

РОЗДІЛ 2

ІМУНОКОРЕКЦІЯ ПОВТОРНИХ ЕПІЗОДІВ ІНФЕКЦІЇ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ

Однією з найсерйозніших у педіатрії залишається проблема щодо дітей, які часто хворіють (ЧХД). Більшість дітей раннього віку періодично (4–6 разів на рік) переносять захворювання органів дихання, у розвитку й перебігу яких вирішальне значення має стан імунної системи організму. У перші три роки життя, за даними ВООЗ, діти переносять від шести до восьми епізодів гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) на рік. Більша частота гострої респіраторної інфекції (ГРІ) трактується як рекурентні (повторні) респіраторні інфекції (Recurrent respiratory tract infections) (В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, 2007). На 4–6-му році життя частота респіраторних інфекцій зменшується до п'яти на рік, у старших дітей — до трьох епізодів.

У 80-х роках ХХ століття в педіатричній практиці сформувалася концепція дітей, які часто хворіють, які перенесли шість і більше епізодів респіраторної інфекції та які не мають хронічних захворювань і стійких патологічних станів (В.Ю. Альбицкий, 1986). До патологічних станів належать первинні імунodefіцити, вади розвитку лор-органів, бронхолегеневої системи, муковісцидоз та інші. Тому до групи дітей, які часто хворіють, недоцільно зараховувати пацієнтів, які мають менше ніж три епізоди інфекції та патологічні стани, указані вище. За кордоном щодо групи дітей, які часто хворіють, використовують терміни «повторні», «рецидивуючі захворювання», «тривало хворіючі діти», але критерії рецидивуючого перебігу (частоти на рік) недостатньо чітко визначені.

В Україні концепція ЧХД обговорювалася серед широкого кола педіатрів і пропонувалося замість терміна «діти, які часто хворіють» використовувати термін «повторні епізоди інфекції». Відомо, що певна частина дітей схильна до повторних гострих респіраторних захворювань, їх затяжного перебігу, розвитку ускладнень та рецидивів. Ця категорія дитячого населення заслуговує особливої ува-

ги, бо часті респіраторні інфекції можуть зумовити зрив основних компенсаторно-адаптаційних механізмів, призвести до значних порушень функціонального стану організму (особливо органів дихання, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), вегетативної нервової системи (ВНС)) та сприяти зниженню імунорезистентності організму й ранньому розвитку хронічної патології. У лікуванні дітей, які часто хворіють, широко й нерідко невиправдано використовуються велика кількість медикаментів, зокрема антибіотиків, які мають імуносупресивну дію, що посилює імунодефіцит.

Особливої уваги потребують діти з рецидивуючими респіраторними інфекціями. Відповідно до критеріїв ВООЗ, класичними факторами ризику для рекурентних респіраторних інфекцій є недостатнє харчування, низька вага при народженні, штучне вигодування, екологічне неблагополуччя, низький соціально-економічний статус, імунний дефіцит та пропущені вакцинації.

Крім того, у зв'язку з частою захворюваністю змінюється режим рухової активності дітей. Вони рідше перебувають на свіжому повітрі, що сприяє виникненню фонових захворювань (рахіту, анемії та інших) і відставанню у фізичному та психомоторному розвитку. У дітей порушується соціальна адаптація, зумовлена частою втраченою контактів з однолітками. Висока захворюваність призводить до великих економічних витрат батьків і держави, обмежує підлітка у виборі професії, впливає на репродуктивні можливості.

Причини формування групи дітей, які часто хворіють

Вивчення етіопатогенезу ГРЗ постійно збагачується новими даними. Завдяки досягненням імунології вдалося переглянути сутність і структуру багатьох захворювань дихальних шляхів, зокрема захворювань носа, приносних пазух, глотки й вуха. Це відобразилося на нових методах діагностики цілої низки захворювань, що при вивченні стало основою для активної розробки методів корекції системи імунітету у хворих із різноманітною лор-патологією.

На сьогодні у виникненні повторних епізодів інфекції дихальних шляхів основна увага приділяється питанням ендогенної схильності дитини, імунній недостатності організму. При цьому як інфекційні агенти, так і форми захворювань можуть бути різни-

ми. Діти, які часто хворіють, страждають від інфекцій верхніх дихальних шляхів (риніт, назофарингіт, тонзиліт, ларингіт, трахеїт, бронхіт), бронхопневмоній, а також вірусно-бактеріальних захворювань лор-органів (отит, евстахіїт, аденоїдит, синусити). Найчастішим збудником цих захворювань є віруси, хоча вірусна інфекція настільки часто ускладнюється бактеріальною, що нерідко лікар має справу з інфекцією змішаного генезу. Приєднання бактеріальної інфекції призводить до наростання тяжкості захворювання й підвищення ризику розвитку ускладнень.

Причинами ГРЗ у дітей найчастіше є віруси грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальні віруси (РСВ), аденовіруси, риновіруси, серед бактеріальних збудників провідне місце займають *Str.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staph.aureus*, останнім часом найчастіше виділяється *Moraxella catarrhalis*. Більшість цих збудників циркулюють у загальній популяції цілий рік і викликають захворювання незалежно від сезону, але деякі здатні формувати епідемічну ситуацію (що відбувається майже щороку з вірусом грипу). Але навіть у неепідемічний період ГРЗ у багато разів перевищують будь-яку іншу інфекційну патологію.

Щороку мікробіологія збагачується новими відкриттями, виявляються нові збудники гострих респіраторних захворювань і різні штами одних і тих самих мікроорганізмів, вивчаються постійно мінливі властивості збудників, особливо їх чутливість до антибактеріальних препаратів. Велике значення в розвитку повторних епізодів бактеріальної інфекції має збільшення резистентності до антибіотиків пневмококу, гемофільної палички, золотистого стафілококу як одних із частих бактеріальних збудників захворювань дихальних шляхів у дітей. Відсутність ефективності антибіотикотерапії у дітей, які часто хворіють, призводить до затяжного рецидивуючого перебігу та загострення хронічних вогнищ інфекції. Особливо це стосується дітей, які відвідують дитячі садки, будинки дитини та є назофарингеальними носіями пневмокока (Р.С. Козлов, 2010). Використання антибіотиків, особливо повторних курсів, не запобігає розвитку рецидивів бактеріальних інфекцій та часто формує антибіотичну резистентність до різних штамів бактерій. Ризик реінфекції збільшується за наявності в дітей, які часто хворіють, аденоїдної гіперплазії, хронічного тонзиліту, риносинуситу, та використання антибіотиків не призводить у них до повної елімінації бактеріальних збудників. Синтез антитіл IgG2- і IgG4-ізотипів ще недостатньо розвинутий у дітей раннього й дошкіль-

ного віку. Це пояснює підвищену схильність дітей цього віку до пневмококу, гемофільної палички та інших збудників і розвитку повторних респіраторних захворювань.

