Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей

Под ред. М.Г. Романцова

Санкт-Петербург
2006

ISBN 5-94542-182-0

Составители:

М.Г. Романцов, профессор Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова;
В.В. Ботвиньева, профессор ГНЦ здоровья детей – НИИ педиатрии РАМН;
О.Г. Шульдякова, аспирант кафедры инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета.

Рецензент:

доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки С.С. Григорян.

Представлен обзорный материал по группе детей, относящихся к категории часто и длительно болеющих. Охарактеризована клиническая характеристика группы, состояние иммунной системы. Подробно представлены материалы по рациональной фармакотерапии этой категории детей.

Оглавление

Вступление 4

Клиническая характеристика часто болеющих детей 6

Патогенез респираторных инфекций 17

Нарушения в функционировании иммунной системы у часто болеющих детей 23

Принципы фармакотерапии часто болеющих детей 32

Вместо заключения 68

Литература 70

Вступление

Термин «часто болеющие дети» появился в отечественной медицинской литературе в первой половине 80-х годов прошлого века, обозначая группу детей, выделяемую при диспансерном наблюдении, характеризующуюся более высоким, чем у их сверстников, уровнем заболеваемости. Этот термин зарубежные школы не используют, нет его и в МКБ – 10 пересмотра, но отечественная система органи_зации педиатрической службы, одним из достижений которой была реальная профилактическая направленность, сочла целесообразным выделить эту категорию детей. Среди этих детей значительно чаще выявляются хронические заболевания ЛОР-органов и бронхо-легочной системы, чаще встречается и тяжелее протекает бронхиальная астма, выше частота других заболеваний. Эти дети склонны к сосудистым дистониям, заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

Сложность решения проблемы профилактики и лечения ОРЗ связана с большим количеством инфекционных агентов, вызывающих респираторные заболевания, большое значение в этиологии заболевания играют вирусы, однако нужно помнить о возможности повторного инфицирования, включая бактериальные инфекции.[1]

Совершенно очевидно, что ранний и дошкольный детский возраст характеризуется повышенной чувствительностью организма ребенка к респираторной инфекции, являясь онтогенетической особенностью данного возрастного периода.[2]

Следует отметить, что у часто болеющих детей, даже в период клинического благополучия и при отсутствии признаков острого респираторного заболевания, выявляются отчетливые изменения в межклеточном взаимодействии в иммунной системе, повышается содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, 4), а также цитокинов, участвующих в хронизации процессов воспаления (ИЛ-6, 8), что сопровождается снижением клеточной цитотоксичности, дисиммуноглобулинемией, повышением уровня клеток, экспрессирующих рецепторы, индуцирующих апоптоз. Выявлена недостаточность резервных возможностей интерфероногенеза, особенно в плане синтеза гамма-интерферона, осуществляющего мощную противовирусную защиту в организме (несмотря на нормальный уровень интерферона в сыворотке крови), объясняя сохранение вялотекущего воспаления в организме ребенка даже при отсутствии клинических признаков ОРЗ.

Иммунная система ребенка, относящегося к категории часто и длительно болеющих детей, характеризуется крайней напряженностью процессов иммунного реагирования, недостаточностью резервных возможностей, что является резуль-

---

[1] Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Профилактика респираторных инфекций // Русский медицинский журнал. 2004. № 1.

[2] Самсыгына Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. 005. № 1

татом длительного и массивного антигенного воздействия на организм.

Исследование клеточного состава иммунограмм в интерморбидный период у часто болеющих детей, по сравнению с нормой, выявило у 62% из них снижение субпопуляций лимфоцитов с маркерами CD-3,4,8,20, при этом частота выявления изменений мало зависит от возраста. Наиболее часто встречаются (от 23 до 40%) сочетанные изменения в системах Т- и В-звена иммунитета. Показатели интерферонового ответа, отражающие функциональную активность Т-лимфоцитов, характеризуются снижением продукции лейкоцитами интерферона гамма у 40%, а интерферона альфа – у 20; сочетанное снижение альфа-гамма типов интерферона отмечено у 16% детей в интерморбидном периоде. В остром периоде заболевания число пациентов со сниженной продукцией возрастает.[3]

Такое состояние иммунной системы является фактором высокого риска развития осложнений, как местных (бактериальное воспаление на различных уровнях респираторного тракта), так и общих (формирование иммуннокомплексной патологии), что обусловливает выделение группы часто болеющих детей в особую категорию в практике педиатрического здравоохранения. Кроме этого, у детей, особенно раннего возраста, биоценоз верхних дыхательных путей находится в процессе становления, инфекции респираторного тракта, как правило, носят смешанный вирусно-бактериальный характер, в связи с чем им многократно назначают антибактериальные препараты. Немало детей страдает хроническим поражением носоглотки. Выраженные нарушения микробиоценоза носоглотки и дыхательных путей снижают резистентность организма к патогенным возбудителям, поддерживают длительный воспалительный процесс, способствуя нарушению целостности эпителиального барьера, увеличивая антигенное воздействие, способствуя развитию хронической интоксикации.

В связи со сказанным медицинскую помощь часто и длительно болеющим детям необходимо оказывать, исходя из следующих направлений: восстановительное (реабилитационное) лечение, направленное на снижение антигенной нагрузки, санация местных очагов хронической инфекции и повышение резистентности организма ребенка в целом. Указанное направление проводится в период клинического благополучия ребенка. Второе и третье направление включает применение этиопатогенетической (противовирусной и противовоспалительной) и иммунотропной терапии.

Выявляемые у часто болеющих детей нарушения функционирования иммунной системы позволяют использовать адекватную противовирусную и иммуноориентированную терапию в отношении значительного числа больных.

[3] Кузьменко Л.Г. с соавт. Иммунокоррекция тактивином в комплексном лечении часто болеющих детей. М., 2005.

Клиническая характеристика часто болеющих детей

По мнению З.С. Макаровой (2004), часто болеющие дети в детской популяции составляют от 75 до 15% в зависимости от возраста. Наибольшее число часто болеющих детей выявляется в раннем и дошкольном возрасте, составляя от 75 до 50%. В.К. Таточенко (1998) считает, что удельный вес часто болеющих детей составляет от 1/7 до 1/3-1/2 от всего численного состава, а до 75% всех случаев ОРВИ приходится именно на этих детей.

В.В. Бережной (2005) предлагает часто и длительно болеющих детей выделять в отдельную группу диспансерного наблюдения, это дети 2-й группы здоровья с функциональными отклонениями со стороны различных органов и систем. Наиболее достоверными признаками напряженности иммунной системы у этих детей необходимо считать высокую подверженность инфекциям и снижение показателей иммунного статуса, дисбаланс которых указывает на необходимость проведения иммунокоррекции, которую необходимо проводить с учетом ведущей причины предрасположенности к инфекции.

Критерием для включения ребенка в группу часто болеющих детей является инфекционный индекс (ИИ), определяемый как отношение суммы всех случаев ОРЗ в течение года к возрасту ребенка. ИИ составляет в группе детей часто болеющих от 1,1 до 3,5, тогда как в группе редко болеющих детей он колеблется от 0,2 до 0,3. Если наблюдение за ребенком продолжается меньше года, то его отношение к группе часто болеющих детей рассчитывается по индексу резистентности (J), который определяется как количество перенесенных ребенком острых заболеваний к числу месяцев наблюдения. В соответствии с этим часто болеющим можно считать ребенка, если его индекс резистентности составляет 0,33 и более.

В настоящее время выделяют 5 групп, характеризующих категорию часто болеющих детей, достоверно отличающихся друг от друга по многим причинам.

1-я группа

В нее входят дети с преобладающими явлениями аллергии. Наличие аллергической патологии в обеих наследственных линиях значительно. Часто выявляются у родственников заболевания органов пищеварения, патология носоглотки и органов дыхания чаще обнаруживается среди отцов по отцовской линии. У матерей чаще выявляют гестозы 1 и 2-й половины беременности и ОРЗ в периоде беременности.

