

# PROGRAME DE RECUPERARE IMUNOLOGICĂ CU LIZATE BACTERIENE SISTEMICE ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ

## IMMUNOLOGICAL RECOVERY PROGRAMS WITH SYSTEMIC BACTERIAL LYSATES IN PEDIATRIC PRACTICE

**Svetlana Șciuca**, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Clinică Pneumologie  
Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

### Rezumat

Studiile epidemiologice actuale relatează o creștere a frecvenței exacerbărilor declanșate de agenții infecțioși la copiii cu bronșite obstructive recurente și astm bronșic. Există cercetări care demonstrează că reversibilitatea maladiilor atopice severe necesită un control al reactivității antiinfecțioase a copilului. Mai multe studii clinice au confirmat eficacitatea și siguranța lizatelor bacteriene sistemice pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor de diferită origine la copii. Aceste remedii produc beneficii imunologice, reduc frecvența IRA și durata episoadelor de infecții respiratorii, influențează pozitiv severitatea bolii, reduc necesarul în antibiotice.

### Summary

Current epidemiological studies report an increase in the frequency of exacerbations triggered by infectious agents in children with recurrent obstructive bronchitis and bronchial asthma. There is research that demonstrates that the reversibility of severe atopic illness requires control of child's anti-infective responsiveness. Several clinical studies have confirmed the efficacy and safety of systemic bacterial lysates for the prevention and treatment of infections of different origins, in children. These remedies produce immunological benefits, reduce the frequency of IRA and the duration of episodes of respiratory infections, positively influence the severity of the disease, reduce the need for antibiotics.

Infecțiile recurente ale tractului respirator reprezintă o răspândire largă în structura problemelor de sănătate la pacienții pediatrici, determină costuri economice ridicate la nivel mondial. Infecțiile recurente ale tractului respirator implică atât cele cu localizare superioară, cât și cele ale sistemului bronhopulmonar, care sunt declanșate de un spectru larg de factori etiologici. Cauza cea mai primitivă a acestor maladii este, în general, virală, fiind determinată de virusul gripal și paragripal, virusul respirator sicițial, adenovirus, rinovirusuri [1]. Pe de altă parte, pot apărea recurențe de infecții respiratorii prin diferite tipuri de bacterii, inclusiv *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrofomonas maltophilia* și alți germeni. Există dovezi din studiile epidemiologice că bolile respiratorii cauzate de infecțiile menționate sunt, până în prezent, principala cauză a morbidității și mortalității la copii. Potrivit rapoartelor OMS, infecțiile căilor respiratorii inferioare provoacă 19-20% din toate decesele la copiii cu vârsta sub 5 ani, cu valori medii absolute de 1,9 milioane decese la copii (95% CI 1,6-2,2 milioane). Mai multe studii de domeniu au arătat, că astfel de infecții apar mult mai frecvent atunci, când sunt implicați factori predispozanți, cum ar fi expunerea la fumul de tutun [2], poluarea aerului din mediul habitual [3], lipsa de alăptare [4], copiii care frecventează instituții preșcolare [5].

Infecțiile respiratorii recurente la copilul de vârstă mică se realizează în condițiile tulburărilor tranzitorii în mecanismele imunologice de protecție, care sunt corijabile spontan sau prin implicări terapeutice minimale. Receptivitatea excesivă a

copilului la infecții respiratorii este determinată de experiența modestă a interacțiunilor precedente cu virusuri, de epuizarea în perioada sugarului a protecției pasive antiinfecțioase acumulată intrauterin. Suportarea infecțiilor repetate de copilul de vârstă mică și preșcolar este un proces de adaptare a copilului cu mediul ambiant și determină formarea unei protecții specifice antivirale, care ulterior reduce considerabil frecvența episoadelor infecțioase. Incidența înaltă a infecțiilor respiratorii în populația pediatrică este determinată și de imunitatea specifică postinfecțioasă pe termen scurt la unele virusuri respiratori (Rs-virus, virusul paragripal, rinovirusurile, adenovirus), seroconversia înaltă a virusului gripal, diversitatea serotipică a pneumococilor, stafilococilor, *H.influenzae*, *Mycoplasma*.

Cercetările imunologice aduc dovezi care certifică faptul că majoritatea copiilor frecvent bolnavi nu prezintă imunodeficiențe primare, dar statutul imun este expus tulburărilor funcționale și mai puțin influențat de modificări cantitative ale parametrilor imunologici. La acești copii predomină reacțiile imature de tip Th2, caracteristice perioadei neonatale. Memoria imunologică insuficientă la infecțiile virale determinată de predominarea subpopulațională a Th2 condiționează producția insuficientă a  $\gamma$ -interferonului la copilul frecvent bolnav. Răspunsul imatur mediat de Th2 reduce calitatea fenomenelor de formare a memoriei imune la infecții virale și favorizează IRVA recurente, inclusiv cu același virus. E cunoscută insuficiența sintezei induse a  $\gamma$ -interferonului și  $\alpha$ -interferonului la acești copii, iar imunitatea specifică antivirală la acești copii nu este durabilă și o ulterioară infectare cu același agent provoacă alt episod infecțios [1, 5].