Останніми роками у розвитку ГРЗ все більше уваги привертає зростаюча роль мікоплазм, уреоплазм, хламідій і грамнегативних бактерій. У дітей першого року життя з рецидивуючими формами респіраторної патології виявлено асоціацію типових та атипових (внутрішньоклітинних) збудників у 80 % випадків (герпесвіруси, хламідії, мікоплазма) (И.И. Редько и соавт.). При рецидивуючих формах респіраторної патології в дітей велике значення надається персистенції атипових внутрішньоклітинних збудників: мікоплазми, хламідіям, герпесвірусам, а також асоціації їх між собою або з типовими бактеріями та вірусами. Хронічні вірусні, внутрішньоклітинні, бактеріальні, протозойні і глистові інфекції сприяють послабленню природного імунітету. У всьому світі спостерігається зростання гострих і хронічних інфекційних захворювань, що викликаються умовно-патогенними мікробами. Основну роль у формуванні групи дітей, які часто хворіють, відіграє не власне інфекційний агент, а ендогенні передумови — незрілість та неефективність імунних механізмів. Зниження імунологічної резистентності населення спостерігається сьогодні повсюкчас.

Часті повторні гострі респіраторні захворювання притаманні насамперед дітям раннього віку з недостатнім імунітетом, зумовленим конституціональними особливостями та генетичною схильністю до бронхолегеневої патології. Існує чимало факторів, що сприяють збільшенню цієї несприятливої ситуації, які можуть бути ендо- й екзогенними, різними за походженням і біологічною дією. До них належать преморбідні фонові стани дітей раннього віку (гіпотрофія, вітамінна, мікроелементна та білкова недостатність), перенесені захворювання (рахіт, анемія), забруднення довкілля, стресові ситуації в сім'ї та інше. При дії таких факторів у дитини з незрілими захисно-приспосувальними механізмами (з боку клітинного і/або гуморального імунітету, а також неспецифічних факторів захисту) утворюється порочне коло: антигенна стимуляція імунної системи призводить не до напруження імунітету, а до виснаження його резервів, потім до розвитку вторинних імунодефіцитних станів, що сприяє рецидиву патології та підвищенню захворюваності дітей.

У багатьох дітей дошкільного віку формуються вогнища хронічного запалення лор-органів і дихальних шляхів, передумовою до

цього є фізіологічна незрілість імунної системи, особливо місцевого імунітету слизових.

Одним із факторів схильності до розвитку вірусних і бактеріальних рецидивуючих респіраторних інфекцій є фізіологічний дефіцит IgG і IgA у дітей до 14 років. Тільки до 8–10 років синтез власних IgG, а до 14 років — IgA досягає рівня дорослого.

У дітей раннього віку відзначається досить низький рівень інтерферонів та їх активності, незавершеність фагоцитозу, незважаючи на його високу активність. Одними з частих причин, що призводять до рецидивуючих респіраторних інфекцій, є порушення хемотаксичної активності нейтрофілів, дефіцит клітинного імунітету (зниження регуляторних популяцій CD4⁺, CD8⁺, їх проліферативна активність), порушення продукції цитокінів — ІЛ-2, ІФН- α , ІФН- γ (Г.Н. Дранник, 2010). Велике значення надається також функціональному стану дендритної клітини, що має здатність до міграції й адгезії, продукції різних цитокінів і молекул коstimуляції, експресії різних рецепторів, зокрема рецепторів занепокоєння — Toll-like рецепторів (TLR), відповідальних за розпізнавання інфекційних агентів. Отже, дендритні клітини відіграють ключову роль в ініціюванні та регуляції імунної відповіді, а недостатня функціональна активність їх сприяє розвитку рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів.

Серед інших факторів, що сприяють виникненню рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів, варто відзначити високу контагіозність дітей у дитячих колективах, переохолодження, недостатнє вживання вітамінів і мікроелементів (наприклад, цинку, йоду, заліза та ін.). Ослабленню імунітету сприяє також гіподинамія (телевізійна, комп'ютерна), відсутність умов у школі та вдома для фізичних вправ та ін.

Дозрівання імунної системи триває протягом усього дитячого віку, однак часті захворювання в поєднанні з іншими несприятливими факторами в дітей призводять до зриву становлення імунітету, у результаті патологічний процес стає рецидивуючим, не піддається стандартним методам лікування.

Ризик розвитку ГРЗ та їх рецидивів, схильності до затяжного й ускладненого перебігу захворювань підвищується в дітей раннього віку за наявності несприятливого преморбідного фону (несприятливий перебіг вагітності, недоношеність, бронхолегенева дисплазія, природжені вади серця, внутрішньоутробне інфікування, штучне вигодовування, порушення мікробіоценозу та ін.). Реци-

дивуючі бактеріальна й грибкова інфекції сприяють сенсibiliзації організму, формуванню хронічних захворювань. Повторні епізоди вірусної інфекції є тригерним фактором загострення алергічних захворювань у дітей (бронхіальна астма, алергічний риніт).

Дітей, які часто й тривало хворіють на ГРЗ, прийнято виділяти в окрему групу диспансерного спостереження, причому тільки в тому разі, коли підвищена захворюваність на вірусно-бактеріальні респіраторні інфекції не пов'язана зі стійкими вродженими, спадковими або набутими патологічними станами. До групи дітей, які часто хворіють, належать діти II групи здоров'я з функціональними відхиленнями з боку різних органів і систем, які переносять чотири й більше гострих респіраторних захворювань на рік і не мають хронічних хвороб. Такі діти потребують диспансерного спостереження, лікування та профілактики захворювань, щоб розірвати замкнене коло, яке ускладнюється в них наростанням імунної недостатності. Найбільш вірогідними ознаками імунодефіциту прийнято вважати високу схильність до інфекцій і зниження показників імунного статусу, передусім кількості Т- і В-лімфоцитів, дисбаланс субпопуляцій Т-хелперів і Т-супресорів та зменшення фагоцитарної активності моноцитарно-макрофагальної системи, наявність яких указує на необхідність проведення імунокорекції.

Найважливішими вхідними воротами для проникнення патогенних мікроорганізмів в організм людини є верхні дихальні шляхи. У зв'язку з цим останні оснащені комплексною ефективною системою захисту, що запобігає розмноженню мікроорганізмів на слизовій оболонці та їх проникненню в тканину, що пов'язано з небезпекою дисемінації через кров. Навіть у тому разі, якщо цей захисний механізм надійно захищає організм від проникнення збудника, все одно залишається порівняно висока небезпека виникнення у слизовій оболонці обмежених місцевих інфекційних процесів. Можна виділити такі фази проникнення збудника в організм та розвитку інфекції:

- фаза 1 — проникнення збудника в дихальні шляхи;
- фаза 2 — фіксація на поверхні слизової оболонки;
- фаза 3 — розмноження на слизовій оболонці, відповідь організму захисною запальною реакцією й виробленням засобів імунного захисту.

