

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ИММУННОГО СТАТУСА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Л.А. Харитонов, д. м. н, проф., О.Е. Исрафилова, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей по-прежнему лидируют по обращаемости к врачу-педиатру.

Наиболее часто болеют организованные дети. Причиной последнего является, с одной стороны, большая скученность детского населения, с другой – персистенция вирусов в организме иммунокомпроментированных лиц. Имеется множество данных о возможности респираторных вирусов длительно сохраняться в клетках *in vitro* и *in vivo*, однако механизмы их персистенции раскрыты не полностью [1, 2].

Первые описания единичных случаев выделения вирусов гриппа у здоровых людей, в том числе и у детей, относятся к 40–60-м годам прошлого века, когда антиген вируса обнаруживался спустя 2–3,5 месяца после перенесенной болезни. В.А. Зуевым была выявлена длительная персистенция (83 дня) генов вируса гриппа А (NP, M и NA) в ликворе, сыворотке и форменных элементах крови у детей с врожденными заболеваниями ЦНС, матери которых перенесли грипп во время беременности. Небезынтересным является факт выявления в лимфоцитах некоторых доноров антигенов вируса гриппа H2N2, считавшегося исчезнувшим из циркуляции с 1968 года. В ходе многолетних исследований было показано, что антигены вирусов А и В, а также их нуклеотидные последовательности могут сохраняться

в лимфоидных клетках периферической крови до 200 дней [12].

Предположение о латентной аденовирусной инфекции возникло еще в 1953 году при обнаружении вирусов в тканях удаленных миндалин. В настоящее время показано, что аденовирусы персистируют в эпителиальных клетках, в лимфоцитах миндалин, лимфоидных клетках кишечника, Т-лимфоцитах сыворотки крови и др. [11].

Персистенция RS-вируса обнаруживается в эпителиальных клетках дыхательных путей у большинства часто болеющих ОРВИ взрослых и детей, а также у больных бронхиальной астмой, обструктивным бронхитом и др.

Считается, что в возможности персистенции респираторных вирусов ключевую роль играет состояние иммунной системы, а в генезе дисбаланса иммунной системы, в свою очередь, велико участие вирусиндуцированных иммунокомпетентных клеток. Персистенция респираторных вирусов в клетках иммунной системы сопровождается снижением активности клеточного звена иммунитета и является основным фактором, определяющим высокую чувствительность организма к вирусам, сопровождающимся поражением дыхательных путей.



Механизмы персистенции вирусов и их влияние на иммунный ответ

Известно, что персистенция вирусов обусловлена способностью последних «уклоняться» от воздействия на них клеток иммунной системы. Механизмы «уклонения» для каждого вируса различны. Так, для ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы) характерна способность:

- блокировать презентацию собственных антигенов;
- снижать экспрессию молекул HLA на поверхности зараженных клеток;
- продуцировать белки, регулирующие экспрессию антиапоптотических генов;
- предотвращать деструкцию инфицированных ими Т-лимфоцитов;
- синтезировать три белка интерферирующих с цитотоксической активностью опухоленекротизирующих факторов Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов и продуктов, блокирующих действие ИФН-альфа;
- индуцировать продукцию главного иммуносупрессивного цитокина ИЛ-10 мононуклеарными клетками периферической крови;
- персистировать в клетках иммунной системы – Т-лимфоцитах.

Для флави-, реовирусов описаны иммунопатологические реакции, обусловленные способностью молекул IgG в составе НК-клеток специфически связываться с клетками через рецепторы для Fc-фрагмента, осуществляя тесный контакт между клеточной поверх-

ностью и вирусной оболочкой, тем самым облегчая проникновение вируса в клетку.

Другим способом снижения репродукции (сокращения экспрессии вирусного генома ниже порога «видимости» Т-лимфоцитами) для RS-вирусов является образование в результате мутаций так называемых дефектных интерферирующих частиц (Ди-частиц). Попадая в клетку, Ди-частицы конкурируют с инфекционными вирусами за факторы репродукции и препятствуют избыточному размножению полноценных вирусов, могут переводить их в латентное состояние с полным прекращением репликации, что сопровождается снижением продукции вирус нейтрализующих антител. Кроме того, RS-вирус синтезирует белки-антагонисты антивирусного эффекта ИФН и в большей степени, чем аденовирусы, индуцирует продукцию ИЛ-10 мононуклеарами периферической крови [11, 13].

Разновидностью дефектных вирусов персистирующей гриппозной инфекции являются температурно-зависимые мутанты (ts-мутанты), которые не реплицируются при нормальной температуре тела, а начинают размножаться при повышенных температурах. Напротив, риновирусы, персистирующие в назальном эпителии, активизируются при дополнительном охлаждении. В отношении вирусов гриппа доказано также образование «ускользающих» мутантов (*escapemutants*) с точечными мутациями по специфическим Т-эпитопам, что нарушает презентацию антигенов в комплексе с молекулами МНС-1 и позволяет избежать распознавания их специфическими цитотоксическими лимфоцитами [8, 9].

