

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

А.А. Алексеева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева, Е.А. Вишнева, Ю.Г. Левина,
Научный центр здоровья детей РАМН

По данным ВОЗ, ежегодно фиксируется более 1 млрд случаев острых респираторных инфекций (ОРИ) среди детского населения мира. Такая широкая распространенность ОРИ связана с большим числом возбудителей и не зависит от возраста и региона проживания маленьких пациентов.

В последние годы наблюдается изменение характера течения респираторных инфекций за счет снижения количества тяжелых форм болезней. В то же время отмечается нарастание числа больных с затяжными, рецидивирующими вариантами течения бронхолегочных процессов (особенно пневмоний и бронхитов). При этом уровень заболеваемости определенной группы детей превышает таковую у их сверстников. Таких детей условно называют детьми с рецидивирующими респираторными инфекциями (РРИ) или часто болеющими детьми (ЧБД). По данным разных авторов, группа ЧБД составляет от 20 до 65% детской популяции, причем чаще всего это дети 3–5 лет жизни [1, 5]. Частота инфекций дыхательных путей у ЧБД превышает 6 раз в год (4–6 эпизодов в год считаются нормой в детском возрасте) или 1 раз в месяц, если это период максимальной заболеваемости (октябрь–март). Повторные респираторные заболевания приводят к нарушению развития и функционирования различных органов и систем: ЖКТ, органов дыхания, вегетативной нерв-

ной системы; способствуют снижению иммунорезистентности и срыву компенсаторно-адаптационных механизмов. В связи с частой заболеваемостью изменяется режим двигательной активности, дети реже находятся на свежем воздухе, что способствует развитию таких заболеваний, как рахит, отставанию в физическом и психомоторном развитии. У ЧБД широко и чаще неоправданно используется большое количество медикаментов, в том числе салицилаты и антибиотики, которые обладают иммуносупрессивным действием. Также важным фактом является нарушение социальной адаптации ЧБД. Высокая заболеваемость приводит к большим экономическим затратам родителей и государства, а также ограничивает подростка в выборе профессии, влияет на репродуктивные возможности [4, 6].

Считается, что часто болеющий ребенок не заражается инфекциями других систем и органов с той частотой, которая регистрируется в случае с респираторными инфекциями. В то же время респираторные инфекции ничем не отличаются по типу, длительности, тяжести

и этиологии от инфекций, которые поражают детей с нормальным уровнем заболеваемости. Некоторые наследуемые факторы, вероятно, могут способствовать РРИ. В частности, более 56% ЧБД имеют хотя бы одного родителя с выявленной в детстве повышенной чувствительностью к инфекциям дыхательных путей. Только у 9% ЧБД ни один из родителей не страдал частыми респираторными инфекциями в детстве.

ЭТИОЛОГИЯ

Факторы, влияющие на развитие повышенной восприимчивости к инфекциям дыхательных путей, различны; в целом их можно разделить на 2 большие группы [6].

1. Причины, связанные с изменением иммунного реагирования организма (неблагоприятные ante- и перинатальные факторы; курение родителей, особенно матерей; предрасположенность к Th-2-типу иммунного ответа).

2. Причины, связанные с большим числом контактов с потенциальными возбудителями, которые в условиях выраженного изменения иммунного реагирования проявляются в виде очередного эпизода ОРИ (начало посещения детских дошкольных учреждений; неоправданно широкие контакты внутри семьи и с окружающими; неоправданное, без соответствующих показаний, назначение антибиотиков и антипиретиков; низкая санитарная культура и дефекты ухода за детьми; неблагоприятные социально-бытовые условия).

Значительное влияние оказывает физиологическая незрелость иммунной системы ребенка, которая может проявляться следующими изменениями: количественный и функциональный дефицит Т-лимфоцитов; изменения синтеза цитокинов; временный дефицит IgG; частичный дефицит IgA; дефицит гранулоцитарного хемотаксиса; дефицит антимикробной активности и др.

Среди этиологических факторов ОРИ у детей ведущую роль играют вирусы, удельный вес которых составляет 65–90% [2].

Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и повышению риска развития осложнений (отит, синусит, трахеобронхит, пневмония) [3].

В литературе немного публикаций по клинко-иммунологическому обследованию ЧБД. Ряд исследователей указывают на нарушение процессов образования интерферонов (ИФН) у данной группы больных. Индивидуальная способность к синтезу ИФН генетически детерминирована, а резистентность к вирусным инфекциям во многом зависит от выработки ИФН еще до инфицирования [7]. У ЧБД способность клеток к синтезу альфа-ИФН снижена (5,7 Ед/мл) в сравнении с редко болеющими детьми (11,3 Ед/мл). У ЧБД менее четко выражены сезонные ритмы синтеза ИФН: он снижен в течение всех сезонов, а у редко болеющих детей синтез ИФН клетками выше осенью и зимой, меньше выражен летом и весной [8].