Після проникнення збудників в організм залучаються послідовно дві захисні системи: мукоциліарна та імунна.

Мета мукоциліарного захисту — створення бар'єру для фіксації збудника на слизовій оболонці. Плівка секрету, що покриває епітелій слизових оболонок, містить речовини, що мають антибактеріальну активність, унаслідок моторики в'язкого епітелію цей секрет постійно транспортується назовні. Завдяки цьому процесу збудники проникають у дихальні шляхи і виводяться з них.

Імунний захист є другим етапом боротьби з патогенними мікроорганізмами. Тільки після того, як збудникам вдається подолати мукоциліарний захист, закріпитися на поверхні слизової оболонки й почати розмножуватися, мобілізуються захисні сили імунітету. Їх розподіляють на неспецифічні та специфічні.

Неспецифічний захист спрацьовує дуже швидко (протягом декількох годин) і здійснюється в основному фагоцитуючими макрофагами. При масивному розмноженні збудників одночасно розвивається захисна запальна реакція.

Специфічний захист проявляється в локальному утворенні антитіл класу sIgA, що перешкоджають фіксації й розмноженню збудників, тому імунітет, що базується на sIgA, перешкоджає розвитку інфекції на стадії як зараження, так і захворювання.

Оскільки існує дві форми захисту від інфекцій, то і порушення цього захисту можуть відбуватися на двох рівнях — у вигляді патології мукоциліарного бар'єра та пригнічення імунного захисту.

Ефективність мукоциліарної захисної системи зазнає різних порушень унаслідок зовнішніх і внутрішніх впливів. Зовнішні фактори — шкідливі речовини в повітрі, холод, низька вологість повітря і такі патогенні фактори, як мікоплазми, бактерії й віруси. Відсутність певних факторів, що мають антибактеріальну активність, варто, навпаки, зарахувати до внутрішніх впливів.

І все ж особливе значення мають хронічні ураження слизової оболонки, що виникають під час перебігу рецидивуючих запальних процесів. У ділянці рубцювання епітелію слизової оболонки відбувається застій секрету, що сприяє розвитку інфекції. Секрет зі зміненою в'язкістю гірше транспортується й одночасно підвищує небезпеку виникнення інфекційного процесу, тому хронічні захворювання дихальних шляхів завжди пов'язані з високою схильністю до інфекції.

Значення системи мукоциліарного кліренсу для захисту від проникнення інфекції проявляється не тільки у високій схильності до виникнення інфекцій у хворих, які страждають від хронічних захворювань дихальних шляхів, а й у частоті інфекцій дихальних шляхів у здорових дітей у зимовий період.

Місцева імунна система, що відповідає за захист від інфекцій на поверхні слизових оболонок, може зазнавати різних порушень, що бувають первинними та вторинними, причому вторинні є найчастішою причиною хронічних рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів. Ризик інфекції особливо підвищується через те, що фактори, які відповідають за порушення мукоциліарного захисту, одночасно погіршують і імунний захист. Це стосується як інгаляційних, так і інфекційних патогенних факторів.

У разі розрегульованості імунітету під впливом бактерій пригнічується імунна система, що зумовлене як продуктами секреції бактерій, так і ендотоксинами, що звільняються в процесі бактеріолізу. Цій імуностимуляції, що підсилюється зі зростанням числа бактерій, протистоїть зумовлена бактеріемією імуносупресія.

Реабілітація та оздоровлення дітей, які часто і тривало хворіють, потребують планомірного проведення комплексу медико-соціальних заходів. Для кожної дитини необхідно шукати індивідуальні методи оздоровлення з урахуванням етіопатогенезу, впливу факторів зовнішнього оточення, що формують схильність організму дитини до частих респіраторних захворювань. Організація допомоги дітям, які часто хворіють, полягає у проведенні профілактичних заходів, спрямованих на запобігання захворюванням та зміцнення їх здоров'я, а також на своєчасне та повноцінне лікування захворювань.

Підвищення загальної реактивності організму — важливий і загально визнаний розділ оздоровчих заходів для дітей, які часто і тривало хворіють. Серед методів їх оздоровлення варто відзначити раціональний режим дня, загартування, оптимальне харчування та імунокорекцію. При всьому різноманітті способів оздоровлення таких дітей необхідний строго індивідуальний підхід до застосування конкретного заходу або лікарського засобу в комплексній імунореабілітаційній програмі з урахуванням віку дитини, частоти та тяжкості перенесених ГРЗ, супутньої патології, стану імунної системи дитини, пори року та епідемічної ситуації в регіоні. У виборі методів фармакологічної імуностимуляції та боротьби з інфекцією необхідно бути дуже обережними та ретельно оцінювати кожен крок. Більшість препаратів мають неспецифічну імунотропну дію, підсилюють активність як імуностимулюючих, так і імуносупресивних механізмів, що може викликати несприятливий ефект. Якщо ухвалюється рішення про проведення антибіотикотерапії, необхідно враховувати ту обставину, що таке

лікування може призвести до подальшого, вже ятрогенного порушення імунної системи або через пряму імуносупресивну дію цієї терапії, або внаслідок усунення антигенної стимуляції, що захищає організм від реінфекції. Тільки послідовна та комплексна відновна терапія за умови чіткого виконання всіх рекомендацій протягом 2–3 років призведе до помітного зменшення частоти гострих респіраторних захворювань у дітей та збереження їх здоров'я.

Ураховуючи основну роль недостатності та незрілості імунітету в групі дітей, які часто хворіють, для профілактики й лікування в них респіраторних інфекцій особливі надії покладають на імунореабілітаційні заходи, зокрема на сучасну фармакологічну імунокорекцію, яка розглядається як один з основних компонентів патогенетичної терапії рецидивуючих респіраторних інфекцій, а також використовується для профілактики частих ГРЗ. На тлі недостатності імунної системи дія антибіотиків, противірусних, протигрибкових та інших хіміотерапевтичних засобів малоефективна, оскільки ці лікарські препарати тільки пригнічують розмноження збудника захворювання, а кінцеве його виведення з організму є результатом діяльності факторів імунітету. У зв'язку з цим у педіатричній практиці значне місце займають імуномодуючі препарати.

Нині широко застосовуються імуномодулятори різних видів, що діють на клітини моноцитарно-макрофагальної системи, для активізації специфічних і неспецифічних факторів захисту організму. До препаратів, що мають імуномодуючу дію, належать бактеріальні препарати, препарати тимуса, кісткового мозку, синтезовані аналоги природних імуномодуляторів та біологічно активних субстанцій (рекомбінантні інтерферони, індуктори інтерферогенезу).