У детей, относящихся к указанной группе, при рождении выявляют паратрофический габитус, свидетельствующий о склонности их к аллергии. Повторные заболевания у детей связаны с переводом их на искусственное вскармливание и началом посещения детских дошкольных учреждений.

2-я группа

В эту группу относят преимущественно детей с неврологической патологией. Дисбаланс центральных регуляторных механизмов у детей этой группы создает условия для проявления разнообразных органотипических диатезов, на фоне которых развиваются вирусные, бактериальные инфекции, глистно-протозойные инвазии. Болеют с рождения, как правило, детские дошкольные учреждения не посещают. Родители этих детей (особенно матери) чаще нездоровы. Наблюдаются эндокринопатии, патология иммунной системы, центральной нервной системы. Беременность сопровождается угрозой прерывания и/или кровотечениями. Наблюдаются обострения хронических заболеваний, часто возникают ОРВИ и воспалительные заболевания гениталий, стрессы и депрессивный синдром. Во время беременности у матерей этих детей определяется большое количество травмирующих факторов в родах (преждевременные и/или запоздалые роды, слабость родовой деятельности, стремительные роды, роды с кесаревым сечением, тазовое предлежание плода), что приводит к острой травме ЦНС новорожденного.

3-я группа

Ее составляют дети с первичными вегетососудистыми дистониями, обусловленными врожденным и семейным характером. Все матери этих детей и значительная часть отцов, а также родственники страдают различными формами вегетососудистой дистонии. ОРВИ проявляется длительным субфебрилитетом и периодами длительного (до нескольких месяцев) кашля. Характерна высокая частота заболеваний желудочно-кишечного тракта.

4-я группа

В нее входят дети с преимущественным поражением лимфатической системы с рождения, что обусловливает возможность большой частоты различных болезней с выраженной клинической симптоматикой, гипертермией, сменяющейся субфебрилитетом. Аллергозы у этих детей проявляются дерматореспираторным синдромом. Подобная патология выявляется среди отцов детей и родственников по отцовской линии.

Беременность матерей детей этой группы сопровождается угрозой прерывания с маточными кровотечениями во втором триместре беременности. Роды стремительные. Дети рождаются с признаками лимфатизма и внутриутробной инфекцией, за счет длительного воздействия токсических веществ. Дети болеют с рождения, частота повторных заболеваний нарастает при встрече с антигенной нагрузкой (ОРВИ).

5-я группа

Включает детей с преимущественным нарушением обменно-конституционального характера. У детей наблюдаются заболевания инфекционной природы,

чаще бактериальной, и протекают на фоне обменно-конституциональных нарушений с вовлечением в патологический процесс органов мочевыделения. Заболевания приобретают непрерывно рецидивирующий характер течения. Возникающие ОРВИ носят затяжной характер с продолжительностью до 5 недель. Гипертермия с субфебрилитетом. Во всех семьях у родителей выявляются заболевания обменного характера и хроническая патология органов мочевыделения.

Беременность у матерей сопровождается гестозом 1-й половины и обострением хронического пиелонефрита. Роды носят патологический характер. Дети начинают болеть при переводе их на искусственное вскармливание и посещении детских дошкольных учреждений.

По характеру заболеваемости целесообразно выделение «условно» и «истинно» часто болеющих детей. «Условно» часто болеющие дети болеют не более 4-5 раз в год, их индекс резистентности составляет 0,33-0,49.

Для «истинно» часто болеющих детей индекс резистентности выше 0,5 и для этих детей характерны:

- выраженная отягощенность генеалогического анамнеза;
- высокая частота острых заболеваний в течение года (от 6-7 раз, при индексе резистентности 0,5 и выше). Заболевание имеет продолжительное и осложненное течение;
- наличие сопутствующих морфофункциональных отклонений со стороны различных органов и систем;
- быстрое формирование хронических заболеваний и хронических очагов инфекции.

«Истинно» часто болеющие дети представляют собой группу высокого риска по формированию хронических форм патологии.

По клиническим особенностям выделяют три основных «клинических типа» «истинно» часто болеющих детей.

Соматический. Формирование данного типа происходит на фоне перинатальной энцефалопатии, аллергического диатеза. Характеризуется высокой частотой острых заболеваний (до 8 раз и более в течение года, индекс резистентности 0,67 и выше). Заболеваемость протекает с выраженной интоксикацией, высокой температурой, фебрильными судорогами. В периоде реконвалесценции отмечается длительный затяжной кашель. Осложнения проявляются в виде бронхитов, обструктивных бронхитов, пневмоний.

Дети этого типа являются группой риска по хроническим заболеваниям бронхолегочной, аллергической, почечной, гастроэнтерологической и сердечно-сосудистой патологии.

Оториноларингологический. Формирование данного типа происходит на фоне осложнений в раннем онтогенезе ребенка на фоне лимфатического диатеза. Характеризуется меньшей частотой (4-6 раз в год) острых заболеваний. Часто отмечается длительный, затяжной, волнообразный характер заболевания.

Смешанный. К этому клиническому типу относится наиболее тяжелый контингент «истинно» часто болеющих детей. Для них типичен полисистемный полиорганный характер отклонений в состоянии здоровья. Наиболее часто у детей этого клинического типа выявляются неврологические нарушения, являющиеся следствием перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы (минимальная мозговая дисфункция, гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, синдром повышенной возбудимости). Выявляются часто отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы (систолический шум, пролапсы митрального и трикуспидального клапанов и т. д.). Также часты отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, лор-органов и т. д. Обращает на себя внимание высокий уровень поведенческих нарушений (повышенный уровень тревожности, превалирование отрицательных эмоций, неадекватная внутренняя картина заболевания), нарушение сна, аппетита, двигательная расторможенность, а также нервно-психические нарушения преимущественно невротического уровня. Число отклонений возрастает на третьем и седьмом годах жизни, совпадая с кризисами трех и семи лет.

Для «истинно» часто болеющих детей характерно замедление темпов нервно-психического развития. Наблюдается задержка активной речи, сенсорики, конструирования, являющихся основой для формирования логического и наглядно-образного мышления, страдает и мелкая моторика, что проявляется в трудностях с одеванием, застегиванием пуговиц, завязыванием шнурков.

К наиболее характерным клиническим симптомам следует отнести:

- катаральные явления;
- увеличение и сочность регионарных периферических лимфатических узлов;
- значительное снижение мышечного тонуса и тургора тканей;
- изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (приглушенность сердечных тонов, тахибрадикардия, дыхательная аритмия;
- кожные проявления аллергического диатеза;
- вегетососудистые нарушения (бледность, синева под глазами, холодные конечности).

Условно пики нарастания негативной клинической симптоматики соответствуют 8, 64, 128 дням от начала посещения детского дошкольного учреждения. Эти дни необходимо считать критическими в плане возможной манифестации острых заболеваний.

Аутофлора, приобретенная на ранних этапах жизни человека, существенно влияет на его морфологический и физиологический статус. С иммунологических позиций процесс формирования микробиоценозов начинается задолго до рождения ребенка с процесса формирования иммунологической толерантности, т. е. снижения отвечаемости иммунной системы плода на микрофлору организма матери. Иммунологическая толерантность неизбежно приводит к ослаблению барьерной и детоксицирующей функции по отношению к толерогену и, как следствие, к относительному повышению патогенного потенциала для условно-патогенных (слабовирулентных)

агентов, определяя их этиопатогенетическую значимость[4].

Дисбактериоз кишечника является одним из самых частых патологических состояний у детей: он встречается у 70-90% детей в возрасте до года, у 60-70% детей в возрасте от одного до трех лет. Дисбактериоз разной степени тяжести определяется у 93-98% детей с кожными проявлениями пищевой аллергии. Любые заболевания, протекающие с дисбактериозом, начинаясь в раннем возрасте, могут принимать затяжное, хроническое, рецидивирующее течение, избирательно поражая дыхательную, пищеварительную, мочевыделительную и другие системы, приводя к тяжелым последствиям[5].