При изучении факторов местного иммунитета у ЧБД выявлено снижение содержания секреторного IgA в слюне ($15,9 \pm 0,95$ мг%) по сравнению с редко болеющими детьми ($22,9 \pm 1,89$ мг%). Несколько снижены уровень и активность лизоцима в носовом секрете (у ЧБД $22 \pm 0,2$ мкг/мл, у редко болеющих $25 \pm 0,2$ мкг/мл) [3, 4]. Уровень IgA и его фиксация на слизистых оболочках считается наиболее важным фактором, обеспечивающим резистентность к инфекциям. Лизоцим оказывает антибактериальное действие в комплексе с IgA и комплементом. Снижение синтеза IgA и лизоцима указывает на иммунодефицит в системе местного иммунитета у данной категории больных.

У ЧБД имеются нарушения ферментативных систем на уровне клетки. Отмечено снижение активности миелопероксидазы в клетках и повышение активности щелочной фосфатазы. Исследование функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов в НСТ-тесте показывает снижение данного показателя [7, 8].

ТАКТИКА

Проблема лечения и профилактики простудных заболеваний у ЧБД по-прежнему остается в центре внимания педиатров. В арсенал профилактических мер по борьбе с частыми респираторными инфекциями входит классическая и прицельная профилактики. Классическая профилактика – фармакологический подход, который предусматривает прием иммунокорригирующих препаратов пациентом с риском развития рецидивирующих респираторных инфекций в период максимальной опасности (октябрь–март). Прицельная профилактика, наоборот, предусматривает прием иммуномодуляторов в острой фазе заболевания, при необходимости в комбинации с антибиотиками, с целью сокращения продолжительности болезни и компенсации вызванной инфекцией иммуносупрессии. Оба вида профилактики направлены на сокращение частоты респираторных инфекций, причем классическая профилактика, предохраняя от развития инфекции, демонстрирует лучшее соотношение «Цена/качество» [1].

По результатам многочисленных исследований, посвященных проблеме затяжных и рецидивирующих респираторных инфекций у детей, показано, что в основе этих состояний лежат вторичные, приобретенные в ходе инфекционного процесса нарушения иммунного гомеостаза, причем, как правило, транзиторного характера. Именно поэтому в последние годы большое значение в комплексном лечении неблагоприятно протекающих форм заболеваний респираторного тракта, так же как и острых форм вирусных инфекций, придается восстановлению нарушенного иммунного гомеостаза, то есть иммунокоррекции [4, 5]. Это особенно актуально для детей, посещающих организованные учреждения (детский сад, школу, лагерь, санаторий). Общеизвестно, что наиболее эффективным методом защиты от инфекции является специфическая иммунопрофилактика – вакцинация. Поскольку ко всем вирусам и бактериям,

невозможно выработать вакцины, для профилактики ОРИ часто применяют неспецифическую иммунопрофилактику с целью иммунокоррекции, так называемые иммуностимуляторы и иммуномодуляторы – лекарственные средства, обладающие иммунотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту) [7]. К этой группе препаратов относятся интерфероны, индукторы эндогенного интерферона, иммуномодуляторы бактериального происхождения, средства, получаемые из зубной железы крупного рогатого скота, производные эхинацеи пурпурной, заманихи, корня солодки, а также витаминно-микроэлементные комплексы. Важно помнить, что прежде чем выбрать тот или иной препарат, необходимо удостовериться в наличии клинических исследований по данному лекарственному средству среди детского населения и ознакомиться с результатами по его эффективности и безопасности. Например, по данным ВОЗ, иммуностимуляторы, относящиеся к тимическим факторам, такие как естественные (получаемых из зубной железы крупного рогатого скота) и синтетические (тимогены), запрещены к продаже в большинстве стран мира из-за возможного риска развития бычьей губковидной энцефалопатии [8].

Лизаты

Особой популярностью в педиатрии пользуются иммуномодуляторы бактериального происхождения. Это связано с многолетним опытом их клинического использования (с начала XX века). В состав бактериальных иммуномодуляторов входят лиофилизированные экстракты (лизаты) наиболее актуальных возбудителей респираторных инфекций. Эти лекарственные средства при введении в организм способны индуцировать специфический иммунный ответ, хотя для их назначения не требуется предварительное иммунологическое обследование пациента [7, 8]. Бактериальные иммуномодуляторы принято классифицировать на препараты

преимущественно местного и системного действия. Бактериальные лизаты (например такие, как ИРС-19, Бронхо-мунал) инициируют специфический иммунный ответ на бактериальные антигены, присутствующие в препарате. Комбинированный иммунокорректор Рибомунил, сочетающий в себе антигенные носители бактерий (рибосомы) и активные неантигенные компоненты бактериальной оболочки (протеогликаны), вызывает вакцинальный и иммуномодулирующий эффекты [9, 10].