У будь-якому разі імунокорекцію варто проводити з урахуванням провідної причини схильності до інфекції: у разі ураження Т-лімфоцитарної ланки імунітету використовують препарати тимуса; у разі вродженої імунної толерантності — препарати, що пригнічують активність лейкоцитів-супресорів; у разі алергічних або аутоімунних станів — препарати, що активізують Т-супресори; у разі недостатності фагоцитозу — препарати, що активують фагоцитоз.

Проведення неспецифічної імуностимуляції викликає чимало заперечень серед учених. Урахувати різний ступінь активності клітин, підібрати відповідні дози препаратів для диференційова-

ної терапії — дуже важке завдання, тому що треба мати на увазі як індивідуальну реактивність, так і поліморфність патогенетичних факторів, що реалізують схильність до патологічного стану.

Призначення імуностимулюючої терапії без урахування точок впливу препаратів і патогенетичних основ захворювання може призвести до активізації як супресорів, так і хелперів, цитотоксичних клітин (кілерів) і, врешті-решт, до ще більшого дисбалансу імунної системи. При виборі схеми імунокорегуючої терапії в кожній конкретній клінічній ситуації варто враховувати індивідуальні особливості організму дитини після всебічної оцінки анамнезу, клінічного стану та аналізу імунологічних зрушень.

Бактеріальні імунокоректори

Специфічна активна імунізація проти найбільш поширених збудників гострих респіраторних захворювань вигідно відрізняється від неспецифічної імуностимуляції своєю цілеспрямованістю та ефективністю.

На жаль, у найефективнішого методу профілактики інфекційних захворювань — вакцинації — сьогодні обмежені можливості. Існують вакцини проти пневмококу, гемофільної палички та інших інфекцій, щороку з'являються нові вакцини проти вірусу грипу. Але проти більшості збудників вакцин не існує, не кажучи вже про відсутність полівакцин з антигенами основних збудників респіраторних інфекцій.

Вакцинація проти вірусу грипу згідно з існуючим календарем щеплень має рекомендаційний характер, тому створення типоспецифічного і штамоспецифічного противірусного імунітету не може захищати дітей від інших штамів уже відомого збудника. Антигенний дрейф вірусу грипу потребує щорічної вакцинації проти грипу і створення нових вакцин. При цьому варто також урахувати обмежені економічні можливості населення України щодо придбання вакцин. Перенесені вірусні інфекції, наприклад респіраторно-синцитіальна інфекція, не залишають стійкого імунітету, тому можлива реінфекція навіть протягом одного епідемічного сезону (С.В. Hall et al., 2001).

Варто відзначити, що перенесені РСВ-bronхіоліт або бронхіт залишають після себе бронхіальну гіперактивність, що сприяє розвитку обструктивних епізодів за подальшої ГРІ (Т.В. Куличенко, 2009).

Не менш важливою є профілактика рецидивуючих бактеріальних інфекцій, зумовлених пневмококом, гемофільною паличкою, що є основною причиною смерті дітей від пневмоній, менінгіту та інших гнійних проявів.

Згідно з календарем щеплень, вакцинація дітей України проти пневмокової інфекції має рекомендаційний характер (вакцинами пневмо-23 та ін.) і здійснюється з 2 років життя дитини. Як показує опитування лікарів-педіатрів і лікарів сімейної практики, практично небагатьом пацієнтам проведена вакцинація проти цієї інфекції. А 13-валентна пневмокова вакцина превенар, яка може бути використана для дітей із 6 місяців до 5 років, ще не введена в календар щеплень.

Не менш важливим є захист дитячого населення від захворювань, зумовлених патогенним стафілококом, клебсіелою, моракселою, стрептококами, зокрема групи А, вакцини проти яких відсутні.

Тому велике значення мають так звані вакциноподібні препарати, дія яких спрямована на створення специфічного імунітету проти конкретного збудника.

У зв'язку з цим останніми роками для лікування й профілактики захворювань у дітей, які часто хворіють, широке застосування отримали імунокоректори бактеріального походження, що викликають формування селективно-імунної відповіді проти конкретних збудників.

Бактеріальні імунопрепарати поділяються на три групи:

- очищені бактеріальні лізати;
- імуностимулюючі мембранні фракції;
- бактеріальні рибосоми в комбінації з мембранними фракціями.

Бактеріальні імуностимулятори відрізняються між собою за вмістом антигенів, способом виробництва та введення, вакцинальним і підтримувальним курсом.

Установлено, що рибосомальні й мембранні фракції мають більш виражену імуностимулюючу дію та вакцинуючий ефект на відміну від бактеріальних лізатів. При лізисі бактерій зникають антигенні фракції, що призводить до слабкої та нестійкої імунної активності з побічними поствакцинальними реакціями (Н. Binz, А. Pegguchem, 1990). Захисні властивості рибосом у 1000 разів перевищують властивості цілісних бактерій (YOUMANS, 1965). Наявність ад'юванта протеогліканів клітинної мембрани *Kl.pneumoniae* у складі рибомунілу збільшує антитільну відповідь у 5 разів.

Суттєві відмінності виявлені між лізатами за способом виробництва. При хімічному лізисі бактерій залишається тільки цитоплазматична частина конкуруючих лізатів і гранулоцити не можуть розпізнати антигени. Після хімічного лізису готовий лізат містить тільки розчинний антиген і не містить корпускулярний антиген.

На відміну від хімічного механічний лізис при виробництві препарату респіброн (ісміжен) не змінює структуру антигенів, повноцінні антигени легко розпізнаються й поглинаються незрілими дендритними клітинами слизової оболонки. Після зв'язування з TLR 9 дендритних клітин вони стимулюють дозрівання дендрит-

Таблиця 2.1. Імуностимулятори мікробного походження

Штами мікро- організмів	Рибосоми + протеоглі- кани	Бактеріальні лізати			
	Рибомуніл	IPC-19	Бронхо- мунал П	Бронхо-вак- сом (діти)	Респіброн (ісміжен)
<i>Dipl.pneumoniae</i> (серотипи пневмокока)	+	+ I, II, III, V, VII, XI	+	+	+ тип 1–3, 5, 8, 47
<i>Str.pyogenes</i>	–	–	+	+	+
<i>Str.pyogenes</i> групи А	+	+	–	+	–
<i>Str.dysgalactiae</i> групи С	–	+	–	+	–
<i>Streptococcus</i> групи G	–	+	–	+	–
<i>Str.viridans</i>	–	+	+	+	+
<i>Str.faecalis</i>	–	+	–	–	–
<i>Staph.aureus</i>	–	+	+	+	+
<i>Gafkya tetragen</i>	–	+	–	–	–
<i>Neisseria cattarrhalis</i>	–	+	–	+	+
<i>Kl.pneumoniae</i>	+	–	+	+	+
<i>Kl.ozaenae</i>	–	–	+	+	+
<i>H.influenzae</i>	+	+	+	+	+
<i>Moraxella cattarrhalis</i>	–	+	+	–	+

