

Неспецифическая иммунопрофилактика ОРВИ у детей

Болезни органов дыхания продолжают занимать первое место в структуре общей заболеваемости, составляя 68-72% у детей до 14 лет и 76-82% – до 4 лет. В развитых странах у 25% детей в возрасте до года и у 18% от 1 до 4 лет отмечаются повторные острые респираторные заболевания (ОРЗ).

В структуре острой респираторной заболеваемости по-прежнему на первом месте находятся острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется 1,5 млрд случаев ОРЗ (1/3 всего населения планеты), что составляет 75% от всей инфекционной патологии; ежегодная смертность от ОРВИ и их осложнений – почти 4,5 млн человек. В Украине ОРВИ ежегодно болеют 10-14 млн человек, что составляет 25-35% от общей заболеваемости.

С иммунобиологических позиций состояние здоровья современного человека характеризуется двумя особенностями: снижением иммунологической реактивности населения в целом и вследствие этого увеличением количества случаев острых и хронических заболеваний. В соответствии с критериями ВОЗ классическими факторами риска частых ОРЗ являются: недостаточное питание (в частности, в развивающихся странах), низкий вес при рождении, искусственное вскармливание, загрязнение воздуха, низкий социально-экономический статус, иммунологический дисбаланс.

Показано, что частые ОРВИ могут неблагоприятно влиять на состояние здоровья детей, снижая их защитно-адаптационные возможности и способствуя формированию хронических очагов инфекции. В ряде случаев рекуррентные респираторные инфекции могут приводить к социальной дезадаптации детей, возникновению у них педагогических проблем и снижению качества жизни в целом. По мнению ряда авторов, под влиянием неблагоприятных факторов (преморбидные фоновые состояния детского возраста, стрессовые ситуации, загрязнение окружающей среды) у детей с незрелыми защитно-приспособительными механизмами формируется патологический порочный круг: антигенная стимуляция иммунной системы под действием инфекционных агентов приводит не к усилению иммунной защиты, а к истощению ее резервов, затем к развитию вторичных иммунодефицитных состояний, что способствует рецидивированию патологии и повышению заболеваемости детей.

Неуклонный рост заболеваемости ОРЗ в детской популяции обусловлен

в том числе отсутствием адекватной массовой иммунопрофилактики и иммунореабилитации. Трудности профилактики ОРЗ связаны с различными факторами. Так, респираторные вирусы обладают высокой контагиозностью, для них характерен высокий круглогодичный фон заболеваемости, быстрая мутабельность генома, развитие резистентности к препаратам. Также нельзя не сказать и о полиэтиологичности ОРВИ – сегодня известны 200 различных вирусов, которые являются представителями четырех семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, коронарновирусы и пикорнавирусы) и двух семейств ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы и герпесвирусы), что также создает серьезные трудности при проведении профилактики этих заболеваний.

Иммунопрофилактика инфекционных болезней – важная составляющая часть охраны здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, а в отдельных случаях – единственное эффективное мероприятие для предупреждения, снижения и ликвидации инфекционных болезней. Конечной целью иммунопрофилактики является ликвидация болезней, ближайшей целью – предотвращение заболеваний у отдельных лиц или группы населения.

Учитывая серьезность медицинских, социальных и экономических аспектов данной проблемы, вопросам разработки эффективных методов профилактики ОРВИ у детей уделяется пристальное внимание. При этом доказано, что наиболее результативным способом предупреждения инфекционных заболеваний является активная специфическая иммунизация. Однако если для защиты детей от гриппа имеются эффективные и безопасные вакцины, то для предупреждения ОРВИ негриппозной этиологии используются лишь методы неспецифической иммунопрофилактики.

Арсенал средств, зарегистрированных для неспецифической иммунопрофилактики респираторных инфекций, весьма широк и представлен большим количеством препаратов как химического, так и биологического происхождения.

В клинической практике применяется классификация иммуномодуляторов по их происхождению, разработанная Р.М. Хаитовым и Б.В. Пинегиним.

