, поскольку именно у этой группы пациентов возникновение и рецидивирование заболеваний во многом зависит от неспецифических провоцирующих факторов. Вне зависимости от специфичности инфекционного агента может возникнуть заболевание ЛОР-органов любой локализации [17]. Именно поэтому назначение топического иммуномодулятора, для которого доказан эффект активации неспецифического иммунитета, так важно в профилактике ОРВИ и воспалительной патологии ЛОР-органов.

В ранее проведенных исследованиях препарат изучали прежде всего с точки зрения его местной иммунологической эффективности с особым акцентом на проведение профилактических мероприятий. Результаты работы М.Р. Богомильского и соавт. показали, что при

курсовом лечении данным средством у детей происходит нормализация концентраций IgA, IgA и IgG в слюне [5]. Данные иммунологического обследования полностью подтверждались положительной клинической динамикой. Действие препарата в этом направлении связывают с активацией синтеза IgA, лизоцима и миелопероксидазы, стимуляцией фагоцитоза [5]. Работы, проведенные под руководством Л.С. Намазовой в Научном центре здоровья детей РАМН на больших выборках детей с рецидивирующими ОРВИ, показывают, что применение препарата в профилактической дозировке (1 инстилляция в каждую половину носа 2 раза в день в течение 30 дней) обеспечивает достоверное снижение частоты и тяжести течения ОРВИ по сравнению с контрольной группой. В ходе исследования было установлено, что у детей, получавших топический иммуномодулятор, отмечалось повышение концентрации интерферона γ и снижение содержания интерлейкина 8, который является маркером хронизации процесса [35].

Многолетний опыт применения данного респираторного спрея в отечественной практике педиатров и оториноларингологов показывает, что бактериальные иммуномодуляторы эффективны в различных ситуациях, а не только для профилактики ОРВИ. Их можно рекомендовать для широкого применения при хронических рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей: в остром периоде, для ускорения темпов и эффективности лечения и, продолжая применение препарата после купирования острых явлений, для профилактики рецидивов за счет активной местной иммунизации. Крайне важным аспектом является необходимость повторных курсов местной иммунизации (2–3 раза в год) для достижения длительных периодов ремиссии [2, 4, 18].

Кроме этого, оправданным является применение описываемого препарата при острых инфекциях дыхательных путей в схеме лечения, а не только для профилактики этих заболеваний, как это происходило в начале применения данных лекарственных средств. Назначаемый с первых признаков продромального периода, респираторный иммуномодулятор купирует симптоматику за счет быстрой стимуляции антибактериальной активности макрофагов и защищает организм от вторичных инфекций посредством стимуляции систем специфической и неспецифической защиты от инфекционных агентов. Если у пациента не наблюдаются тяжелых поражений слизистой оболочки или функциональных нарушений, то благодаря взаимодействию систем мукоцилиарной и иммунной защиты удается быстро элиминировать проникшие в организм патогенные микроорганизмы. При этом особенно эффективны неспецифические механизмы иммунной защиты — фагоцитоз и выработка иммунных веществ с антимикробной активностью (лизоцим, интерферон, пропердин, опсонины) [18].

Показано и десенсибилизирующее действие: препарат содержит элементы полипептидной структуры, поступление которых в организм препятствует образованию сенсibilизирующих антител, т.е. происходит снижение риска развития аллергических реакций [4].

Наиболее очевидным защитным противоинфекционным эффектом является нарастание титра IgA как в сыворотке крови, так и в секрете дыхательных путей. Наряду



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ
РЕКЛАМА

НЕ ДАЙТЕ ИНФЕКЦИИ ПРОНИКНУТЬ В ОРГАНИЗМ

ИРС® 19 – Иммуномодулирующий Респираторный Спрей – активизирует все звенья местного иммунитета в «воротах инфекции» против вирусов и бактерий.

Быстрый лечебный эффект с первых дней заболевания.¹

Профилактический эффект может сохраняться до 3–4 месяцев.²

Дополнительный эффект элиминации патогенов.¹

Разрешен к применению у взрослых и детей с 3-х месяцев.