La copilul frecvent bolnav sunt prezente tulburări de interacțiune imunologică intercelulară, hiperproducția interleukinelor 2, 4, 6 cu concentrații serice sporite, reducerea cantitativă a celulelor citotoxice active (CD8+), a populației de limfocite T. Aceste disfuncții imunologice, prezente în perioadele asimptomatice, caracterizează o stare de tensionare a potențialului compensator imun al copilului în condițiile unei stimulări antigenice persistente.

Copilul cu infecții respiratorii recurente este marcat de disfuncții fagocitare exprimate prin cantitatea redusă a neutrofilelor și a celulelor de expresie a moleculelor de adezie. Hemotaxisul neutrofilelor se activează prin hiperproducția compensatorie a IL8 serice caracteristice copilului frecvent bolnav.

Copilul frecvent bolnav este un grup, care ulterior poate genera diferite maladii cu caracteristici cronice la copil și adult. Acest prognostic evolutiv impune efectuarea unor măsuri de recuperare a acestor copii orientate spre redresarea mecanismelor de protecție, fenomenelor imunologice, proceselor de receptivitate la bolile cu caracter infecțios, imunopatologic, alergice. Tratamentul patogenetic de recuperare a copilului frecvent bolnav cu lizate bacteriene, imunomodulatoare, este demonstrat ca eficient în managementul acestui grup de copii și poate asigura o redresare a reactivității organismului la diferite influențe exogene, inclusiv infecțioase.

Programul de recuperare imunologică a copilului cu antecedente de infecții recurente respiratorii, *wheezing* recurent, prevede utilizarea remediilor imunomodulatoare, care pot fi administrate în monoterapie, precum și în combinație cu alte medicamente de fortificare a organismului. Aceste măsuri de imunorecuperare pot fi programate la etapele de convalescență a proceselor malade infectioase, în perioadele sezoniere cu riscuri pentru infecții respiratorii (toamna, iarna), în special în zonele ecologic nefavorabile, pentru a fortifica statutul imunoreactiv al copilului. Imunomodulatoarele pot fi indicate în tratamentele complexe concomitent cu antibioticele, remediile antivirale și antiparazitare, în perioadele prevaccinale și postvaccinale pentru o imunizare mai eficientă și sigură a copilului frecvent bolnav. Este important ca administrarea imunomodulatoarelor să fie realizată sub monitoringul imunologic, care este util în cazurile dereglărilor statutului imun, precum și în supravegherea efectelor imunomodulatorii.

Remediile imunomodulatoare de tipul vaccinurilor OM 85 (Bronho-Munal®, Bronho-vaxom®) prezintă lizate bacteriene, care sunt amestecuri de antigene ale peretelui celular bacterian, derivate din diferiți microbi patogeni inactivați (*Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiellaozaenae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*). Efectele de protecție ale lizatele bacteriene se datorează efectelor de modulare a răspunsului celular și umoral în organismul copilului. Cercetările recente sugerează că efectele imunoprotective sunt mediate de stimularea răspunsului celular Th1 [7], inducerea sintezei de imunoglobulină, în special, IgA, prin intermediul limfocitelor B. Paralel cu redresarea răspunsului imun celular lizatele bacteriene stimulează imunitatea înăscută în plămâni, activitatea fagocitară la diferiți agenți patogeni [8]. Un factor important în alegerea Broncho-Munalului ca imunomodulator este cel mai studiat, ce corespunde principiilor bazate pe medicina de dovezi. Eficacitatea OM-85 în stimularea imunității sistemice și de reducere cu 48% a numărului de

recurențe respiratorii superioare, la copii frecvent bolnavi, a fost examinată în mai multe studii clinice randomizate, dublu-orb, și analizată în evaluări sistematice, care au demonstrat eficacitatea și siguranța acestor remedii în curele terapeutice de 3 luni. [9].