У детей первых трех лет жизни основными предрасполагающими факторами развития дисбактериоза являются патология анте- и интра- натального периода, преимущественно гнойно-воспалительной природы, антибактериальная терапия и острое инфекционно-воспалительное заболевание, перинатальная энцефалопатия, алиментарнозависимые заболевания. Особенностями микробного пейзажа являются снижение или отсутствие лактобактерий и/или бифидобактерий, повышение кокковой флоры, но чаще всего имеют место ассоциированные нарушения кишечного микробиоценоза.

Одной из причин повторной респираторной заболеваемости принято считать обилие и строгую специфичность респираторных вирусов, незрелость системы терморегуляции, снижение иммунологической реактивности, а также пониженную устойчивость детского организма к меняющимся климатическим факторам.

Как известно, эпидемии гриппа возникают на фоне сезонных подъемов и снижений заболеваемости ОРВИ, вызываемых более чем 150 вирусами (парамиксовирусы, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы, реовирусы и др.). Этот «фон» достаточно высок, ежегодно ОРВИ болеют десятки миллионов человек. Хотя до сих пор высказываются соображения о целесообразности создания вакцин против некоторых из них (аденовирусы, парамиксовирусы), в целом для этой группы вакцинопрофилактика и химиопрофилактика не имеют больших перспектив, так как вряд ли возможна прививка более сотни вакцин и применение десятков химиотерапевтических средств. Здесь нужны новые подходы, одним из которых является активизация естественного иммунитета с помощью индукторов интерферона и иммуномодуляторов. Особое место среди осложнений занимает так называемый синдром послевирусной астении (СПА), который развивается у 65% больных в течение 1 месяца от начала инфекции. СПА отличается пестрой клинической картиной, ведущими симптомами которой являются усталость, эмоциональные нарушения и различные психические расстройства.

Наибольший удельный вес заболеваемости ОРЗ обусловлен аденовирусом

---

[4] Воеводин Д.А. с соавт. Дисбактериоз и иммунопатологический процесс // Журнал микробиол. 2005. №2.

[5] Фазылова А.А. с соавт. Клинико-иммунологическая характеристика детей раннего возраста с дисбактериозом кишечника // Российский педиатрический журнал. 2005. №5.

(22,3 и 19,5%), РС-вирусом (15,8%). Участие вирусов гриппа А и В колеблется от 3,9 до 11,8% случаев, вирус парагриппа 1-го и 3-го типа встречается соответственно у 3,3-6,6% обследованных. Одновременное определение титров антител к двум и более инфекционным агентам отмечается в 43,7 и 52,2%.

На фоне снижения заболеваемости гриппом, характеризующего эпидемиологическую обстановку в последние годы, общий уровень заболеваемости ОРВИ (включая не только грипп, но и другие инфекции) в РФ остается высоким и не имеет выраженной тенденции к снижению. Кроме того, наблюдается рост числа осложнений, при этом наиболее часто страдают дети.

Большинство осложнений, связанных с гриппозной инфекцией, представляют собой респираторные заболевания, хотя инфекция может поражать и многие другие органы и системы, в частности мышцы, головной мозг, сердечно-сосудистую систему. Острый бронхит развивается у 10-30% заболевших, которые, если не считать гриппа, относятся к группе практически здоровых людей, причем величина показателя частоты случаев этого осложнения зависит от конкретного циркулирующего штамма, у 5-38% больных гриппом диагностируется первичная вирусная или вторичная бактериальная пневмония. До 35% детей младшего возраста страдают воспалением среднего уха. Установлена связь между гриппозной инфекцией и острой бронхиальной астмой как у детей, так и у взрослых.

Таблица 1

Вирусы, вызывающие ОРВИ у детей и взрослых

Вирусы	Количество	Являются причиной ОРВИ
Аденовирусы	39	13
Короновирусы	9	3
Герпесвирусы:		
Герпес-симплекс	2	1
Эпштейна-Барр	1	1
Гриппа	3	3
Парагриппа	4	4
Респираторно-синтициальный	1	1
Энтеровирусы	72	19
Риновирусы	>100	>100

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – это группа наиболее распространенных заболеваний, близких по клиническим и эпидемиологическим характеристикам. Этиология ОРВИ чрезвычайно разнообразна: их вызывают более 200 различных представителей 4 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксо-, парамиксо-, короно-, пикорновирусы) и 2 семейств ДНК-содержащих вирусов (адено- и герпесвирусы) (табл. 1). Такая полиэтиологичность ОРВИ создает серьезные трудности для профилактики и терапии этих заболеваний.

Ежегодный анализ заболеваемости гриппом и другими ОРВИ в нашей стране выявил ряд существенных изменений в их этиологической структуре. На протяжении последних лет отмечается тенденция роста заболеваемости ОРВИ, при отсутствии роста заболеваемости собственно гриппом. В результате в настоящее время менее четверти респираторных заболеваний приходится на грипп, а основную часть ОРВИ составляют респираторные вирусные инфекции негриппозной этиологии.

Многие из указанных вирусов вызывают более или менее характерные симптомы, позволяющие с достаточной степенью достоверности определить по клинической картине этиологию инфекционного заболевания, что важно для их последующей рациональной терапии. Так, аденовирусы вызывают обострение хронического тонзиллита; энтеровирусы – герпангину; парагриппозные вирусы – ларингит, а в детском возрасте являются причиной крупа. У маленьких детей бронхит чаще всего обусловлен риновирусной инфекцией, РС-вирусной инфекцией или вирусом парагриппа 3-го типа. Поражение (диффузное) мелких бронхов и легочной паренхимы наблюдается при гриппе, РС-, аденовирусной и некоторых других вирусных инфекциях (на рентгенограмме определяется как усиление легочного рисунка). Очаговые изменения в легких обычно возникают при пневмонии (геморрагическая пневмония) гриппозной и аденовирусной (облитерирующий бронхиолит) этиологии; при этом, как правило, в воспалении участвует и микробная флора (табл. 2, 3).

Основным клиническим синдромом респираторной инфекции является поражение дыхательных путей на фоне лихорадочного состояния.

Проведенное типирование респираторных вирусов у часто болеющих детей с заболеваниями респираторного тракта в 11,9% случаев выявило гриппозную инфекцию типа А, в 3,1% случаев – типа В; вирус парагриппа обнаружен у 48,4%, адено-, РС-вирусы составили соответственно 5,1 и 4,0%. В 2,7 и в 1,2% случаев респираторные заболевания индуцировали микоплазма пневмонии, энтеровирусы. Смешанная вирусная инфекция документирована в 22,8% случаев. РС-вирус, аденовирус, вирус парагриппа – создают основу для развития аллергии (Романцов М.Г., 1992).

Характерной особенностью заболеваний у часто болеющих детей является лишь высокая частота их возникновения и склонность к затяжному и рецидивирующему течению, вплоть до непрерывно-рецидивирующего течения. У определенного числа часто болеющих детей ОРЗ осложняется синуситом, отитом, бронхитом, приступами бронхиальной астмы. Такое осложнение, как пневмония, возникает относительно редко и только у детей первых трех лет жизни.

Таблица 2

Этиология основных клинических синдромов поражения верхних дыхательных путей у детей

Возбудитель и его основные серотипы	Основные синдромы поражения верхних дыхательных путей	Другие синдромы
Грипп:		
серотипы А1, А2, В	Ринофарингит, круп с лихорадкой	Бронхит, пневмония
серотип С		Фебрильное заболевание
Парагрипп:		
серотипы 1, 2	Ринофарингит, круп	Трахеобронхит, пневмония
серотип 3	Ринофарингит, круп	У грудных детей бронхиолит
серотип 4	Ринофарингит	
РС-вирус:		
серотип А, В	Ринофарингит с лихорадкой, у старших детей – афебрильный	Бронхит, пневмония; у старших детей – обострение бронхиальной астмы
Аденовирусы:		
серотипы 1, 2, 5, 6	Ринофарингит, фарингит с налетами или без них	Бронхит, пневмония
серотипы 3, 4, 7, 14	Ринофарингит, фарингоконъюнктивит, лихорадка	Бронхит, бронхиолит, пневмония
серотипы 6, 21	Ринофарингит	Облитерирующий бронхиолит, пневмония
серотипы 31, 40, 41	Гастроэнтерит	
Вирусы ECHO:		
серотипы 4, 8, 11	Ринофарингит у грудных детей	
серотип 9	ECHO-экзантемы	Менингит
Риновирусы:		
серотипы 1-113	Ринофарингит с лихорадкой или без нее	Бронхиолит у грудных детей