ИРС® 19 (комплексный препарат бактериальных лизатов). Регистрационный номер: П №012103/01
Международное непатентованное или группировочное название: лизатов бактерий смесь [S.pneumoniae, type I, II, III, V, VIII, XII + Haemophilus influenzae, type B + Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae + Staphylococcus aureus ss aureus + Acinetobacter calcoaceticus + Moraxella catarrhalis + Neisseria subflava + Neisseria perflava + S.pyogenes group A + S.dysgalactiae group C + Enterococcus faecium + Enterococcus faecalis + S.group G]. **Назначение.** Профилактика хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов. Лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов, таких как ринит, синусит, ларингит, фарингит, тонзиллит, трахеит, бронхит и др. Восстановление местного иммунитета после перенесенных гриппа и других вирусных инфекций. Подготовка к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и в послеоперационном периоде. ИРС® 19 можно назначать как взрослым, так и детям с 3-х месячного возраста. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату или его компонентам в анамнезе. ИРС® 19 не следует назначать пациентам с аутоиммунными заболеваниями. **Применение во время беременности.** Не имеется достаточных данных о потенциальной возможности тератогенного или токсического влияния на плод во время беременности, поэтому использование препарата во время беременности не рекомендуется. **Способ применения и дозы.** Препарат применяют интраназально путем аэрозольного введения (1 доза = 1 короткое нажатие пульверизатора). В целях профилактики взрослым и детям с 3 мес. по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 нед. (начинать курс лечения рекомендуется за 2-3 недели до ожидаемого подъема заболеваемости). Для лечения острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов: детям с 3 мес. до 3 лет по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день, после предварительного освобождения от слизистого отделяемого, до исчезновения симптомов инфекции. Детям старше 3 лет и взрослым: по 1 дозе в каждый носовой ход от 2 до 5 раз в день до исчезновения симптомов инфекции. Для восстановления местного иммунитета детям и взрослым после перенесенного гриппа и других респираторных вирусных инфекций по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 нед. При подготовке к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и в послеоперационном периоде взрослым и детям по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 нед. В начале лечения могут иметь место кратковременное чихание и усиление выделений из носа. Если эти реакции примут тяжелое течение, следует уменьшить кратность введения препарата или отменить его. **Побочное действие.** Могут отмечаться следующие побочные эффекты как связанные, так и не связанные с действием препарата. Кожные реакции: в редких случаях, возможны реакции гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек) и кожные эритемоподобные и экземообразные реакции. Со стороны ЛОР-органов и органов дыхания: в редких случаях – приступы астмы и кашель. В редких случаях в начале лечения может наблюдаться: повышение температуры тела ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), тошнота, рвота, боль в животе, диарея, ринофарингит, синусит, ларингит, бронхит. Описаны единичные случаи тромбоцитопенической пурпуры и узловой эритемы. **Особые указания.** В начале лечения в редких случаях возможно повышение температуры тела ($\geq 39^{\circ}\text{C}$). В данном случае лечение следует отменить. У больных бронхиальной астмой возможно появление приступов астмы. В этом случае рекомендуется прекратить лечение и не принимать препараты данного класса в будущем. **Условия хранения и транспортирования.** В строго вертикальном положении при температуре не выше 25°C , не замораживать. **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.** ИМП от 15.02.2011

1. Кладова О. В., Учайкин В. Ф. и др. Местный иммуномодулятор ИРС® 19 в комплексной терапии ОРЗ. // Детские инфекции. – 2006. – № 4. – с. 51-54

2. Коровина Н. А. и др. Эффективность топической иммунотерапии бактериальными лизатами у часто болеющих детей // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 5. – с. 104-109