Препараты альфа-интерферона

Данные средства также активно используются в педиатрической практике (Альфаферон, Интерферон человеческий, Локферон). Они содержат смесь различных подтипов природного альфа-интерферона из лейкоцитов крови человека. Обладают противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным эффектами. В основе противовирусного эффекта альфа-интерферона – тропность к циторецепторам неинфицированных вирусом клеток. Взаимодействие альфа-интерферона с рецепторами клеточной мембраны сопровождается стимуляцией специфических ферментов, что препятствует репликации вируса. Эффект иммуномодуляции связан с активизацией клеток-киллеров (NK). Стимуляция NK обуславливает также и антипролиферативный эффект. К препаратам, усиливающим синтез эндогенного интерферона, относятся Циклоферон, Амиксин, Ридостин, Мегосин, Полудан. Среди индукторов интерферона особый интерес представляет Циклоферон – синтетический аналог природного алкалоида, получаемого из *Citrus grandis*. Механизм его действия заключается в стимуляции синтеза альфа-, бета- и гамма-интерферона иммунокомпетентными клетками организма. Под действием Циклоферона отмечено усиление синтеза эндогенного интерферона лейкоцитами, макрофагами, фибробластами и эпителиальными клетками [11–13].

Другие иммуностимуляторы

Группа синтетических иммуностимуляторов неоднородна и представлена производными пиримидинов (Метилурацил, Пентоксил, Диуцифон), производными имидазола (Левамизол, Дибазол), препаратом карбамоилазиридин (Леакадин), производным полиэтиленпиперрозина (Полиоксидоний). Традиционно и наиболее часто для неспецифической иммуностимуляции и анаболических эффектов в педиатрической практике используют производные пиримидинов. Метилурацил, Пентоксил, Диуцифон ускоряют синтез нуклеиновых кислот, белков, способствуют делению клеток, повышают активность нейтрофилов и макрофагов, стимулируют лейкопоз и являются антиоксидантами. Важно, что самостоятельно данные препараты могут быть использованы только для профилактики инфекционного заболевания, тогда как в случае развития заболевания пиримидиновые производные должны назначаться только в сочетании с противоинфекционными средствами. В противном случае произойдет утилизация пиримидинов микробами с возможной активизацией инфекционного процесса. При выборе препаратов предпочтение отдается Метилурацилу и Диуцифону из-за их лучшей переносимости. Производные имидазола также часто используются в педиатрической практике. Профилактическое назначение Дибазола в осенне-зимний период основано на его способности постепенно нарастающего неспецифического иммуностимулирующего эффекта. При длительности приема не менее 3–4 недель стимулируется фагоцитарная активность макрофагов, ускоряется синтез интерферона, повышается бактерицидность кожи и крови. Левамизол применяют для нормализации Т-звена иммунитета. При этом увеличивается количество и повышается активность Т-лимфоцитов, преимущественно Т-супрессоров. Одновременно отмечается возрастание фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, индукция синтеза эндогенного интерферона [13–16].



Восстановление здоровья часто и длительно болеющих детей имеет огромное медицинское и социально-экономическое значение. Среди причин, способствующих частым респираторным вирусным и вирусно-бактериальным заболеваниям у детей, особое место занимают индивидуальные и возрастные особенности иммунитета. В системе оздоровления детей из группы ЧДБ иммунореабилитация является одной из наиболее актуальных проблем. На протяжении ряда лет для получения иммунокорригирующего эффекта традиционно используются фармакологические средства различных групп (пиримидиновые и имидазоловые производные, препараты нуклеиновых кислот, тимические факторы, дрожжевые и бактериальные полисахариды, препараты костномозгового происхождения). Появление в терапевтическом арсенале современных высокоэффективных фармакологических препаратов определяет новые тактические подходы к реабилитации часто и длительно болеющих детей, а также расширяет перспективы иммунокорригирующих мероприятий в целом. При всем многообразии препаратов, оказывающих иммуномодулирующее влияние, необходим строго индивидуальный подход к включению конкретного лекарственного

средства в комплексную иммунореабилитационную программу с учетом возраста ребенка, частоты и тяжести ОРИ, сопутствующей патологии, состояния иммунной системы ребенка, времени года [14, 15].

Накопленный опыт применения иммуномодуляторов у детей позволяет считать целесообразным назначения препаратов как с лечебной целью, так и с целью безопасной иммунокоррекции, позволяющей предотвратить заболеваемость ОРИ, сократить продолжительность болезни, предупредить возможные рецидивы, осложнения, хронизацию болезней, восстановить иммунный гомеостаз организма. 

Список литературы находится в редакции.

Сведения об авторах:

Анна Александровна Алексеева, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН, канд. мед. наук

Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН, профессор, д-р мед. наук

Рукият Магомедовна Торшихова, заведующая отделением восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН, д-р мед. наук

Елена Александровна Вишнева, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН, канд. мед. наук

Юлия Григорьевна Левина, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН, канд. мед. наук