Возбудитель и его основные серотипы	Основные синдромы поражения верхних дыхательных путей	Другие синдромы
Вирусы Коксаки А:		
серотипы 2, 4-6, 8, 10	Фарингит, герпангина	Экзантемы, поражения ЦНС
серотип 24	Геморрагический конъюнктивит	Миокардит
серотип 16,21	Герпангина	
серотип 16	Синдром кисть-стопа-рот	Гепатит, лимфаденит
Вирусы Коксаки В:		
серотипы 1-5	Фарингит без налетов	Эпидемическая миалгия, миоперикардит
Короновирусы	Ринофарингит с лихорадкой или без нее, чаще у детей старше 1 года	Редко – поражения нижних дыхательных путей

Важнейшими входными воротами для проникновения патогенных микроорганизмов в организм человека являются верхние дыхательные пути, которые оснащены комплексной эффективной системой защиты, препятствующей колонизации слизистой оболочки микроорганизмами, их размножению, нарушению целостности эпителиального слоя и попаданию патогенов в подлежащие ткани и кровь.

Даже в том случае, если этот защитный механизм эффективно препятствует проникновению возбудителя, все равно остается относительно большая опасность возникновения в области слизистой оболочки ограниченных местных инфекций дыхательных путей. Если проследить путь возбудителя от момента его попадания в организм до возникновения инфекции, можно выделить следующие фазы[6] (см. рис.).

После проникновения возбудителей срабатывают две последовательно включающиеся формы защиты от инфекций: мукоцилиарная защита, иммунная защита.

Слизистая оболочка дыхательных путей покрыта секретом, содержащим вещества, обладающие антибактериальной активностью. Колебания ресничек эпителия лежат в основе процесса мукоцилиарного транспорта, который обеспечивает удаление с поверхности слизистой оболочки секрета, содержащего проникшие в дыхательные пути патогены. В состав секрета входят различные вещества, препятствующие адгезии бактерий и вирусов к клеткам эпителия; этот секрет постоянно транспортируется наружу. В рамках этого процесса выводятся и попавшие в дыхательные пути возбудители.

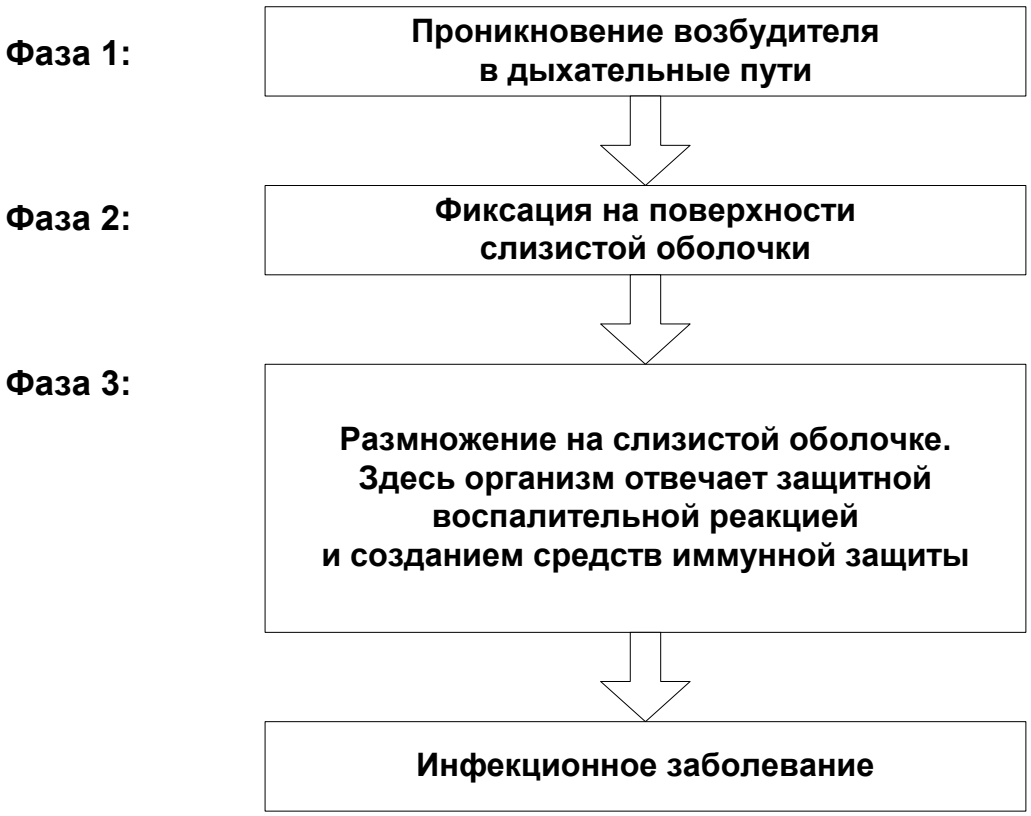
[6] Профилактика и лечение респираторных инфекций: научный обзор. Solvay Pharma, 2000

Таблица 3

Респираторные вирусы и синдромы у детей (Couch R., 1990)

Вирусы	Ринит	Фарингит	Трахео-бронхит	Ларинго-трахеит	Бронхио-лит
РСВ	++	++	+++	+	+++
Парагрипп 3-го типа	++	++	+++	++	++
Парагрипп 2-го типа	++	++	++	+++	++
Парагрипп 1-го типа	+	+	+	++	+
Вирус гриппа А	++	++	+++	++	++
Вирус гриппа В	++	++	++	+	+
Риновирус 100 типов	+++	++	+	+	+
Аденовирус 1, 2, 3, 5	+	++	+	++	+
Коронавирус	++	+	+	+	-
Коксаки А вирус	+	++	+	+	-

После того как возбудителям удается преодолеть мукоцилиарную защиту, закрепиться на поверхности слизистой оболочки и начать размножаться, мобилизуются защитные силы иммунитета (неспецифические и специфические).



Неспецифическая защита срабатывает очень быстро (в течение нескольких часов) и осуществляется главным образом фагоцитирующими нейтрофилами.

Специфическая защита исходит от локально образующихся антител класса IgA, препятствующих фиксации и размножению возбудителей.

Эффективность мукоцилитарной защитной системы может быть снижена в силу внешних и внутренних воздействий. К внешним факторам можно, прежде всего, отнести вредные вещества в воздухе, низкую влажность воздуха, холод, а также патогенные микроорганизмы – бактерии и вирусы; отсутствие же определенных секреторных факторов, обладающих антибактериальной активностью, следует отнести к внутренним воздействиям.

И все же особое значение имеют хронические поражения слизистой оболочки, возникающие в ходе рецидивирующих воспалительных процессов, в области зарубцевавшегося эпителия слизистой оболочки происходит застой секрета, что дает толчок развитию местной инфекции. Секрет с измененной вязкостью хуже транспортируется, повышая опасность инфекции, поэтому хронические заболевания дыхательных путей всегда связаны с высокой предрасположенностью к инфекциям.

Значение системы мукоцилитарной защиты, связанной с защитой от инфекции, проявляется не только в высокой предрасположенности больных, страдающих хроническими заболеваниями дыхательных путей, к инфекциям, но и высокой частоте заболеваний дыхательных путей у здоровых людей в зимний период.

Патогенез респираторных инфекций

Вирусы являются внутриклеточными инфекционными агентами. Весь репликативный цикл вируса осуществляется с использованием метаболических и генетических ресурсов клеток. Поэтому патогенез вирусных инфекций в первую очередь следует рассматривать на молекулярном и клеточном уровнях (Покровский В.И., Киселев О.И., 2002). Вместе с тем инфекционный процесс, вызванный вирусами, развивается в пределах того или иного органа или ткани, так как большинство вирусов обладают достаточно высокой органной или тканевой тропностью. Поэтому характер развития внутритканевых процессов при вирусных инфекциях, с одной стороны, определяется, как правило, цитопатическим действием вируса на клетки данной ткани и органа, а с другой стороны, реакцией внутритканевых и органных систем защиты от вирусной инфекции. Последние нередко носят деструктивный характер и усугубляют течение заболевания и его последствия.