125171, Россия, Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1
Тел. (495) 258 42 80, факс (495) 258 42 81

www.abbott-products.ru

Abbott
A Promise for Life

с этим происходит увеличение концентрации интерлейкина 2 и интерферона α и снижение содержания интерлейкина 4 и фактора некроза опухолей α . Эти сдвиги, особенно выраженные у детей с atopическими явлениями, на фоне повышения числа CD8 и снижения CD4 можно интерпретировать как переключение Т-хелперного ответа со 2-го типа на 1-й [11]. А это, в свою очередь, как свидетельствуют данные, приведенные выше, способствует становлению адекватного иммунного ответа на вирусные антигены и формированию более стойкого противовирусного иммунитета. Интересно, что подобные изменения наблюдаются при иммунизации вакциной против гриппа [11, 17]. Таким образом, фактически действие топического иммуномодулятора возмещает недостаточную стимуляцию Т-хелперного ответа 1-го типа у ЧБД вследствие редкости серьезных бактериальных инфекций в этом возрасте, частого необоснованного применения антибиотиков, а также нерационального использования жаропонижающих средств, подавляющих продукцию цитокинов, участвующих в иммунном ответе этого типа [17].

По результатам работ И.А. Тихомировой и соавт., применение препарата является эффективной мерой в лечении детей с аденоидитами [18]. Выраженный клинический эффект препарата был продемонстрирован в группе детей с хроническими аденоидитами без генетической предрасположенности к гипертрофии глоточной миндалины и аллергического ринита. Умеренно выраженный положительный эффект, заключающийся в снижении числа обострений заболевания и улучшении носового дыхания, был зарегистрирован при применении его в группе пациентов с респираторными признаками аллергии. Дети из данной группы для достижения максимального терапевтического эффекта дополнительно нуждались в курсе десенсибилизирующего препарата и/или применении интраназального глюкокортикоида. В группе детей с наличием генетической предрасположенности к аденоидитам, как правило, наблюдалось незначительное и временное клиническое улучшение при применении различных схем терапии, в т.ч. с использованием иммуномодуляторов [18].

В отношении профилактики и лечения инфекционного ринита у детей обычно говорят, что «это заболевание, которое проходит через неделю, если его лечить, и через 7 дней — без лечения». В повседневной практике как педиатры, так и многие оториноларингологи считают лечебные мероприятия при рините избыточными, рассчитывая исключительно на возможности организма. Встречается и другая крайность, когда ребенку назначают целый арсенал лекарственных препаратов, что зачастую не имеет под собой никаких оснований.

Острый инфекционный ринит чаще вызывают вирусы, хронический — бактерии, реже — грибы. Бактерии обычно являются возбудителями воспаления, сопровождающего атрофические процессы. Хронический инфекционный ринит и риносинусит разделяют на катаральную, гипертрофическую и атрофическую форму. Эти формы редко существуют по отдельности, «в чистом виде». Гиперплазия подслизистого слоя часто сочетается с атрофическими изменениями эпителия либо, наоборот, с увеличением числа желез и гиперпродукцией слизи [36].

Современные топические препараты для лечения ринита включают в себя сосудосуживающие, мукоактивные, увлажняющие и комбинированные препараты, противовирусные и антибактериальные средства. Применение топического иммуномодулятора целесообразно начинать уже на ранней (вирусной) стадии ринита, в этом случае своевременное формирование эффективного иммунного ответа поможет предотвратить развитие бактериального воспаления [2, 36]. Как показывают наблюдения А.С. Лопатина, назначение назальных иммуномодулирующих спреев показано также при затянувшемся вялотекущем рините [36].

Эффективность ИПС 19 в предотвращении рецидивов хронического риносинусита была продемонстрирована в работе М.Н. Тетеркиной и А.С. Лопатина [37]. Исследование показало, что профилактические курсы лечения препаратом способствуют предупреждению рецидивов риносинусита, уменьшению степени выраженности его симптомов и снижают контаминацию слизистой оболочки носа патогенными микроорганизмами. Курсовое назначение средства больным хроническими и рецидивирующими риносинуситами целесообразно для профилактики его обострений до возникновения осенних и весенних вспышек ОРВИ [37]. Опыт И.А. Тихомировой и соавт. по применению смеси лизатов в виде назального спрея в комплексной схеме лечения хронического синусита у детей показал эффективность его использования в период ремиссии для профилактики обострений у всех детей, вне зависимости от ведущего этиопатогенетического фактора [18].