В схемах неспецифической иммунопрофилактики ОРВИ в последние десятилетия широкое клиническое применение нашли бактериальные иммуномодуляторы, препараты интерферонов и индукторы интерферона, а также растительные (природные) иммуномодуляторы, витамины и микроэлементы. В частности, для профилактики респираторных инфекций используются препараты интерферона, обладающие универсальным противовирусным эффектом, который связан с синтезом ферментов, тормозящих образование вирусных белков и разрушающих вирусные РНК. Интерфероны также стимулируют экспрессию антигенов I и II классов главного комплекса гистосовместимости, что изменяет топографию клеточной мембраны, препятствует прикреплению вирусов к клеточной оболочке и нарушает их проникновение внутрь клеток. Кроме этого, активизируя цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, интерфероны стимулируют лизис клеток, инфицированных вирусами.

Среди препаратов интерферона различают природные и рекомбинантные, при этом в последние годы препараты первого поколения (природные) практически не используются, так как более высокий комплайенс отмечается при назначении рекомбинантных интерферонов.

Существуют данные о профилактической эффективности использования индукторов интерферона в схемах профилактики ОРВИ. К индукторам интерферона относятся синтетическое соединение тилорон, производные фенилтио-метилдолол-3-карбоновой и акридону-сусной кислот. Эти препараты не только индуцируют синтез эндогенного интерферона, но и обладают иммуномодулирующим эффектом (стимулируют фагоцитоз и клеточный иммунитет).

Иммуномодуляторы бактериального происхождения на 40% уменьшают частоту развития острых инфекций дыхательных путей у детей, что согласуется с данными метаанализа 16 рандомизированных плацебо-контролируемых



А.Е. Абатуров

исследований, которые показали, что при использовании различных иммуномодуляторов микробного происхождения происходит снижение частоты возникновения острых респираторных инфекций на 40-45%.

Лизаты бактерий и рибосомальные иммуномодуляторы активируют факторы неспецифической защиты (макрофаги, интерферон и др.) и способствуют формированию специфического, преимущественно местного иммунитета слизистых оболочек, поэтому их относят к мукозальным вакцинам. Сегодня раскрыты молекулярные механизмы действия бактериальных иммуномодуляторов, согласно которым это комплексные РАРР-содержащие препараты, оказывающие влияние на врожденную иммунную систему преимущественно через сигнальные РР-рецепторы, а эффективность их использования связана не только с активацией эффекторов врожденного иммунитета, но и с инициацией формирования адаптивного иммунитета (Е.А. Лебединская и соавт. 2010).

В комплексную систему неспецифической профилактики ОРЗ также входят фитоадаптогены (производные эхинацеи пурпурной, заманихи, корня солодки и т.д.) и поливитамино-микроэлементные комплексы.

Способностью усиливать иммунные реакции обладают многие растительные (эхинацея, женьшень, элеутерококк и др.) и биогенные (мумие, прополис и др.) препараты. Эти средства, а также витамины и микроэлементы (особенно цинк, магний, селен) часто объединяют в группу адаптогенов. Так, эхинацея активизирует фагоцитарную активность



«БИОНОРИКА» ИНФОРМИРУЕТ

Фитониринг – совершенная связь природы и технологий

«Бионорика», компания с более чем 75-летней историей, сегодня входит в число ведущих мировых производителей растительных лекарственных средств.

Благодаря философии фитониринга «Бионорика» снабдила новую область фармацевтики будущего доказательной базой. Под фитонирингом понимается изучение и дальнейшее развитие растительных действующих веществ с помощью инновационных технологических процессов и современных методов исследования. Применение отборного растительного сырья в изготовлении лекарственных препаратов обеспечивает повышение качества продукции от партии к партии. Директивы ВОЗ Good Agricultural and Collection Practices строго соблюдаются на всех этапах производства.

Процесс осуществляется в соответствии со строгими нормами и подвергается постоянному контролю в целях обеспечения высочайшего качества препаратов. «Бионорика» направляет свои усилия на то, чтобы подтвердить эффективность, безопасность и качество растительных препаратов путем проведения исследований, пользующихся между-

народным признанием. Предприятие сотрудничает с учеными и врачами разных специальностей из 490 университетов и клиник по всему миру с целью дальнейшего раскрытия потенциалов природы. Инвестиции в научные исследования и разработки составляют 15% оборота компании, что превосходит средний уровень по отрасли.

Синупрет®: контролируемое производство

Производство препарата Синупрет®, стандартизованного лекарственного средства для лечения насморка и синусита, состоящего из 5 лекарственных растений, строго контролируется.

Для обеспечения сырьевой базы необходимого качества на долгосрочной основе компания «Бионорика» инвестирует значительные средства в проекты по планомерному контролируемому выращиванию лекарственных растений. Четкое



следование принципам концепции устойчивого развития предполагает соблюдение экологических требований и социальную ответственность.