Образование мутантных форм вирусов способствует развитию затяжного течения болезни, а в осенне-зимний период играет важную роль в развитии эпидемий.

Повреждение факторов иммунологической защиты и «уклонение» вируса от воздействия защитных механизмов способствуют бессимптомному течению болезни. При этом возможны как полный репродуктивный цикл зрелого вируса с выделением его во внешнюю среду, так и нарушенный на любом этапе цикл репродукции.

Таким образом, дети с наличием персистирующей латентной инфекции являются заразными для окружающих весь период репликации вируса. Под воздействием неблагоприятных факторов может наступить активация персистирующего латентного вируса и переход латентной формы в острую или хроническую.

Исходя из вышеизложенного выясняется, что на фоне подавленной вирусами иммунной реактивности действие лекарственных средств (ЛС) становится малоэффективным.

В связи с этим резко возрос интерес врачей к препаратам, воздействующим на иммунитет. На отечественном рынке представлено большое количество ЛС, влияющих на те или иные звенья иммунного ответа. Практикующему врачу сложно разобраться в этой информации и выбрать нужное ЛС [7]. Немаловажным в этом плане является правильное понимание терминов, используемых в иммунологии: иммунотерапия, иммунокоррекция и др. Под иммунотерапией понимают любое воздействие на систему иммунитета с целью прекращения патологического процесса средствами подавляющими либо стимулирующими иммунитет, среди них выделяют:

- **иммуномодуляторы** – лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы;

- **иммунокорректоры** – средства, обладающие иммуностропностью, которые нормализуют конкретное звено иммунной системы (компоненты или субкомпоненты Т-клеточного иммунитета, В-клеточного иммунитета, фагоцитоза, комплемента). Иными словами, иммунокорректоры – это иммуномодуляторы «точечного» действия;

- **иммуностимуляторы** – средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные препараты, пищевые добавки, адьюванты и другие различные агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы);

- **иммунодепрессанты** – средства, подавляющие иммунный ответ (лекарственные препараты и другие агенты биологической или

химической природы, угнетающие иммунные процессы) [6].

Главной областью применения иммуномодулирующих препаратов являются вторичные (транзиторные) иммунодефициты, которые возникают на фоне латентной персистирующей инфекции у часто болеющих детей. Однако эти изменения не всегда выявляются при исследовании показателей иммунного статуса. Поэтому часто болеющим детям, особенно с наличием хронической носоглоточной инфекции, можно назначать иммуномодулирующие препараты даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявит существенных отклонений в иммунном статусе. Для того чтобы представлять, какому иммуномодулирующему препарату следует отдать предпочтение в каждом конкретном случае, следует напомнить основные принципы антиинфекционной защиты.

По механизму действия Hadden (1993) иммуномодулятор разделит на препараты с преимущественным эффектом на моноциты/макрофаги, В-, Т- и NK-клетки. Различают два механизма иммунного ответа в ответ на инфекционный антиген:

- **центростремительный** механизм развития иммунного ответа (от центра к периферии), когда происходит одновременная активация иммунокомпетентных клеток от макрофага до В-лимфоцитов сопровождающаяся каскадом выработки цитокинов и интерлейкинов, инициирующих развитие как неспецифического, так и специфического иммунитета. Примером такого иммуномодулятора является **Полиоксидоний** [5, 6];

- **центробежный** (от периферии к центру) – в основе которого лежит последовательная активация и дифференцировка Т-клеточного звена, моноцитарно-макрофагальной системы, выработкой ИЛ-2 и ФНО-альфа, обладающих плеiotропным действием на различные компоненты иммунной системы, вызывая в конечном итоге повышение активности В-звена иммунной системы. Такой способностью обладают иммуномодуляторы тимического происхождения (иммунофан) [7, 9].

Некоторые иммуномодуляторы (миелопид) обладают способностью активировать иммунную систему в обоих направлениях. Это ЛС [3] состоит из нескольких миелопептидов (МП). Компонент МП-1 действует преимущественно на Т-клетки, компонент МП-3 – на макрофаги, усиливая у них цитотоксичность, экспрессию HLA-DR-антигенов и способность представлять антигенные пептиды [1].

При этом следует отметить, что избирательность действия иммуномодуляторов носит весьма относительный характер. Вне зависимости от исходной направленности иммуномодулятора в конечном итоге в той или иной степени изменяется функциональная активность всей иммунной системы в целом. Это обусловлено тем, что главными регуляторами иммунитета, опосредующими действие на различные звенья (неспецифические и специфические) иммунной системы, являются цитокины, а они обладают множественными и разнообразными эффектами на иммунную систему [9]. Такие особенности функционирования иммунной системы делают практически невозможным существование иммуномодулятора с абсолютно селективным конечным эффектом на иммунитет. Таким образом, любой препарат, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета, помимо эффекта на этот компонент, будет оказывать и общее неспецифическое воздействие на всю иммунную систему в целом. В связи с этим выбор иммуномодулирующего препарата у часто болеющих детей вызывает особые трудности.