Таблиця 2.2. Спосіб уведення та тривалість профілактичного курсу

Препарат, форма	Спосіб уведення	Курс вакцинації	Підтримувальний курс
Рибомуніл, таблетки	<i>Per os</i> 1 раз на день	3 тижні по 4 дні щотижня	До 5 місяців по 4 дні щомісячно
IPC-19, аерозоль	Упорскування в ніс 2 рази на добу	2–4 тижні	Через 6 місяців
Бронхо-мунал П, капсули	<i>Per os</i> 1 раз на день	3 місяці по 10 днів щомісячно	–
Бронхо-ваксом (діти), капсули	<i>Per os</i> 1 раз на день	3 місяці по 10 днів щомісячно	–
Респіброн (ісміджен), таблетки	Сублінгвально 1 раз на день	3 місяці по 10 днів щомісячно	–

них клітин, які здатні індукувати потужну імунну відповідь (M. Cazzola et al., 2008).

У комплексному препараті IPC-19 лізис мікроорганізмів здійснюється на основі оригінальної біологічної методики, що дає змогу отримати непатогенні антигени зі збереженням специфічних властивостей кожного штаму.

Усі імуномодулятори бактеріального походження містять антигени проти двох найчастіших бактеріальних збудників респіраторних інфекцій — пневмокока й гемофільної палички, які в структурі захворюваності мають значну питому вагу в дітей. Однак серотипи пневмокока в препаратах мають деякі відмінності. Наприклад, комплексний препарат IPC-19 містить I, II, III, V, VIII і XII серотипи пневмокока, тоді як до складу респіброну (ісміджену) входять TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY8/EQ23, TY47/EQ24.

Чи може бути альтернативою вакцинації використання полівалентних бактеріальних препаратів? Це стосується насамперед пневмокока. Якоюсь мірою так. Однак склад вакцин відрізняється порівняно з серотипами, що мають бактеріальні препарати.

Так, 13-валентна пневмококова кон'югована вакцина PCV (превенар) як доповнення до серотипів, що містяться в PCV7 (серотипи 4, 6В, 9В, 14, 18С, 19F і 23F), має в собі серотипи 1, 3, 5, 6А, 7F і 19А, що найчастіше викликають захворювання пневмококової етіології в дітей до 5 років.

Отже, тільки по деяких серотипах пневмокока є схожість вакцин і бактеріальних імуномодуляторів. Але для запобігання рецидивам захворювання, затяжному перебігу на етапі реабілітації

пацієнтів указані вище препарати, що мають вакциноподібну дію, здійснюють ефективний тренінг імунної системи з формуванням імунної пам'яті й місцевого захисту епітелію слизових (Л.В. Караулов, В.Ф. Ликов, 2004).

Найменшу кількість антигенів містить рибомуніл (4); респіброн (ісміжен) — 6, бронхо-мунал і бронхо-ваксом — 8. Найбільша кількість — 19 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів (ІРС-19).

Спосіб уведення в організм дітей імуномодуляторів мікробного походження різний: *per os* (таблетки, капсули) у рибомунілу, бронхо-муналу П, бронхо-ваксому; упорскування в ніс — в ІРС-19, сублінгвально — у респіброну (ісміжену). Курс вакцинації й підтримувальний курс у мікробних імуномодуляторів різний. Найбільш подовжений у рибомунілу. Відсутність підтримувальної імунопрофілактики у бронхо-муналу П, бронхо-ваксому дитячого, респіброну (ісміжену) потребує, очевидно, повторного курсу вакцинації протягом року.

Вибір необхідного імунопрепарату

На сьогодні на фармацевтичному ринку країни існує кілька сучасних імуномодуляторів багатоцільової дії — очищених бактеріолізатів (ІРС-19, бронхо-мунал, бронхо-ваксом, респіброн) і препаратів на основі мікробних рибосом (рибомуніл). Вибір одного з цих препаратів має враховувати спрямованість дії кожного з них. Вектор програми для ІРС-19, бронхо-муналу і рибомунілу різний, і головне питання, що ставить перед собою лікар при призначенні імуномодулятора, має стосуватися того, яка імунна відповідь у певному клінічному випадку краща — системна або місцева. Відповідь на це питання залежить від стану імунітету дитини, тяжкості та поширеності патології, наявності ускладнень та інших факторів.

За сучасними даними, лімфоглоткове кільце є одним з основних органів, що забезпечує організм інформацією про антигенний склад довкілля в постнатальний період життя людини. Дозозалежний характер імунної відповіді верхніх дихальних шляхів із можливою автономною або генералізованою реакцією дає можливість не тільки забезпечувати високий специфічний захист верхніх дихальних шляхів від збудників, але й сформувати специфічну загальну імунну відповідь. Найтісніше взаємодія імунних утворень лімфоглоткового кільця дихальних шляхів із подібними структу-

рами ШКТ (пейєровими бляшками, апендиксом тощо) дає можливість вибирати різні варіанти вакцинотерапії — системну (bronхо-мунал, рибомуніл) або топічну (ІРС-19). Щоб орієнтуватися в особливостях дії різних препаратів, варто розглянути особливості дії цих препаратів докладніше.

Бронхо-мунал П. Ліофілізат бактерій (у капсулах) містить *Str.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staph.aureus*, *Str.viridans*, *Str.pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*.

Комбінований імуномодуючий препарат бактеріального походження бронхо-мунал стимулює як місцеву клітинну та гуморальну імунну відповідь у слизовій оболонці дихальних шляхів, так і системну імунну відповідь. Із шлунково-кишкового тракту антиген-стимульовані APC-клітини потрапляють у пейєрові бляшки, де презентуються антиген-лімфообластам, що з лімфою мігрують у слизові оболонки верхніх дихальних шляхів із трансформацією в плазмодити й синтезом sIgA.

Препарат стимулює активність альвеолярних макрофагів, підвищує кількість та активність Т-лімфоцитів, активує NK-кілери, периферійні моноцити, підвищує концентрацію sIgA на слизових оболонках дихальних шляхів і кишкового тракту, зменшує концентрацію антитіл IgE в крові, підвищує синтез цитокінів (ІЛ-8, TNF- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІФН- γ). Ліофілізат бактерій використовується для профілактики та лікування інфекційних захворювань дихальних шляхів у дітей віком після 6 місяців.

