

В.В. Климов

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Клинико-иммунологическая эффективность современной мукозальной вакцины у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей

Контактная информация:

Климов Владимир Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634050, Томск, Московский тр., д. 2, тел.: (3822) 53-03-14, e-mail: klimov@mail.tomsknet.ru

Статья поступила: 13.09.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

С целью оценки клинико-иммунологической эффективности современной мукозальной вакцины в течение 5-летнего периода проведено клиническое наблюдение 40 детей в возрасте от 6 мес до 5 лет, страдающих частыми респираторными заболеваниями и патологией ЛОР-органов. Показано, что исследуемый препарат существенно снижал частоту эпизодов респираторных инфекций и потребность в назначении антибактериальной терапии, хорошо переносился пациентами, повышал содержание сывороточного IgA. Последствие препарата продолжалось в течение 1–2 лет.

Ключевые слова: дети, частые респираторные заболевания, иммунодефициты, мукозальная вакцина.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 109–112)

109

ВВЕДЕНИЕ

Лечение рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей на протяжении десятилетий остается актуальной проблемой для педиатров всех стран мира [1], главная причина которой заключается в незрелости иммунной системы ребенка и наличии малых (минорных) форм иммунодефицитных состояний [2, 3]. В последние годы разработано большое число иммуномодулирующих препаратов, которые с разным успехом применяют у детей с целью коррекции данной проблемы. Наиболее успешными среди них является группа мукозальных вакцин [2].

Большинство из указанных препаратов содержит только патоген-ассоциированные паттерны, но не антигены (табл. 1), что снижает продолжительность их действия из-за отсутствия сформированной иммунологической памяти [3]. Известно, что паттерны способны стимулировать только кратковременный всплеск реакций естественного иммунитета (реакции NK-клеток, интерферонопродукции, фагоцитоза, работы Toll-like-рецепторов и т.д.), тогда как антигены обладают вакциноподобным эффектом, способствуя формированию долгоживущих клеток памяти [3].

V.V. Klimov

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Clinical and immunological efficacy of modern mucosal vaccine in children with recurrent respiratory infections

A 5-year clinical observation of 40 children with frequent respiratory infections and otorhinolaryngologic disorders at the age of from 6 months to 5 years was performed in order to assess clinical and immunological efficacy of modern mucosal vaccine. The tested medicine was shown to significantly decrease the frequency of respiratory infections and necessity of antibacterial treatment and to raise the level of serum IgA. The after-effect of the drug lasted for 1–2 years.

Key words: children, frequent respiratory infections, immunodeficiency, mucosal vaccine.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 109–112)

Таблица 1. Сравнительная характеристика иммунопрепаратов микробного происхождения

Группа	Источник	Содержание
Пробиотики (например, Лактобактерин)	Сапрофиты	Антигены (толерогены), микробные паттерны
Мукозальные вакцины (например, Бронхомунал, ИРС 19, Имудон)	Условно-патогенные микробы	Микробные паттерны
Мукозальные вакцины (например, Рибомунил)	Условно-патогенные микробы	Антигены (иммуногены), микробные паттерны
Вакцины (например, пневмококковая)	Условно-патогенные и патогенные микробы или рекомбинантные аналоги	Антигены (иммуногены), микробные паттерны

Препарат под торговым названием Рибомунил производства компании Пьер Фабр Медикамент Продакшн (Франция) зарегистрирован в Российской Федерации 14 мая 2005 г. (№ 01-11/23-05), не имеет международного непатентованного названия, предназначен для детей старше 6 мес и взрослых. Он содержит рибосомальные антигены 4 бактерий: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и патоген-ассоциированный паттерн в форме протеогликана *K. pneumoniae*. Ранее была продемонстрирована стимуляция этой мукозальной вакциной В-клеточного ответа с формированием В-клеток памяти [4], активация синтеза интерферонов и многих провоспалительных цитокинов [5], а также Toll-like-рецепторов [6]. Лекарственное средство выпускается в форме таблеток по 0,75 мг и в пакетиках с гранулами по 0,75 мг. Препарат предназначен для лечения и профилактики рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей, имеет ограниченное число противопоказаний (повышенная чувствительность к препарату, аутоиммунные болезни) и характеризуется развитием незначительных побочных реакций (гиперсаливация, субфебрилитет), которые не являются основанием для его отмены. Назначают во все возрастные периоды в дозе 0,75 мг утром натошак по схеме: по три 4-дневных цикла в 1-й мес, затем первые 4 дня каждого из последующих 4 мес. Возможно повторное назначение препарата каждые 1–2 года для купирования проблемы частых респираторных заболеваний.

Цель исследования: оценить эффективность указанной мукозальной вакцины у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Под нашим наблюдением в течение 5 лет (2008–2012 гг.) находились 40 детей в возрасте от 6 мес до 5 лет, страдающих повторными рецидивирующими и затяжными инфекциями ЛОР-органов и дыхательных путей. Всем наблюдаемым назначали препарат по указанной схеме. Частота респираторных эпизодов варьировала от 5 до 10 в год. Дети проходили комплексное клиничко-лабораторное исследование, получали консультацию отоларинголога, при необходимости им проводили рентгенологическое исследование носовых пазух. Всем пациентам выполняли оценку иммунного статуса, которая позволила установить у 5 из них транзиторную

гипогаммаглобулинемию детского возраста [2], а у 10 — селективный дефицит IgA [2].