Например, для обеспечения снабжения корнем горечавки желтой, используемого в изготовлении препарата Синупрет®, был инициирован проект по выращиванию данного растения во французской провинции Овернь. В этом регионе с давних времен собирается дикорастущая горечавка желтая, корень которой благодаря его муколитическим свойствам применяется в изготовлении препарата. Компании «Бионорика» удалось убедить местных жителей, занимавшихся сбором горечавки, в преимуществах контролируемого выращивания. Таким образом обеспечивается сохранение генетических ресурсов и высокое качество сырья.

Растительные экстракты не взаимозаменяемы

Особое значение компания «Бионорика» придает сохранению всего комплекса веществ, содержащихся в растении, при производстве экстракта. Для этого были разработаны и запатентованы инновационные высокотехнологичные производственные процессы. Ноу-хау каждого процесса экстракции зафиксировано в собственной номенклатуре компании «Бионорика» (ВНО), что гарантирует стабильно высокое качество экстракта.

нейтрофилов и макрофагов, стимулирует продукцию интерлейкинов, способствует трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки, улучшает функцию Т-хелперов.

Достаточное поступление витаминов в соответствии с меняющимися потребностями растущего детского организма является обязательным условием для нормального развития и функционирования иммунной системы, что позволяет как сохранять резистентность к инфекционным агентам, так и эффективно элиминировать возбудитель из организма.

Дефицит витамина А, который по эпидемиологическим расчетам имеют приблизительно 100 млн детей в мире, может лежать в основе дисфункции иммунной системы, непосредственно изменяя метаболизм иммуноцитов или снижая барьерный уровень эпителиальной защиты организма. Показано, что на фоне дефицита витамина А замедляются процессы репарации эпителия слизистых оболочек, снижается активность ресничек реснитчатого эпителия, уменьшается способность нейтрофилов к фагоцитозу инфекционных агентов, резко снижается синтез специфических антител, особенно иммуноглобулинов классов А и G к причинно-значимому инфекционному агенту, ингибируется процесс пролиферации Т-лимфоцитов, подавляется кооперация CD4- и В-клеток, лимитируется генная экспрессия Th₂-ассоциированных цитокинов, что приводит к повышению риска развития различных инфекционных заболеваний и замедлению процессов саногенеза у детей.

Витамин D₃ активно влияет на состояние иммунной системы за счет индуцирования p21 и C/EBP β , усиления процессов дифференцировки моноцитов, антигенпрезентирующих клеток, дендритных клеток. В свою очередь C/EBP β является ключевым фактором транскрипции, который повышает транскрипцию гена IL-12, индуцирующего Th₁-реакции, усиливает макрофагальную антибактериальную, противовирусную активность. Витамин D₃, взаимодействуя с VDR, образует комплекс 1,25(OH)₂D₃-VDR, который предотвращает дезактивацию интерферон- γ активированного фактора транскрипции STAT1, тем самым пролонгируя транскрипцию STAT1-чувствительных генов, усиливая Th₁-реакции. Однако витамин D₃ обладает мощным супрессивным действием на Т-лимфоциты — комплекс 1,25(OH)₂D₃-VDR подавляет взаимодействие фактора транскрипции NFAT с геном IL-2 и способствует дифференциации Th₂-хелперов. Под действием витамина D₃ снижается

экспрессия костимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86), синтез IL-12 и усиливается продукция IL-10 дендритными клетками.

Витамин Е (токоферол) как оксидантный сквенджер защищает мембраны клеток от деструктивного действия кислородосодержащих метаболитов и является важным компонентом, участвующим в развитии иммунного ответа. Дефицит витамина Е сопровождается увеличением скорости перекисного окисления липидов клеточных мембран, в том числе иммуноцитов, снижением скорости пролиферации Т-лимфоцитов, продукции IL-2, синтеза специфических антител и повышением синтеза эйкозаноида PGE₂. Витамин Е способствует матурации лимфоцитов, увеличивает активность адгезии антигенпрезентирующих клеток к незрелым Т-клеткам, повышая экспрессию ICAM-1.