Как выбрать иммуномодулятор для лечения и профилактики вторичных иммунодефицитов у часто болеющих детей (ЧБД)?

Большинство авторов указывают на то, что у ЧБД могут применяться иммуномодуляторы как с центробежным, так с центростремительным механизмом активации иммунного ответа. Для активации противoinфекционного иммунитета наиболее целесообразным является применение иммуномодуляторов, воздействующих на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, то есть вызывающих центро-

стремительную активацию иммунитета, соответствующую естественному ходу развития иммунных реакций. Кроме того, элиминация большинства патогенных микробов из макроорганизма осуществляется в конечном итоге с помощью клеток фагоцитарной системы. Следовательно, препаратом первого выбора при лечении латентных инфекций у детей может быть **Полиоксидоний** [8]. Последний активировывает все факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и НК-клетки, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях. Активация макрофагов ведет к усилению синтеза практически всех цитокинов, вырабатываемых этими клетками. Следствием этого является усиление функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета. В конечном итоге под влиянием **Полиоксидония** в движение приходит вся иммунная система организма [4], и это движение соответствует естественному ходу активации иммунитета, наблюдаемого при развитии любого иммунного ответа.

Уникальной особенностью **Полиоксидония** является то, что при взаимодействии с моноцитами периферической крови человека он активирует синтез ФНО только у людей с исходно низкими или средними уровнями его продукции. У лиц с исходно высокими уровнями препарат не оказывает влияния или несколько понижает продукцию этого цитокина. Такие свойства **Полиоксидония** исключают минимальную возможность гиперактивации иммунной системы под его влиянием, что является важным условием применения любого иммунотропного препарата. Серьезным преимуществом **Полиоксидония** по сравнению с другими препаратами являются его детоксицирующие, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства, что делает его идеальным препаратом для лечения и профилактики хронических инфекционных процессов.

Указанные свойства **Полиоксидония**, обладающего преимущественным эффектом на клетки фагоцитарной системы, опреде-

ляют и тактику его применения для лечения хронических инфекционно-воспалительных процессов у часто болеющих детей (хронический тонзиллит, хронический аденоидит, латентная персистирующая вирусная инфекция и др.). В этих случаях препарат должен назначаться одновременно с антибактериальной и противовирусной терапией, поскольку по антибактериальный препарат или другое ЛС средство понижают функциональную активность микробиоценоза, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма.


Не менее важным в вопросах иммунокоррекции является вопрос о возможности применения иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях. Их назначение не рекомендуется при острых процессах, так как это может утяжелить течение основного заболевания за счет срыва компенсаторных иммунологических реакций. Так, при вирусной инфекции происходит естественная активация Т-киллеров. Дополнительная активация последних иммуномодулятором может вызвать массивное разрушение тканей, инфицированных вирусом, что усугубит явления интоксикации и может привести к летальному исходу. Высокой степенью активации Т-киллеров обладают иммуномодуляторы тимического и бактериального происхождения (Рибомунил, Бронхомунал, Ликопид и др.), являющиеся также мощными индукторами провоспалительных цитокинов. Исключением из этого правила, является **Полиоксидоний**. Клиническая практика показывает эффективность и безопасность его применения и при острых инфекциях. Это, как уже указывалось, связано с его выраженным иммуномодулирующим, детоксицирующим и антиоксидантным эффектами. Следует отметить, что не только данный препарат, но и другие иммуномодуляторы, действующие преимущественно на фагоцитоз, могут применяться в комплексном лечении

острых респираторных вирусных заболеваний, если есть к ним доказательная клиническая база.

Наконец, наиболее важной и перспективной областью применения иммуномодуляторов является профилактика ОРЗ и гриппа у ЧБД. С этой целью обычно назначается комплекс медикаментозных и немедикаментозных лечебных мероприятий, направленных на восстановление функциональной активности иммунной системы ребенка.

Профилактические мероприятия, направленные на коррекцию иммунной системы, в этих случаях должны начинаться задолго до предполагаемой вспышки ОРЗ или эпидемии гриппа.

Для проведения иммунокоррекции в педиатрической практике используются препараты нескольких групп, которые воздействуют на различные звенья иммунного процесса: систему ИФН, реакции, связанные с функцией тимуса, клеточный иммунитет и т. д. Выбор оптимального препарата из большого числа иммуностропных средств, действующих на разные «уровни повреждения» в иммунной системе – фагоцитарный, клеточный, гуморальный, – является сложной задачей. Даже при выраженных клинических признаках иммунологической недостаточности не всегда удается выявить отклонения в лабораторных показателях функции иммунной системы. Комплексная программа иммунокоррекции должна подбираться для каждого ребенка индивидуально с учетом возраста пациента, частоты и тяжести перенесенных ОРЗ, сопутствующей патологии и состояния иммунной системы.

Только последовательная реабилитация ЧБД может привести к улучшению состояния здоровья и сокращению частоты ОРЗ у подрастающего поколения. И поэтому разработка методов оздоровления населения с помощью иммуномодулирующей терапии является важной медико-социальной задачей современного здравоохранения. 

Список литературы находится в редакции.