Studiile din ultimul deceniu relatează o creștere a frecvenței exacerbărilor declanșate de agenții infecțioși la copiii cu bronșite obstructive recurente și astm bronșic. Terapiile antiastmatice actuale, inclusiv corticosteroizii inhalatori, au eficacitate limitată în prevenirea *wheezing*-ului provocat de infecțiile cu virusuri la copii mici. Astfel, sunt necesare strategii de prevenire pentru copiii cu exacerbări de *wheezing* induse de infecțiile respiratorii. Există studii clinice în care se acumulează dovezi că reversibilitatea bolii atopice severe necesită un control al reactivității antiinfecțioase a copilului. Rezultatele unui studiu randomizat dublu-orb al eficacității lizatele bacteriene la copiii preșcolari cu maladii bronhoobstructive [10] a demonstrat o reducere cu 37,9% a numărului de *wheezing*, comparativ cu placebo ( $p < 0,01$ ), indicând astfel că BronhoMunal este eficient în strategia terapeutică preventivă la copiii care suferă de *wheezing* recurent și astm bronșic atopic și non-atopic. Cercetările imunologice efectuate la copiii cu boli alergice respiratorii [11, 12] au demonstrat rolul activ al subclasei IgG4 în reacția de hipersensibilitate de tip I, care, prin terapia complementară cu lizate bacteriene, este utilă în fenomenele de reducere ale infecțiilor recurente la acești copii.

Până în prezent mai multe studii clinice au confirmat eficacitatea și siguranța BronhoMunal pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor de diferită origine la copii. Lizatele bacteriene sistemice produc beneficii imunologice, reduc frecvența IRA și durata episoadelor de infecții respiratorii, influențează pozitiv severitatea bolii, reduc necesarul în antibiotice. Beneficiile de stimulare antigenică a factorilor de protecție locală (activarea fagocitozei, sintezei lizozimului, interferonului), produse de remediile imunomodulatorii cu acțiune sistemică, facilitează realizarea unei vindecări sigure și rapide în IRA și contribuie la protecția îndelungată de infecții respiratorii (stimularea producerii IgA secretorii de celulele imunocompetente). Majorarea cantitativă a CD8, reducerea CD4 poate fi interpretată ca reacție de substituție a reacțiilor tip Th-2 cu cele mature tip Th-1, iar hipoproducția IL-8 – markerul proceselor cronice, majorează șansele de vindecare calitativă a copilului, care a fost expus programelor de recuperare imunologică cu lizate bacteriene [13, 14, 15].

Administrarea lizatele bacteriene la copiii din grupele de risc, copilul frecvent bolnav, copiii cu sindrom bronhoobstructiv, astmul bronșic indus de exacerbări infecțioase influențează benefic procesele nespecifice și specifice ale statutului imun, activarea fagocitozei și celulelor killer naturale, intensificarea sintezei  $\alpha$ -interferonului, producția anticorpilor specifici. Programele de imunocorecție cu lizate bacteriene ameliorează eficacitatea vaccinurilor planice conform calendarului de imunoprofilaxie a copilului [2-6].

### Concluzie

Programele de imunorecuperare cu utilizarea lizatele bacteriene sunt indicate copiilor cu infecții respiratorii recurente, cu sindrom bronhoobstructiv recurent indus de infecții pneumotrope pentru o redresare eficientă a statutului imun și ameliorarea sănătății respiratorii a copilului frecvent bolnav și prevenirea maladiilor cronice bronhopulmonare.

**Bibliografie**

1. Gans H.A. IL 12, IFN- gamma and T-cell proliferation to measles in immunized infants. *J. Immunol.*, 1999, v.67, N2, p.171-177
2. Коровина Н.А., Заплатникова А.Л., Фисенко Ю.Ю. Оптимизация вакцинации часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2005, т.4, №2, с.92-96
3. Костинов М.П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. М., 2002, 318с.
4. Костинов М.П. Иммунокоррекция поствакцинального процесса. М., 2006, 172с.
5. Таточенко В.К. Вакцинация часто болеющих детей. Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья. М., 2001
6. Часто болеющие дети: современные подходы к лечению и реабилитации М., 2004, 18с.
7. Lopez-Yar A, Abdelnour A, Lomonte B, Porras O. Serum antibody response to polysaccharides in children with recurrent respiratory tract infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:1012-1014.
8. Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H. Immunostimulation with OM-85-BV in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest* 2002;122:2042-2049.
9. Ahrens J, Wiedenbach M. Efficacy of the immunostimulant Broncho-Vaxom. *Schweiz Med Wochenschr* 1984;114:932-934.
10. Kapellerova A, Sulko M, Krovinoва A, Jakubovska M, Michalickova J, Mazarikova O. Immunologic indicators in the treatment of recurrent respiratory diseases using peroral bacterial vaccines. *Cesk Pediatr* 1989;44:454
11. Del-Rio-Navarro BE, Luis Sienra-Monge JJ, Berber A, Torres-Alcántara S, Avila-Castañón L, Gómez-Barreto D. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:7-13.
12. Alcántara S, Avila-Castañón L, Gómez-Barreto D. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergol.Immunopathol (Madr)* 2003;31:7-13.
13. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest* 2001;119:1742-1748.
14. Jara-Perez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2000;22:748-759.
15. Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, Steurer J, Bachmann LM. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *Eur J Pediatr* 2007;166:365-376.