Використання бронхо-муналу для профілактики рецидивів хронічного бронхіту зменшує частоту та тяжкість рецидивів. У дітей із хронічним риносинуситом у разі вживання бронхо-муналу відзначено зменшення частоти рецидивів і тяжкості симптомів, підвищення рівня IgA в крові порівняно з групою плацебо (Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров).

Реабілітація дітей, які часто хворіють, які перенесли пре- і перинатальне ураження головного мозку, з використанням бронхо-муналу П призводить до значного й вірогідного зменшення показників респіраторної захворюваності, нормалізації кількості та функціональної активності В-лімфоцитів, збільшення рівня IgM, IgA, IgG у сироватці крові, поліпшення показників клітинного імунітету (Б.И. Кривущев, Е.И. Юлиш, С.Я. Ярошенко, 2012).

Результати досліджень О.В. Тяжкої, Е.А. Леус свідчать про позитивний клінічний ефект використання бронхо-муналу П для профілактики респіраторних інфекцій у дітей із лімфатичним діа-

тезом (зменшення числа ГРЗ, їх тривалості, менш тяжкий перебіг епізодів хвороби).

У разі інфікування внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, вірус герпесу 1-го та 2-го типів, цитомегаловірус, вірус Епштейна — Барр) у дітей із частими респіраторними захворюваннями виявлена ефективність етіотропної терапії флавозидом, азитроміцином із додатковим призначенням бронхо-муналу П, ліпоферону (зменшення захворювань на ГРІ в 1,35 раза й тривалості респіраторних захворювань у 1,43 раза, кількості ускладнень — у 2,45 раза), зменшення потреби в антибактеріальній терапії (Е.И. Юлиш, С.Я. Ярошенко, 2010).

Виявлена клініко-імунологічна ефективність бронхо-муналу П при імунореабілітації дітей, які повторно та тривало хворіють (І.Л. Височина, 2006). При цьому зменшуються тривалість і кратність респіраторних епізодів, рецидивів бронхіту (у дітей 7–14 років), подовжується період клініко-лабораторної ремісії, зменшуються абсолютна кількість збудників та мікст на слизових оболонках носоглотки й зівя. У дітей дошкільного віку відбулася нормалізація вмісту CD3⁺, CD4⁺, CD19⁺ та імунорегуляторного індексу, а в дітей 7–14 років — умісту IgA.

Варто зазначити необхідність проведення подальших досліджень на рівні доказової медицини (плацебо-контрольованих досліджень) з метою оцінки ефективності лізату.

Одним з ефективних бактеріальних імунomodуляторів є **рибомуніл**, який здійснює захист на рівні місцевого й системного імунітету. Одна таблетка містить: бактеріальних рибосомних фракцій, титрованих до 70 % РНК, — 0,25 мг, у співвідношенні 35 часток рибосом *Klebsiella pneumoniae*, по 30 часток рибосом *Diplococcus pneumoniae* і *Streptococcus pyogenes*, 5 часток рибосом *Haemophilus influenzae* та протеоглікани мембранної частини: *Klebsiella pneumoniae* — 0,375 мг. Препарат має найбільший ступінь очищення й найменшу токсичність. Рибомуніл активує як природжений, так і набутий імунітет. Потрапляючи в кишечник та його лімфоїдну тканину (пейерові бляшки, мезентеріальні лімфатичні вузли, лімфоїдні фолікули), у так звану GALT-систему (лімфоїдна тканина, асоційована зі шлунком та кишечником), ініціює початок імунної відповіді. Протеоглікани *Klebsiella pneumoniae* активують дендритні клітини та макрофаги. При стимуляції дендритної клітини відбувається синтез цитокінів (ІЛ-1, -6, -8, -12, ІФН- α), активація лімфо-

цитів та їх диференціювання у плазмоцити. Активація макрофагів протеогліканами *Klebsiella pneumoniae* також сприяє продукуванню вказаних вище цитокінів, що викликають приплив нейтрофілів (ІЛ-8), трансформації їх у фагоцити й здійсненню захисту від бактерій шляхом фагоцитозу. Другим найважливішим ефектом рибосомальної імунізації є захист від вірусів (ІФН- α , активація NK і лімфоцитів CD8, синтез ІФН- γ).

Рибомуніл збільшує синтез Th1-цитокінів, інгібує цитокіни Th2 (ІЛ-4, -10, -13), що призводить до зменшення синтезу ІgE-антитіл і зменшення розвитку atopічних захворювань (бронхіальна астма, риніт, дерматит). Особливістю рибосомальної імунізації є не тільки активація проліферації В-лімфоцитів (плазмоцитів), стимуляція синтезу специфічних антитіл (ІgA, ІgG, ІgM), але й довгоживучих Т- і В-лімфоцитів.

Використання бактеріальних лізатів або бактеріальних рибосом зумовлює контакт антигенів найбільш значущих збудників ГРЗ із макрофагами, що перебувають у слизових оболонках респіраторного та шлунково-кишкового тракту, з подальшою їх презентацією лімфоцитам MALT-системи (лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками). У результаті цього з'являються комітовані клони В-лімфоцитів, що продукують специфічні антитіла до антигенів збудників, які містяться в бактеріальних імунотропних препаратах. Крім того, міграція комітованих В-лімфоцитів в інші лімфоїдні структури MALT-системи та подальша їх диференціація у плазмоцити призводять до продукції специфічного секреторного ІgA і розвитку ефективного місцевого імунного захисту проти основних збудників гострих респіраторних захворювань.

Бактеріальні імуномодулюючі препарати призначені для стимуляції специфічного захисту організму від патогенного впливу тих мікробів, антигенні субстрати яких входять до складу препарату. Отже, бактеріальні імунотропні препарати мають вакциноподібну дію, що супроводжується індукцією специфічної відповіді як у системі місцевого, так і системного імунітету.

Рибосомальна імунізація призводить до значного збільшення кількості плазматичних клітин у мигдаликах і специфічних плазмоцитів у крові, підвищення секреторного ІgA у бронхіальному секреті, пригнічення адгезії *Streptococcus pneumoniae* до епітелію шоки, підвищення вмісту ІgA слини та сироваткових імуноглобулінів (Renzo Mora et al., 2007).

Було підтверджено вплив мембранної фракції *Klebsiella pneumoniae* на специфічні фактори захисту: поліклональна стимуляція В- та Т-лімфоцитів, активація поліморфноядерних клітин, дендритних клітин та макрофагів через стимуляцію фагоцитозу, продукцію цитокінів, стимуляцію натуральних клітин-кілерів, що індукують синтез інтерферону та інтерферону γ класу 1 (протівірусного). Таким чином, у результаті унікального поєднання ця рибосомальна вакцина має подвійний механізм дії, що дозволяє ефективно використовувати її для профілактики бактеріальних і вірусних інфекцій.