Понимание патогенеза вирусных инфекций представляется исключительно важным для создания рациональных схем лечения, основанных на гармоничном сочетании симптоматического лечения и противовирусной химиотерапии (Чижов Н. П., 1990; Букринская А. Г., 1986,1991).

Стадии репликативного цикла вируса гриппа представлены на рис. 1, такой же репликативный цикл свойствен большинству РНК и ДНК-содержащих вирусов, кроме тех, которые обладают особыми механизмами хронизации процесса, латенции и способностью к интеграции в клеточный геном (например, ВИЧ, гепатит С, вирус папилломы). Ключевыми стадиями репликативного цикла вируса являются проникновение в клетки, декапсидация, активация процессов транскрипции и трансляции, собственно репликация вирусного генома и созревание зрелых вирусных частиц с выходом нового потомства инфекционного вируса.

Проникновение вируса в клетки – одна из ключевых стадий патогенеза инфекционного процесса. Для большинства вирусов степень цитопатического действия вируса прямо зависит от множественности заражения. В естественных условиях инфицирование клеток вирусами не происходит обычно с высокой множественностью. Исключение составляют респираторные вирусы, которые передаются воздушно-капельным путем с высокой инфицирующей дозой. Для проникновения вируса в клетку необходимо: высокое сродство к вирусоспецифическому рецептору; множественность рецепторов, способность к образованию синцития, к образованию гигантских синпластов, состоящих из множества слившихся клеток, в которых вирусный нуклеопротеид без эндоцитоза беспрепятственно переходит от одной зараженной клетки к множеству других через цитоплазму. Такими свойствами из респираторных вирусов обладает респираторно-синцитиальный вирус.

Стадии жизненного цикла вируса гриппа и соответствующие ингибиторы репродукции в известной степени могут быть экстраполированы на многие другие

вирусы, за исключением тех, жизненный цикл которых включает интеграцию в клеточный геном. В процессе репликации вирусов обычно происходит селективная блокада трансляции клеточных мРНК и активация экспрессия клеточных генов, кодирующих провоспалительные цитокины. Многократные раунды репликации вирусного генома приводят к истощению энергетических ресурсов клеток и пула предшественников азотистых оснований. Повышенное содержание провоспалительных цитокинов приводит к развитию воспалительной реакции и локальному генерированию свободных радикалов, оказывающих, в свою очередь, повреждающее действие на клетки и ткани через перекисное окисление липидов клеточных мембран, инактивацию жизненно важных ферментов. Поэтому одним из важнейших факторов патогенности вирусов является их репликативный потенциал: чем активнее происходит репликация, тем сильнее цитопатическое действие вирусов на клетки и пораженную ткань (орган). Значительный вклад в цитопатическое действие вирусов вносит репродукция вирусов в митохондриях, что сопровождается нарушением функций этих органоидов, падением продукции АТФ и индукцией опосредованного митохондриями пути апоптоза (Кондрашова М. Н., 2001).

Впервые возможность репродукции вирусов в митохондриях была доказана выдающимся отечественным вирусологом В.М.Ждановым. Узкий тропизм вирусов в известной степени спасителен для организма, так как инфекционный процесс ограничен одним органом (Букринская А.Г., Жданов В.М., 1991).

Это обстоятельство позволяет проводить рациональную симптоматическую терапию, направленную на защиту данной ткани или органа, и ориентировать противовирусные средства в данный орган, например легкие.

В основе плохой контролируемости гриппа и ОРВИ лежит практическая невозможность охвата всего населения страны (150 млн. человек) эффективным комплексом названных мероприятий. Например, применения вакцинации (грипп) или химиотерапевтических препаратов этиотропного действия явно недостаточно и оно затрагивает лишь 5% населения. Лишь выборочные контингенты (дошкольники, школьники и другие группы риска) получают адекватную медицинскую помощь, что же касается остальных групп населения, то их уделом остается самолечение.

В основе эпидемиологии ОРВИ (особенно гриппа) лежат первые две из этих причин. Причины 3, 4, 5 и 6 ставят под сомнение вакцинопрофилактику, эффективность которой доказана только в отношении гриппа при использовании поливалентных вакцин (табл. 4). Наконец, последующие причины свидетельствуют о необходимости рационального применения всего комплекса существующих препаратов, активирующих естественный иммунитет. Следует особенно подчеркнуть, что максимальный клинический эффект при лечении гриппа и других ОРВИ может быть достигнут при сочетанном и последовательном приеме препаратов, так как только в этом случае происходит подавление репликации вирусов с одновременной коррекцией нарушений систем иммунитета и ИФН.

Большой удельный вес имеют также смешанные вирус-бактериальные и вирус-вирусные инфекции дыхательных путей.

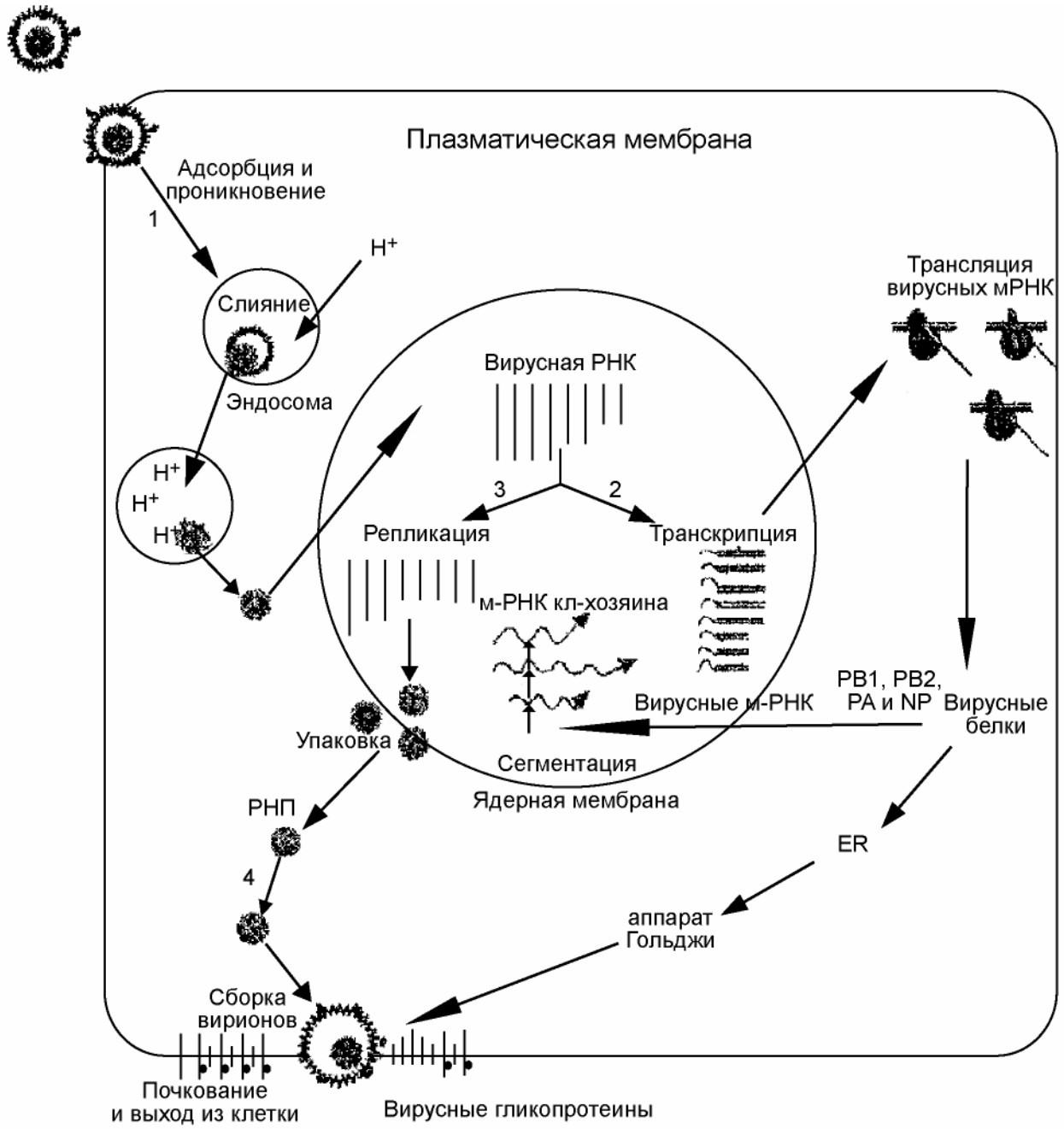


Рис 1. Репликативный цикл вируса гриппа (Покровский В.И., Киселев О.И., 2002)

Представлены 4 основные фазы репликативного цикла вируса гриппа:
1 – адсорбция и проникновение вируса в клетку хозяина;
2 – транскрипция вирусной РНК и трансляция вирусных белков;
3 – репликация вирусной РНК и
4 – самосборка вирионов и последующий выход их из клетки.