Субклинический дефицит витамина С является одним из наиболее широко распространенных патологических состояний и выявляется у 80% населения. Витамин С повышает системную резистентность организма человека к инфекционным, особенно вирусным, агентам за счет его способности активировать деятельность серин/треонинпротеиназы С, что приводит к активации натуральных киллеров, обеспечивающих элиминацию вирусных агентов. Показано, что витамин С непосредственно или через регенерацию витамина Е предотвращает деструктивное действие кислородосодержащих активных метаболитов на лейкоциты. Витамин С способствует подавлению процессов воспаления, ингибируя фактор транскрипции NF- κ B, увеличивая внутриклеточную концентрацию АТФ.

Витамины группы В принимают участие практически во всех обменных процессах: ниацин (витамин PP), тиамин (витамин В₁), рибофлавин (витамин В₂) — в энергетическом обмене; пиридоксин (витамин В₆) и цианокобаламин (В₁₂) — в белковом; фолат — в обмене нуклеиновых кислот; пантотеновая кислота — в жировом обмене, в образовании коферментов и протестических групп. Витаминами В₁, В₂, В₆ принимают непосредственное участие в процессах метаболизма и стимулируют регенерацию тканей. Витаминами В₁₂, В₆ и фолиевая кислота являются необходимыми компонентами синтеза ДНК, участвуют в обмене фосфолипидов, миелина, гомоцистеина, в связи с чем определяют уровень активности иммунной системы.

Дефицит селена в организме сопровождается снижением активности нейтрофилов, супрессией пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, ингибированием экспрессии высокоаффинных

рецепторов IL-2 на поверхности Т-лимфоцитов, а восполнение дефицита селена приводит к активации натуральных киллеров и цитолитических Т-лимфоцитов, к экспрессии высокоаффинных рецепторов IL-2 на поверхности Т-лимфоцитов. Достаточная концентрация селена является существенным фактором, поддерживающим функциональную активность селенопротеинов — глутатионовой пероксидазы (оксидативного сквенджера), тиоредоксина, участвующего в регуляции активности рибонуклеотидной редуктазы, глюкокортикоидного рецептора, факторов транскрипции AP-1, NF- κ B. Известно, что дефицит магния, который участвует в формировании и активности свыше 300 ферментов, в популяции достигает 42% и более.

Таким образом, восполнение потребностей организма витаминами и микроэлементами является одним из основных условий поддержания высокого уровня резистентности организма к инфекционным агентам.

В реестре профилактических мероприятий по снижению острой респираторной заболеваемости у детей выполнены рекомендации по обеспечению здорового образа жизни занимает достаточно большой объем. В осенне-весенний период необходимо обеспечить достаточный адекватный сон согласно физиологии возраста, поддерживать физическую активность ребенка (прогулки на свежем воздухе) с обязательным включением зарядки и при необходимости элементов дыхательной гимнастики, которая обеспечивает хорошую вентиляцию всех отделов легких. Питание должно быть сбалансированным, полноценным. Необходимо также принимать витамины и микроэлементы, дефицит которых, как правило, в этот период заметно усиливается.

Таким образом, современные достижения в области иммунологии и иммунофармакологии создали принципиально новую базу для существенного снижения заболеваемости и повышения эффективности лечения многих социально значимых болезней благодаря внедрению в практику здравоохранения и фармацевтики инновационных лекарственных средств, корригирующих функционирование иммунной системы.

В мае 2007 года в решении 60-й Всемирной ассамблеи здравоохранения сформулирована международная стратегия дальнейшего развития рационального использования лекарств у детей, в том числе рационального использования иммуномодуляторов у детей. Поэтому в практике сегодняшнего дня при назначении данного вида терапии нужно руководствоваться рекомендациями ВОЗ «Концепция рационального

использования лекарств», согласно которой каждый пациент имеет право на проведение фармакотерапии, адекватной его клиническому состоянию; в дозах, соответствующих индивидуальным особенностям больного; в течение должного периода времени и по самой низкой цене.

К нерациональному использованию иммуномодуляторов у детей согласно концепции следует отнести:

- применение иммуномодуляторов при выявлении изменения отдельных показателей иммунограммы без клинических проявлений вторичной иммунной недостаточности;
- использование иммуномодуляторов с недоказанной эффективностью и безопасностью;
- одновременное применение нескольких иммуномодуляторов с одинаковым механизмом действия (индукторы интерферона и интерфероны);
- использование иммуномодуляторов без учета возрастных ограничений;
- применение иммуномодуляторов в лекарственных формах, противопоказанных детям (настойки);
- несоблюдение дозового и курсового режимов приема иммуномодуляторов;
- использование иммуномодуляторов, не включенных в стандарты (протоколы) лечения детей с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы.