Показаннями до призначення бактеріального імунокоректора рибомунілу дітям є рецидивуючі інфекції лор-органів і дихальних шляхів, лікування та профілактика ГРЗ.

У численних подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях щодо використання рибомунілу в дітей із рецидивуючими лор-інфекціями показана клінічна ефективність препарату: зниження кількості епізодів інфекції, курсів і тривалості вживання антибіотиків, пропущених днів у школі. Рибосомальна терапія є адекватною в лікуванні дітей із рецидивуючим фарингитом (зниження числа гострих епізодів, значна ерадикація В-гемолітичного стрептокока із зівя), пацієнтів із гострим отитом середнього вуха. Показана ефективність препарату в дітей із ГРЗ (зниження частоти ГРЗ, бронхітів), зниження частоти клінічних симптомів бронхіальної астми та бронхоспастичного синдрому в разі рецидивуючих респіраторних інфекцій (зменшення специфічних IgE, поліпшення показників зовнішнього дихання, збільшення кількості IgM, IgA, IgG, фагоцитозу).

Важливим є використання рибомунілу в лікуванні дітей з atopічним дерматитом, які не отримували топічних і системних стероїдів, антигістамінних препаратів. Результати дослідження показали ефективність рибосомального препарату в значному зменшенні загальної суми балів, які оцінюють ураження шкіри, — на 66 % за індексом SCORAD (L. Brunetti et al., 2005).

У результаті дослідження, яке ми провели, виявлений значний терапевтичний ефект рибомунілу в зменшенні більше ніж у 4 рази частоти ГРІ і тенденція до зменшення середньої тривалості їх епізодів (В.В. Бережний, О.М. Охотнікова, О.М. Коломієць, 2007, 2008, 2010). Значне поліпшення спостерігалось у 78,7 % хворих, а 13,3 % із загального числа дітей протягом року зовсім не хворіли на ГРІ. На фоні використання рибомунілу кількість курсів антибі-

отикотерапії за рік у середньому знизилася майже у 5 разів, а число пропущених днів у дитячому колективі зменшилося у 3,5 раза. Суттєво змінився характер перебігу інфекційно-респіраторних епізодів: у 6,7 раза збільшилася кількість дітей із легкою формою хвороби внаслідок значного зменшення (більше ніж у 2 рази) кількості дітей із середньотяжкою формою й менше ніж у 1,5 раза — дітей із тяжким перебігом ГРІ.

Подібні результати отримані J. Bousquet (2009) у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні при вивченні ефективності рибомунілу в дітей віком 1–4 роки, у яких через 6 місяців використання препарату кількість епізодів ГРІ зменшилася на 39 % порівняно з плацебо, а середня кількість курсів антибіотиків — на 60 %. Зменшилася також кількість візитів до лікаря та кількість днів перебування батьків на лікарняному.

Рибомуніл підвищує профілактичну ефективність рекурентних ГРІ в разі сполучення з вакцинацією проти грипу, комбінованої імунізації проти грипу і ГРВІ у дітей із бронхіальною астмою, вакцинацією проти кору (А.Л. Заплатников, 2012). Препарат має добру переносимість. За даними метааналізу 12 плацебо-контрольованих досліджень, частота побічних ефектів на тлі рибомунілу становила 1,6 %, плацебо — 3,2 % (D. Olivieri et al., 2010; J.A. Bellani, 2009).

Бронхо-ваксом (дитячий). Для лікування й профілактики респіраторних інфекцій у дітей використовується бактеріальний імуномодулятор бронхо-ваксом дитячий (аббревіатура OM-85-BV). Склад бактеріальних лізатів препарату: *H.influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* і *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* і *viridans*, *Neisseria catarrhalis* (капсули). Препарат використовується для дітей віком від 6 місяців до 12 років, потім бронхо-ваксом дорослий.

Препарат стимулює неспецифічну імунну відповідь — підвищує активність натуральних кілерів, гранулоцитів, макрофагів і дендритних клітин пейєрових бляшок. Стимулює специфічну імунну систему (клітинна та гуморальна імунні відповіді), підвищує вміст секреторного IgA у бронхоальвеолярному змиві та сироватковий рівень антитіл (IgM, IgG, IgA), активує міграцію T- та B-лімфоцитів у мезентеріальні лімфатичні вузли, до лімфоїдної тканини респіраторного тракту (Mucasa Associated Lymphoig Tissue).

У багатьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях визначено, що бронхо-ваксом значно зменшує (більше ніж на 50 %) кількість і тривалість гострих респі-

раторних інфекцій у схильних до них дітей — майже на 2/3 (74 %) (J.V. Jara-Perez, 2000).

Профілактичне вживання бронхо-ваксому значно зменшує кількість випадків гострих респіраторних інфекцій у дітей та знижує потребу в антибіотикотерапії пацієнтів, які захворіли (Raure, 1991). Вживання препарату по 1 капсулі 10 днів упродовж трьох місяців значно зменшило кількість випадків респіраторних інфекцій у дітей віком від 6 місяців до 19 років — на 30,5 % (плацебо — на 3,5 %) у 1–3-й місяці спостереження, на 49 % (плацебо — на 17 %) — на 4–6-му місяці. Відповідно до цього 23 % дітей, які захворіли, не потребували антибіотикотерапії в перші 3 місяці вживання тестового препарату та 42 % пацієнтів — у наступні 4–6 місяців.

Доведена ефективність бронхо-ваксому в лікуванні хронічного гнійного синуситу в дорослих (Heintz, 1989) із зменшенням середньої кількості випадків загострень майже на 46 %. Швейцарськими авторами (Гомез-Баррето, 1998) у рандомізованому дослідженні показана ефективність бронхо-ваксому у дітей віком від 18 місяців до 9 років для лікування підгострого синуситу (зменшення тривалості лікування та кількість випадків респіраторних інфекцій (на 30 %) у майбутньому через 6 місяців спостереження). Автори виявили також прискорення одужання хворих у разі сумісного використання імуномодулятора та антибіотика.

Респіброн. У країнах Західної Європи респіброн представлений під торговельною маркою ісміджен.

Полівалентний бактеріальний лізат, який отримується за допомогою механічного лізису на відміну від лізатів, синтезованих хімічним шляхом, має у своєму складі 9 розчинних антигенів: золотистого стафілокока, В-гемолітичного стрептокока групи А, зеленавого стрептокока, клебсієли пневмонії, клебсієли озена, гемофільної палички, нейсерії катараліс, мораксели катараліс, диплокока пневмонії. До складу пневмокока входять 6 серотипів: ТУ1/ЕО11, ТУ2/ЕО22, ТУ3/ЕО14, ТУ5/ЕО15, ТУ8/ЕО23, ТУ47/ЕО24.