В этиологии острых инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей важная роль отводится именно вирусам: до 40% случаев вызваны адено-, риновирусами, вирусами гриппа и парагриппа, вирусом Эпштейна–Барр, Коксаки А. К сожалению, в практике оториноларингологов и педиатров важное значение имеет высокий, не имеющий тенденции к снижению, уровень заболеваемости ангиной, представляющей из себя острое инфекционно-аллергическое поражение лимфаденоидной ткани глотки, которое обычно затрагивает небные миндалины [38].

В комплекс лечебных мероприятий при острых инфекционно-воспалительных болезнях глотки обычно входят топические лекарственные препараты, обладающие противовоспалительным, антибактериальным, противовирусным, противогрибковым, анальгезирующим, иммунокорригирующим и дезодорирующим действием [38, 39]. В лечении оправданно используют и топические иммуномодуляторы — лизаты основных инфекционных возбудителей патологических процессов в верхних дыхательных путях и глотке. Их назначают с целью профилактики хронизации процесса, развития ранних (гнояных) осложнений, таких как синусит, отит, паратонзиллярный абсцесс, а также поздних тонзиллярных осложнений (инфекционный полиартрит, миокардит, гломерулонефрит) [24, 38, 39]. Исследования, проведенные под руководством Т.И. Гаращенко, показывают, что применение препаратов данной группы при хронических тонзиллитах также оправдано [24]. Кроме того, их успешно используют в детской практике при острых вирусных фарингитах. Получены данные, свидетельствующие о том, что не толь-

ко при острой, но и при катаральной, гипертрофической и субатрофической формах хронического фарингита они более эффективны, чем многие традиционные методы местного лечения [39].

Данные литературы свидетельствуют об эффективности применения исследуемого средства в комплексных схемах терапии и пред- и постоперационном лечении пациентов с различными хроническими заболеваниями ЛОР-органов [1, 2, 4, 18, 20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаращенко Т.И. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. *Научно-практическая программа Союза педиатров России*. М. 2002. 73 с.
2. Междисциплинарный консенсус по топическим бактериальным лизатам. *Детские инфекции*. 2006; 2: 57–59.
3. Dagnelie C.F. Sore throat in general practice. A diagnostic and therapeutic study. *MMW Fortschr. Med.* 2011; 153 (38): 14.
4. Бережной В.В. Иммунокоррекция в педиатрии. *Здоровье Украины*. 2004; 108: 15–19.
5. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Маркова Т.П. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей. *Педиатрия: приложение Consilium medicum*. 2002; 1: 7–13.
6. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Длительно и часто болеющие дети. *РМЖ*. 2002; 103 (147): 125–129.
7. Holt P.G., Strickland D.H., Sly P.D. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12 (2): 151–157.
8. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Минасян В.С., Тюркина С.И. Профилактика и лечение респираторных заболеваний у часто болеющих детей топическими бактериальными лизатами. *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8 (6): 96–99.
9. Гончарова О.В. Программы профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Педиатрия: приложение Consilium medicum*. 2010; 1: 12–16.
10. Зайцева О.В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения. *Педиатр. фармакол.* 2005; 2: 3–7.
11. Таточенко В.К. Терапия ОРВИ у детей. *РМЖ*. 2004; 21: 21–24.
12. Власова Е.В., Тузанкина И.А., Шершнева В.Н., Волков М.А. Применение смеси лизатов бактерий у детей первого года жизни с повторными бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов. *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8 (5): 18–24.
13. Brook I. Effects of antimicrobial therapy on the microbial flora of the adenoids. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51 (6): 1331–1337.
14. Altun U. Homeopathy for childhood and adolescence ailments: systematic review of randomized clinical trials. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82 (1): 69–75.
15. World Health Organization. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. WHO/FCH/CAH/01.02. WHO. 2001.
16. Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка. *Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика»*. М. 2002.
17. Таточенко В.К. Острые респираторные заболевания у детей — антибиотики или иммуностимуляция. *Медицинская панорама*. 2004; 2: 33–35.
18. Тихомирова И.А., Рязанцев С.В. Дифференцированные схемы лечения хронических заболеваний ЛОР-органов у детей с применением бактериальных лизатов. *Росс. оториноларингол.* 2009; 1 (38): 188–193.
19. Respiratory tract infections — antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. *Clin. Guidelines*. 2008; 69.
20. Коровина Н.А., Иванов В.А., Заплатникова Л.В., Леписева И.В. Лечебно-профилактическая эффективность топического