Основным показанием к назначению иммуномодуляторов у детей согласно концепции является индуцированная или спонтанная вторичная иммунная недостаточность, имеющая следующие типичные клинические проявления:

- склонность к упорно текущим инфекционно-воспалительным процессам любой локализации;
- частые рецидивы и вялое течение;
- резистентность к лечению традиционными средствами;
- преобладание в качестве возбудителей оппортунистических или условно-патогенных микроорганизмов, а также патогенной флоры с атипичными биологическими свойствами;
- наличие множественной устойчивости к этиотропным средствам.

Заключение

На сегодняшний день существует огромное количество иммуномодулирующих препаратов, каждый из которых имеет свои показания, противопоказания и точку приложения. Поэтому назначение иммуномодулирующих средств должно проводиться только специалистом (врачом-педиатром, иммунологом, пульмонологом) и по показаниям.

Список литературы находится в редакции. 

Примером этого является специальный экстракт ВНО из травы тимьяна, применяемый при производстве препарата Бронхипрет®. В результате щадящего процесса экстракции растительного сырья создается жидкий экстракт, который подвергается фильтрации и концентрации. В вакуумной сушке проводится удаление остаточного экстрагента. Благодаря очень низким температурам в экстракте сохраняются термолабильные летучие вещества, такие как тимол. Разработанный компанией технологический процесс получил Германскую премию за инновации. Экстракт подвергается лабораторному тестированию. При наличии всех компонентов и соответствии критериям качества экстракт получает знак качества ВНО 1018.

Бронхипрет® — рациональное средство для терапии бронхита

Фитопрепараты активно используются при кашле и остром бронхите. В этой связи хорошо зарекомендовал себя экстракт тимьяна в комбинации с экстрактом плюща или экстрактом корня первоцвета. В форме сиропа от кашля, капель или таблеток, покрытых оболочкой, препарат Бронхипрет® позволяет эффективно бороться

с кашлем. Мокрота разжижается, что облегчает откашливание, воспалительный процесс купируется, снимается бронхоспазм, и облегчается дыхание.

Плющ и тимьян: синергетическое действие

И экстракт тимьяна, и экстракт плюща, входящие в состав препарата Бронхипрет®, оказывают противовоспалительное и спазмолитическое действие. При комбинации экстрактов эти эффекты усиливаются. Недавно была проанализирована молекулярная основа этого синергетического действия. Компоненты тимьяна связываются с β_2 -рецепторами альвеол и клетками мышц бронхов, активируя их. Под воздействием циклического аденозинмонофосфата (сАМФ), выступающего в качестве медиатора, мышцы расслабляются, бронхи расширяются и дыхание облегчается. Кроме того, благодаря медиатору сАМФ активируется выработка сурфактанта, который разжижает мокроту, что облегчает ее отделение и улучшает поступление кислорода в альвеолы. При комбинации с плющом действие тимьяна усиливается, поскольку сапонин α -гедерин повышает число

β_2 -рецепторов на клетках, продлевая их активность. Благодаря этому активирующий сигнал тимьяна усиливается.

Эффективность растительной терапии в педиатрии

1234 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет, страдающих острым неосложненным бронхитом и проходивших лечение в амбулаторных условиях, в течение 10 дней получали сироп из тимьяна и плюща в дозировке, соответствующей возрасту (O. Marzian, 2007). Уже на 4-й день показатели по шкале симптомов бронхита уменьшились вдвое. Переносимость препарата в 96,5% случаев оценивалась как «хорошая» и «очень хорошая». Таким образом, препарат Бронхипрет® может эффективно применяться в педиатрии.

Исследования подтверждают эффективность препарата Бронхипрет®

Эффективность препарата Бронхипрет® в форме сиропа из тимьяна и плюща (ТЕ) и в форме таблеток, покрытых оболочкой, из тимьяна и первоцвета (ТР) была подтверждена в ходе



2 рандомизированных двойных слепых исследований, в каждом из которых приняли участие более 360 взрослых пациентов, страдающих бронхитом (B. Kemmerich et al., 2006; B. Kemmerich, 2007). При приеме 3 раза в день данные растительные препараты позволили значительно снизить частоту приступов кашля в сравнении