Сублінгвальний спосіб застосування бактеріального лізату забезпечує безпосередній контакт антигенів з імуноцитами слизової оболонки та стимуляцію неспецифічної й специфічної імунної відповіді.

Під дією механічного полівалентного бактеріального лізату індукується дозрівання дендритної клітини, яка презентує антиген, збільшується кількість недиференційованих В-клітин, ранніх

В-клітин пам'яті та прозапальних цитокінів, натуральних кілерів, CD4⁺-Т-хелперів та CD8⁺-лімфоцитів, стимулюється диференціація прекурсорних В-лімфоцитів у плазматичні клітини, підвищення ІЛ-2, сироваткових ІgА, ІgG, ІgМ та ІgА. Крім цього, збільшується продукція специфічних та опсонізуючих імуноглобулінів, посилюється ефективна опсонізація, що дає змогу посилити ефективну деструкцію бактерій (В. Morandi et al., 2011; F. Braidò et al., 2007, 2011; G. Rossi et al., 2003; E. Villa et al., 2010; G. Lanzilli et al., 2005, 2006).

Показаннями до застосування препарату є гострі, рецидивуючі, хронічні інфекції та захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів.

Ісміжен зменшує кількість і ступінь тяжкості ГРВІ у дітей, які часто та тривало хворіють, знижує кількість загострень хронічного обструктивного захворювання легень на рік та тяжкість перебігу. Препарат застосовується для лікування інфекцій, резистентних до антибіотикотерапії, та ускладнень бактеріальних і вірусних інфекцій.

За результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження виявлено зменшення на 54 % кількості епізодів респіраторних інфекцій на 1 дитину в групі хворих, які отримували респіbron, порівняно з групою плацебо, зменшення пропущених днів у школі та використання антибіотиків (О.Т. Aksic et al., 2005).

Комплексний препарат **ІРС-19** має у своєму складі лізати найбільш поширених бактеріальних збудників інфекцій дихальних шляхів: *Streptococcus pneumoniae* (I, II, III, V, VIII, XII серотипи), *Haemophilus influenzae* типу В, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, різновид *baumannii*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria subflava* як різновид *flava*, *Neisseria subflava* як різновид *perflava*, *Streptococcus pyogenes* групи А, *Streptococcus dysgalactiae* групи С, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* групи G.

Отже, перекривається значний спектр можливих бактеріальних збудників ГРЗ у дітей.

Лізис мікроорганізмів здійснюється на основі оригінальної біологічної методики, що дає можливість отримати непатогенні антигени зі збереженням специфічних властивостей кожного штаму. Завдяки цьому лізати спроможні викликати у слизовій оболонці при інтраназальному введенні захисні імунні реакції, ідентичні реакціям на похідні збудників інфекції, стимуляцію й розмно-

ження імунокомпетентних клітин, підвищення рівня лізоциму та інтерферону в секреті, збільшення кількості локальних антитіл, особливо sIgA, підвищення фагоцитарної активності, що сприяє елімінації збудників інфекції з організму. Після аерозольного розпилення препарат тонким шаром покриває слизову оболонку носа, що збільшує швидкість ефекту, що настає, та його вираженість. Крім того, шлях введення препарату через слизові оболонки вибраний з урахуванням анатомо-фізіологічних та імунологічних особливостей носоглотки. Слизова оболонка цієї ділянки має велику поверхню, надзвичайно інтенсивно постачається кров'ю та пронизана лімфатичними судинами. Завдяки цьому препарат швидко та інтенсивно проникає через слизову оболонку й призводить до синтезу антитіл. Унаслідок цього на слизовій оболонці виникає захисна плівка із sIgA. Препарат також зменшує набряк слизової оболонки, розріджує ексудат та полегшує його відтікання. Перед введенням препарату варто почистити ніс для забезпечення найбільшої аплікації препарату на слизовій оболонці.

Показанням до застосування лізату є профілактика й лікування в дітей із 2 років гострих і хронічних інфекційних захворювань лор-органів і верхніх дихальних шляхів (гострих і хронічних ринітів, рецидивуючих трахеобронхітів, аденоїдитів, фарингітів, ларингітів, тонзилітів), ускладнень грипу та інших респіраторних вірусних інфекцій.

Клінічна ефективність препарату доведена в багатьох дослідженнях. Результати багатоцентрового всеросійського відкритого рандомізованого дослідження за профілактичними програмами серед дітей, які часто хворіють, показали, що вживання препарату ІРС-19 при стаціонарному та амбулаторному лікуванні дітей із гострими процесами лор-органів підвищує якість лікування, подовжує післявакцинальний ефект, зменшує загальну кількість та тривалість захворювань (И.И. Балаболкин и соавт., 2001).

Виправдане використання імуномодулятора для перед- та післяопераційної профілактики та хіміотерапії, а також для профілактики інфекцій у зимовий період, коли ІРС-19 бажано використовувати одночасно з імунізацією протигрипозними вакцинами.

Під час вивчення механізму дії ІРС-19 у дітей, які часто хворіють, було визначено збільшення відносної та абсолютної кількості CD4⁺-клітин у хворих із початковим їх зменшенням (Т.П. Маркова і співавт.). Але суттєвого впливу на показники крові (клітини CD3⁺, CD8⁺, CD19⁺, IPI), підвищення рівня сироваткових IgG-,

IgM-антитіл до стафілокока, стрептокока (гіалуронідаза) у клебсієли не виявлено. Автори вважають, що ІРС-19 є переважно препаратом місцевої дії з підвищенням рівня ІgА у слині.

Огляд результатів російських дослідників щодо вивчення ефективності та безпеки топічного бактеріального лізату ІРС-19 показав, що використання суміші лізатів призводить до зменшення частоти ГРІ та рецидивів хронічних захворювань лор-органів, зокрема в дітей, які часто хворіють. Виражений лікувальний ефект препарату проявляється в зменшенні терміну захворювань, значному зменшенні ускладнень ГРІ, абортивному перебігу захворювань, нормалізації біоценозу ротоглотки (Н.Н. Зверева, О.В. Замшева, 2010).

На нашу думку, не можна розраховувати на подовжений ефект після одноразової імунізації, необхідно рекомендувати її повторне проведення, оскільки це зазвичай робиться для профілактики інфекційних захворювань. Тому препарат ІРС-19 необхідно призначати 2–3 рази на рік.

Аналізуючи основні якості вищенаведених бактеріальних імуномодуляторів, їх використання з урахуванням імунного статусу та самого захворювання, можна зробити вибір на користь того чи іншого імуномодулятора з урахуванням даних доказової медицини, співвідношення ефективності та вартості препарату (економічна ефективність).

На сьогодні ще відсутні дані щодо порівняльної характеристики ефективності бактеріальних лізатів.