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многолетний клинический опыт применения препарата ИРС 19 свидетельствует о его обоснованном назначении с целью профилактики и лечения ОРВИ и воспалительной патологии ЛОР-органов у детей. Использование этого препарата является оправданным как с этиологической, так и с патогенетической точки зрения. Особенно целесообразно назначение лизата топического действия в группе ЧБД.

- иммуномодулятора ИРС 19 у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2009; 88 (6): 116–121.
21. Фошина Е.П., Полищук В.Б. Коррекция нарушений микробиоты полости рта у детей с хроническим тонзиллитом с помощью топического бактериального лизата. *Вопр. совр. педиатрии*. 2007; 6 (2): 107–110.
22. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Лечение и профилактика воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и глотки у детей. М. 2002. С. 52–59.
23. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Марушков В.И. Иммунокоррекция в комплексной терапии респираторных заболеваний. *Пулмонология: приложение Consilium Medicum*. 2005; 7 (16): 34–37.
24. Гаращенко Т.И., Володарская В.Г. Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8 (6): 109–112.
25. Сенцова Т.Б. Использование иммуномодуляторов в педиатрии. *Consilium Medicum*. 2005; 4 (2): 33–38.
26. Хаитов Р.М. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии. М.: Торус-Пресс. 2005. 187 с.
27. Riet E., Aina A., Suzuki T., Hasegawa H. Mucosal IgA responses in influenza virus infections; thoughts for vaccine design. *Vaccine*. 2012; 30 (40): 5893–5900.
28. Kim D.Y., Fukuyama S., Nagatake T., Takamura K. Implications of nasopharynx-associated lymphoid tissue (NALT) in the development of allergic responses in an allergic rhinitis mouse model. *Allergy*. 2012; 67 (4): 502–509.
29. Strugnell R.A., Wijburg O.L. The role of secretory antibodies in infection immunity. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8 (9): 656–667.
30. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов. *Вестн. оториноларингол.* 2000; 3: 60–64.
31. Василевский И.В. Иммулитет часто болеющих детей. *Медицинская панорама*. 2003; 1: 12–16.
32. Blaiss M.S. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29 (1): 1–6.
33. Балаболкин И.И., Сюракшина М.В., Тюменцева Е.С. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении детей с аллергией. *Лечащий врач*. 2005; 7: 40–43.
34. Земсков В.Т., Земсков А.Т. Принципы дифференцированной иммунокоррекции. *Иммунология*. 1996; 3: 4.
35. Намазова Л.С. Острые респираторные инфекции у детей: что важнее — лечение или профилактика? *Лечащий врач*. 2002; 01–02: 12–13.
36. Лопатин А.С., Овчинников А.Ю., Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (4): 53–58.
37. Тетеркина М.Н., Лопатин А.С. Клиническая оценка эффективности препарата ИРС 19 в профилактике обострений хронического рецидивирующего риносинусита. *Росс. Ринология*. 2008; 1: 12–14.
38. Белов Б.С. Современные аспекты А-стрептококкового тонзиллита. *Вопр. совр. педиатрии*. 2003; 2: 40–46.
39. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита. *РМЖ*. 2001; 9 (16–17): 33–36.