От всех родителей было получено информированное согласие по поводу проводимого клинического наблюдения. Имело место 4 визита: первичный, через 1 мес, через 1 и 2 года.

Группу сравнения составили 15 детей того же возраста, которым препарат не назначался.

Статистическая обработка данных

Анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета программ SPSS. Массив данных подчинялся нормальному закону распределения, поэтому показатели выражали в средних значениях со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка полученных результатов позволила констатировать высокую клиническую эффективность мукозальной вакцины. У 32 детей частота респираторных эпизодов снизилась до 2 раз в год, респираторные инфекции стали протекать мягче, существенно снизилась потребность в антибактериальной терапии. Необходимость назначения антибиотиков сохранилась у 10 детей, у которых в зеве и носу было обнаружено носительство *Staphylococcus aureus*. У 8 детей с гипертрофией глоточной миндалины исчезла потребность в аденотомии, у 15 детей с увеличенными шейными и подчелюстными лимфатическими узлами произошло обратное развитие гиперплазии.

Повторные курсы применения препарата на 2-м году наблюдения потребовались 12 детям, из них 5 с транзиторной гипогаммаглобулинемией, и 7 (из 10) детям с дефицитом IgA.

Результаты иммунологических исследований пациентов, получавших препарат, представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, по большинству иммунологических параметров значимых различий между клиническими группами не отмечено. Исключением стало достоверное повышение IgA в сыворотке крови у детей, принимавших лекарственное средство: $2,3 \pm 0,09$ г/л по сравнению с $1,3 \pm 0,09$ г/л у больных, которым мукозальная вакцина не назначалась ($p < 0,05$), а также относительно содержания IgA до начала лечения ($1,2 \pm 0,07$ г/л, $p < 0,05$).

Результаты, полученные нами, согласуются с данными литературы [7, 8].

Таблица 2. Иммунологическая эффективность исследуемого препарата у детей при частых эпизодах респираторных инфекций

Группа	IgM	IgG	IgA	CD3	CD4	CD8	CD19	CD16
	г/л			%				
До получения препарата (n = 40)	0,5 ± 0,03	8,1 ± 0,9	1,2 ± 0,07	65 ± 10	42 ± 7	21 ± 5	6 ± 0,5	9 ± 0,8
После получения препарата (n = 40)	0,5 ± 0,02	8,3 ± 1,2	2,3 ± 0,09 * p < 0,05 ** p < 0,05	66 ± 11	43 ± 7	21 ± 6	7 ± 0,7	9 ± 0,7
Группа сравнения (n = 15)	0,5 ± 0,04	7,9 ± 1,4	1,3 ± 0,09	61 ± 12	43 ± 9	10 ± 4	6 ± 0,9	8 ± 0,9

Примечание. * p — уровень достоверности по отношению к периоду до получения препарата; ** p — уровень достоверности по отношению к группе сравнения. Все значения представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение (M ± SD).

Таким образом, частые респираторные инфекции у детей могут эффективно контролироваться при проведении адекватной иммунокоррекции средствами современной иммунофармакологии. Рибомунил — один из перспективных препаратов; обладает, как показывают наши исследования, должной клинической и иммунологической эффективностью. Он является «золотым стандартом» лечения часто болеющих детей и взрослых. Препарат существенно снижает частоту повторных респираторных эпизодов, потребность в антибактериальной терапии, повышает содержание IgA, удобен в применении, практически не имеет побочных эффектов, может

назначаться с 6-месячного возраста. Для большинства детей бывает достаточно проведения одного 5-месячного курса лечения, меньшему числу больных (в особенности это касается пациентов с доказанными фоновыми изменениями в иммунном статусе) требуются повторные курсы. Последствие препарата составляет 1–2 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат является безопасным, клинически и иммунологически эффективным средством, которое показано детям при рецидивирующих респираторных инфекциях начиная с 6-месячного возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ермилова Н. В., Радциг Е. Ю., Богомилский М. Р. Профилактика ОРВИ в организованных детских коллективах: способы и эффективность. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (1): 98–102.
2. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы. Под ред. Р. М. Хаитова. М.: РААКИ. 2001. 120 с.
3. Климов В. В., Кологривова Е. Н., Черевко Н. А. и др. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. В. В. Климова. Томск: Печатная мануфактура. 2008. 212 с.
4. Clot J. Pharmacology of Ribosomal Immunotherapy. *Adv. Ribosom. Immunother.* 1997; 54: 33–36.
5. Portales P., Clot J. Immunostimulants revisited: focus on the pharmacology of Ribomunyl. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*. 2006; 20 (2): 81–84.
6. Herberhold S., Coch C., Zillinger T. et al. Delivery with polycations extends the immunostimulant Ribomunyl into a potent antiviral Toll-like receptor 7/8 agonist. *Antivir. Ther.* 2011; 16 (5): 751–758.
7. Bousquet J., Oliveri D. Role of Ribomunyl in the prevention of recurrent respiratory tract infections: overview of clinical results. *Treatments in Respiratory Medicine*. 2006; 5 (5): 317–324.
8. Jankowski A., Lewandowicz-Uszynska A., Polanska B. et al. Kliniczna skuteczność ribomunylu na podstawie doświadczeń własnych. Clinical efficiency of ribomunyl in own experience. *Przegląd Pediatryczny*. 2006; 36 (4): 263–267.