Таблица 4

Причины плохой контролируемости гриппа и ОРВИ

Причины	Следствия	Выводы
1. Убиквитарность, скорость распhостранения (особенно для гриппа)	Эпидемии, пандемии	Необходимость проведения всего комплекса профилактических мероприятий
2. Выраженная контагиозность вирусов, высокая чувствительность людей	Массовость поражений	Специальное внимание группам риска (дети, пожилые люди, медицинские работники и др.)
3. Полиоэтиологичность возбудителей	Отсутствие вакцин (за исключением гриппа) против основной массы возбудителей	Основными являются этиотропные химиопрепараты, интерфероны и их индукторы
4. Смешанный характер инфекций	Во время сезонных подъемов заболеваемости выделяют до 3 и более возбудителей, соотношение которых ежегодно меняется	Необходимость комбинированной терапии
5. Постоянный (круглогодичный) высокий фон ОРВИ	Грипп составляет не более 15% заболеваемости, ОРВИ – 15-40%	Необходимость использования препаратов с широким спектром действия (интерфероны и их индукторы, иммуномодуляторы)
6. Высокий уровень изменчивости антигенных свойств вирусов (особенно характерно для гриппа)	Ускользание от иммунного ответа (грипп), снижение эффективности вакцинопрофилактики	То же
7. Быстро развивающаяся резистентность к препаратам	Снижение эффективности терапии	Необходимость контроля чувствительности к препаратам. Смена препаратов. Создание новых препаратов

Причины	Следствия	Выводы
8. Развитие вторичных иммунодефицитов	Одна из основных причин многочисленных осложнений и обострений хронических заболеваний	Необходимость своевременной иммунотерапии
9. Осложнения	Пневмонии, синуситы, отиты, миелонефриты, СПА (20-30% случаев)	Это – основная опасность ОРВИ. Необходимо менять стратегию терапии (антибиотики, патогенетические средства и др.)
10. Узкая специфичность действия большинства анти-ОРВИ препаратов	Малая эффективность терапии при смешанных инфекциях	Необходимость использования препаратов с широким спектром действия (интерфероны и их индукторы, иммуномодуляторы)
11. Нерациональная фармакотерапия	Незначительная эффективность терапии	Необходимость последовательности (обоснованный алгоритм) использования средств, влияющих на разные стадии заболевания
12. Общее (популяционное) снижение иммунной защиты	Повышение чувствительности к инфекциям	Системное использование иммунокорректоров

В целом снижение иммунологической резистентности, глубокое подавление функциональной активности различных звеньев иммунной системы приводит к обострению многих хронических заболеваний, а также к возникновению вторичных бактериальных осложнений, что дает возможность рассматривать ОРВИ как фактор, значительно повышающий заболеваемость в целом, придавая проблеме лечения и профилактики гриппа особую значимость и актуальность.

Современным здравоохранением разработана и ежегодно осуществляется последовательная система мероприятий по борьбе с гриппом и ОРВИ. Постоянно увеличивается арсенал лекарственных средств, используемых при гриппе и ОРВИ, который отличается разнообразием и охватывает практически все возможные

способы влияния на инфекционный процесс. Он включает химиопрепараты этиотропного действия, а также средства для иммунокорригирующей, патогенетической и симптоматической терапии. Сюда же следует отнести и антибиотики широкого спектра действия для профилактики и лечения возможных постгриппозных бактериальных осложнений. Казалось бы, применение совокупности указанных средств может существенно снизить заболеваемость гриппом и другими ОРВИ, так как каждый отдельно используемый подход достоверно снижает заболеваемость этими инфекциями в 2-3 раза. Тем не менее нет оснований быть удовлетворенными результатами их применения, так как все названные средства не способны обеспечить радикальный эффект и ОРВИ продолжают оставаться плохо контролируемыми.

В целом заболеваемость всем комплексом острых респираторных заболеваний из года в год имеет тенденцию к росту. В сложившихся условиях очевидной становится необходимость качественно новых подходов к профилактике и лечению ОРВИ, ибо даже высокоэффективная вакцинация лишь против гриппа не может защитить от других возбудителей ОРВИ. Фактическая невозможность охвата эпидемически значимого процента населения профилактическими прививками делает основными средствами профилактики ОРВИ антивирусные препараты.

Нарушения в функционировании иммунной системы у часто болеющих детей

В основе современных представлений о патогенезе инфекционных заболеваний (Иванова В. В. с соавт., 2005) все более значимое место занимает иммунопатогенез, который рассматривается через призму взаимоотношений факторов микрои макроорганизмов, свойств микроорганизмов, способных не только укрываться от иммунного ответа при помощи антигенной мимикрии, но и модифицировать иммунный ответ человека. Под иммунным ответом в широком смысле понимают всю совокупность защитных реакций иммунной системы организма, направленных на ограничение распространения и элиминацию возбудителя инфекции. Неспецифический компонент ответа обеспечивают факторы естественного иммунитета, а собственно иммунный ответ на антигены возбудителя (адаптивный иммунитет) осуществляют Т- и В-лимфоциты в кооперации со вспомогательными клетками. Как специфический, так и неспецифический компонент включает две основные формы ответа – клеточную и гуморальную. Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2, основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов, поэтому избыточная активация какого-либо из типов Т-хелперных клонов может направить иммунный ответ по одному из альтернативных вариантов, а хроническая несбалансированность их активации приводит к развитию иммунной патологии[7].

Оздоровление детей, часто и длительно болеющих ОРЗ, имеет медицинское и социально-экономическое значение. Снижение заболеваемости ОРЗ среди часто болеющих детей возможно только при систематической и комплексной их иммуно-реабилитации. Появление в арсенале иммунокорректоров, обладающих противо-вирусным эффектом (интерфероны и их индукторы, разрешенные для детской практики), открывает новые перспективы иммунореабилитации (Угнич К.А., с соавт., 2004).

Патогенетической основой частых ОРЗ, по мнению Н.П. Куприной (2004)[8], является изменение иммунологической реактивности организма, свидетельствующее о снижении местного иммунитета на фоне дисбаланса клеточного и гуморального звеньев, что и лежит в основе снижения противоинфекционной резистентности.

[7] Иванова В.В. с соавт. // Педиатрия. 2005. № 4.

[8] Куприна Н.П., с соавт. Актуальные проблемы инфекционной патологии у детей // Материалы конгресса педиатров-инфекционистов. М., 2003.

По мнению И.П. Барановой (2003)[9], ОРЗ является триггером обострения персистирующей вирусной инфекции, способствуя осложнениям у иммунокомпрометированных больных. Среди всех заболевших, как считает Н.П. Мамчик (2004)[10], 50% составляют школьники; сумма респираторных инфекций верхних дыхательных путей колеблется от 89,6 до 93,0% (Щукина И.А., 2004)[11], а экономический ущерб составляет от 310 до 503 млн рублей. На протяжении последних лет отмечается снижение доли детей в возрасте до 6 лет, при постоянном удельном весе школьников от 7 до 14 лет (24-26,5%). Несмотря на большое количество исследований особенностей иммунной системы у часто болеющих детей, отношение к данной проблеме неоднозначное.

И.В. Нестеровой (2005) показано, что у часто болеющих детей младшего и старшего возраста, страдающих вирусно-бактериальной инфекцией, имеют место выраженные полиморфные изменения в виде комбинированных (96,5%) и изолированных (3,5%) дефектов Т-клеточного, гуморального иммунитета, системы нейтрофильных гранулоцитов, а также нарушение способности лейкоцитов к продукции альфа- и гамма-интерферонов. Клинико-иммунологический анализ позволяет утверждать, что выявленные дефекты в иммунной и интерфероновой системе способствуют частой повторяемости эпизодов ОРЗ, возникновению осложнений, обуславливая тяжесть течения заболевания.

Сравнительный клинико-иммунологический анализ позволил выделить значимые и информативные диагностические критерии: низкую способность лейкоцитов к продукции альфа- (менее 16 МЕ/мл) и гамма-интерферона (менее 4 МЕ/мл); нарушение фагоцитоза, его завершенности и резервных возможностей; гипоиммуноглобулинемию класса G (менее 800 мг%) и класса А (менее 70 мг%). Тяжесть заболеваний и неблагоприятный прогноз у часто болеющих детей прямо пропорциональны наличию этих признаков и/или их сочетаний. Кроме этих изменений, установлено, что повторные респираторные заболевания в раннем детском возрасте активируют клоны Т-хелперов 2-го типа (Th2) и угнетают хелперы 1-го типа (Th1) с подавлением супрессорной активности Т-лимфоцитов. Рецидивирование заболеваний способствует гиперпродукции IgE, снижению синтеза гамма-интерферона, развитию гиперреактивности бронхов и сенсибилизации организма к инфекционным аллергенам.

По мнению Н.И. Зрячкина, К.А. Полякова, (2005) иммунная система имеет важное значение в интегрированной деятельности организма, что позволяет считать, что иммунобиологические механизмы защиты являются хорошим биоиндикатором влияния различных факторов на организм ребенка. Изменение резистентности

---

[9] Баранова И.П., Лесина О.Н. Актуальные проблемы инфекционной патологии у детей // Материалы конгресса педиатров-инфекционистов. М., 2003.

[10] Мамчик Н.П., Усачева Л.П. Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней // Материалы Всероссийской научной конференции. Самара., 2004.

[11] Щукина И.А., с соавт. Там же.

организма приводит к частым заболеваниям, а частые заболевания, в свою очередь, способствуют угнетению функционирования иммунной системы.

Л.С. Намазова (2005) предлагает многочисленные факторы, влияющие на частую заболеваемость детей, разделить на 2 группы:

а) связанные с изменением иммунного реагирования организма;

б) связанные с большим числом контактов с потенциальными возбудителями, которые в условиях выраженного изменения иммунного реагирования проявляются в виде очередного эпизода ОРВИ, неоправданно частым назначением антибиотиков, низкой медицинской культурой и дефектами ухода за детьми при неблагоприятных социально-бытовых условиях.

По данным И.А. Мартыновой (НИИДИ), у детей, переносящих ОРЗ, быстрое выздоровление и меньшее число осложнений наблюдается при повышенном содержании активированных Т-лимфоцитов (с высоким уровнем метаболизма, высокой функциональной активностью естественных киллеров) и способности лейкоцитов продуцировать интерферон, а также повышенной концентрации секреторного IgA и высокой активности лизоцима в носовом секрете.

По мнению Н.А. Коровиной (1996), для часто болеющих детей характерны транзиторные, корригируемые отклонения в защитных системах организма, которые не имеют стойких органических нарушений. З.С. Макарова (2005) считает, что нарушения в иммунной системе часто болеющих детей связаны с ее морфофункциональной незрелостью и носят дизонтогенетический характер, обуславливая их полиморфизм. В целом для часто болеющих детей характерен незрелый, инфантильный тип иммунного реагирования, не обеспечивающий оптимальной адаптации ребенка к окружающей среде. Нарушения в иммунной системе носят транзиторный характер, тесно связаны с нарушениями онтогенеза ребенка (дизонтогенезом). При этом частыми являются сдвиги местного иммунитета и в системе интерферона – первого звена защиты от респираторных заболеваний.

Снижение секреторного IgA отмечается у 85% часто болеющих детей, а продукция альфа-интерферона снижена у 70%, гамма-интерферона – у 89% детей. Изменения в Т-системе иммунитета достаточно распространены и выявляются у 62% часто болеющих детей (снижение хелперной активности, CD3, CD4-фенотипов Т-лимфоцитов) (Макарова З. С, 2004).

В исследованиях М.Г. Романцова (1992) изменения в иммунном статусе, проявляющиеся снижением показателей местного иммунитета, выявлены у 73,1%, нарушения в фагоцитарном звене документированы у 75% часто болеющих детей на фоне нарушений в системе клеточного звена иммунитета. Дисбаланс в системе интерферона выявлен у 51-72% часто болеющих детей.

Особенности функциональной активности нейтрофилов продемонстрированы

в исследованиях И.В. Карцевой (2003)[12]. Отмечено снижение спонтанного НСТ-теста, показателей завершенности и эффективности фагоцитоза, не только в период рецидива заболевания, но и в период клинической ремиссии. Охарактеризовано своеобразие гуморального иммунного ответа в виде повышения содержания иммуноглобулинов класса М, Е, циркулирующих иммунных комплексов и активности комплемента.

По мнению Г.А. Самсыгиной (2005), иммунная система часто болеющих детей хотя и не имеет грубых иммунологических дефектов, но характеризуется крайней напряженностью процессов иммунного реагирования, нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей, что является результатом длительного, массивного антигенного воздействия на организм ребенка. Такое состояние иммунной системы является фактором высокого риска развития осложнений, как местных (присоединение бактериальных осложнений), так и общих (формирование иммунной патологии).

Исследованиями Л.С. Намазовой с соавт. (2005) выявлены изменения цитокинового статуса, проявляющиеся повышением концентрации ИЛ4, ИЛ8 и снижением содержания интерферона-гамма. Авторы свидетельствуют, что изменения иммунного реагирования у часто болеющих детей многочисленны, но они указывают на особенности иммунного ответа. Так, полинуклеарные лейкоциты способны к фагоцитозу, но их мобилизация в ответ на воспалительные стимулы снижена в 2-3 раза по сравнению со взрослыми. Низкая способность лейкоцитов к продукции интерферона обнаружена у детей, находящихся на раннем искусственном вскармливании, а также живущих в условиях повышенной радиации, а также у детей, подвергшихся внутриутробному или постнатальному инфицированию. Снижение интерфероиндуцирующей активности происходит в зимние месяцы, определяя сезонные подъемы респираторной заболеваемости, поскольку резистентность к вирусным инфекциям во многом зависит от потенциальной способности к продукции интерферона еще до инфицирования.

В исследованиях А.Л. Заплатникова (2003)[13] показано, что у 82,5% часто болеющих детей (даже в период клинического благополучия) имеют место иммунные дисфункции, характеризующиеся высоким уровнем спонтанной гиперпродукции ИЛ-2,4, на фоне уменьшения количества активированных клеток (CD8+DR+, CD25+, CD71+, CD20+) при повышении числа клеток, экспрессирующих рецепторы индукции апоптоза (CD95+).

Изучение показателей периферической крови позволило нам выявить изменения, характерные для часто болеющих детей с проявлениями аллергии: регистри-

[12] Карцева И.В. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующих респираторных заболеваний у часто болеющих детей раннего возраста: Автореф. дисс... к.м.н. Екатеринбург. 2003.

[13] Заплатников А.Л, Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: Автореф. дисс... д.м.н. М.,2003.

ровалась лимфоцитопения, моноцитопения ($p<0,001$) с умеренно выраженной эозинофилией ($p<0,01$), причем лимфоцитопения носила стойкий характер, отмечена в динамике наблюдения лишь тенденция к увеличению абсолютного количества лимфоцитов. В качестве дополнительного критерия оценки показателей периферической крови нами введен суммарный показатель (соотношение абсолютного количества гранулоцитов к мононуклеарам); выраженное повышение этого показателя документировано у детей с проявлениями аллергии, в сравнении с группой детей, у которых не было атопических указаний в анамнезе и проявлений аллергии в клинике; в динамике наблюдения этот показатель имел тенденцию к снижению, не достигая уровня здоровых детей, а у детей без аллергических проявлений наблюдали его нормализацию.

Анализ клинических симптомов позволил выявить ряд признаков, сохраняющихся и в периоде клинического благополучия. Это явление риноназофарингита, зернистость задней стенки глотки и отечность небных миндалин, кашель. Изменения сохранялись значительно дольше в группе детей с проявлением аллергии в анамнезе и клинике; так, кашель у «детей-атопиков» сохранялся в 2,7 раза чаще, чем у детей, часто болеющих, в 3,5 раза чаще документировано жесткое дыхание с сохранением аускультивных изменений.

Исследования функции внешнего дыхания выявили изменения в функциональных показателях, характеризующих резервные возможности аппарата внешнего дыхания, у 30% детей.

При обследовании детей, часто болеющих повторными респираторными заболеваниями, нами выявлено снижение продукции лейкоцитами альфа-интерферона у 51,0%, а гамма-интерферона — у 71,3% обследованных детей. Сохранение в динамике наблюдения сниженных значений продукции альфа- и гамма-интерферонов у 28,9-32,4% обследуемых подтверждает наличие дефектности системы интерферона у этой категории детей.

Описанные выше иммунологические особенности часто болеющих детей способствуют повышению восприимчивости к новой инфекции и снижают работоспособность ребенка.

Иммунный дисбаланс, приводящий к развитию тяжелых и осложненных форм заболевания, поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника. Так, у детей, переносящих ОРВИ, супрессия синтеза SIgA и выраженные дисбиотические нарушения в кишечнике обусловливают длительную персистенцию условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к усилению выраженности клинических симптомов дисбиоза (Иванова В. В., 2005).

Т.А. Шишкина (2005) указывает на тесную взаимосвязь иммунной перестройки детей с дисбиозом кишечника и респираторной патологией, а по мнению А. А. Баранова (1997), при наличии дисбиоза кишечника у детей чаще регистрируются повторные респираторные заболевания.

В детском возрасте, как считает Ф.Н. Рябчук (1988), дисбактериозы форми-

руются под действием вирусных инфекций (ОРЗ, гриппа), а самые тяжелые формы нарушения микробиоценоза происходят под воздействием активной терапии антибиотиками, химиопрепаратами. Развитию кишечного дисбактериоза способствует и прямое токсическое действие антибиотиков на эпителий и ретикулоэндотелиальную строму слизистой оболочки кишечника.

У часто болеющих детей в 88,1% выявлены нарушения микрофлоры толстой кишки, а у 92% часто болеющих детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта также выявлен дисбиоз, характеризующийся изменениями в системе иммунитета (повышение уровня CD3,8 клеток, снижение IgA (Шишкина Т.А., 2005).

По данным Е.А. Дондурей с соавт. (2004), одновременное поражение респираторного тракта и кишечника у детей остается недостаточно изученным в отношении этиологии, особенностей клинического течения, механизмов патогенеза и принципов лечения. Чаще всего ОРЗ с гастроинтестинальным синдромом регистрируется у детей первого года жизни (33,7%), реже у детей от года до двух – в 30,4%, в возрасте 3-7 лет – в 27,2%, у школьников – в 21,2% случаев. Респираторная вирусная этиология выявлена у 79% пациентов, бактериальная инфекция участвовала в поражении дыхательных путей в 5,4% случаев, всегда сочетаясь с вирусной. Ротавирусная инфекция выявлена в 39,1% случаев, с помощью электронной микроскопии выявлены также норволк, торо, коронавирусы, детекция которых не проводится в обычной клинической практике[14].

Т.В. Починок (2005), изучая механизмы формирования нарушений иммуногенеза у часто болеющих детей, считает, что акушерская патология матери (нефропатия беременных) способствует формированию повышенной склонности детей к повторным ОРЗ, нарушениям иммуногенеза на уровне клетки, формируя у детей вторичное иммунодефицитное состояние.

При включении в группу риска по иммунному дисбалансу часто и длительно болеющих детей следует учитывать не только частоту ОРЗ, но и длительность течения, наличие осложнений, сопутствующей патологии со стороны ЛОР-органов, плохо поддающейся антибактериальной терапии. У детей, часто и длительно болеющих, отмечается удлинение катарального и респираторного синдромов при меньшей продолжительности лихорадки, интоксикации. Иммунный статус часто болеющих детей характеризуется стойкостью нарушений фагоцитарной функции нейтрофилов, дефицитом иммуноглобулина А, разнонаправленной динамикой концентрации циркулирующих иммунных комплексов и С3-компонента комплемента, дисбалансом Т- и В-лимфоцитов, при этом частота атопических проявлений у детей, часто болеющих, со сниженной иммунологической реактивностью высока (Иванова В. В., 1985).

В ходе развития адекватного иммунного ответа необходима достаточная стимуляция синтеза его главного медиатора – интерферона гамма и провоспали-

[14] Дондурей Е.А., Данины Г.В., Осидак Л.В. ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом у детей // Актуальные вирусные инфекции. СПб., 2004.

тельных цитокинов (ФНО и ИЛ-1). С другой стороны, гуморальная форма иммунного ответа состоит в пополнении пула иммуноглобулинов и образовании антител, специфических к антигенам возбудителя. Дефицит этих факторов защиты в острую фазу инфекции является причиной развития осложнений или протяженности инфекционного процесса во времени (Иванова В. В., 2005).

Активное вмешательство в работу иммунной системы, исправление дефектов ее функционирования входит в задачи иммунокоррекции. Препараты, действующие на процессы созревания и миграции фагоцитирующих клеток, на их функциональную активность влияют, прежде всего, на уровень неспецифической противоинфекционной защиты, при этом через влияние на мононуклеарные фагоциты могут быть опосредованы и другие иммуномодулирующие эффекты. Препараты, влияющие на процессы взаимодействия иммунокомпетентных клеток, оказывают разнообразное действие на клеточный и гуморальный иммунитет (Фрейдлин И. С, 2003).

Подводя итог, следует сказать, что по мнению профессора Л. В. Лусса (2005), развитие вторичного иммунодефицитного состояния проявляется снижением иммунного ответа (нарушением защиты организма от внешней и внутренней агрессии, прежде всего, от инфекционных агентов).

Среди факторов риска развития вторичного иммунодефицитного состояния значение имеют:

- экологические факторы; «истощающие» заболевания (цирроз печени, ожоги, анемия, алкоголизм, наркомания);
- ятрогенные заболевания (терапия антибиотиками, цитостатическими средствами, глюкокортикоидами, иммунодепрессантами);
- острый и хронический стресс;
- несбалансированное питание;
- эндокринная патология (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы);
- трансплантация органов и тканей;
- «физиологические» состояния (пожилой и старческий возраст, беременность).

В зависимости от причин и механизмов формирования вторичного иммунодефицита выделяют три формы:

- приобретенную – развивающуюся при поражении иммунной системы (вирус иммунодефицита человека СПИД);
- индуцированную – конкретное воздействие (радиационное, химическое) на иммунную систему;
- спонтанную – возникающую без видимых причин и характеризующуюся наличием клинических признаков вторичной иммунной недостаточности в виде часто рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваний разной локализации и этиологии (бактерии, вирусы, грибы, относящиеся, как правило, к условно-патогенным микроорганизмам); эта форма встречается в клинической практике наиболее часто.

Таким образом, подводя итог вышеизложенному, необходимо отметить, что, по мнению профессора Л.В. Лусса, вторичный иммунодефицит – клиническое понятие, одним из важнейших критериев которого является повышенная инфекционная заболеваемость, хотя его специфические клинические маркеры отсутствуют, но возможны нарушения в разных звеньях иммунной системы: клеточном, гуморальном, фагоцитарном, в системе комплемента. Тактика ведения больных определяется особенностями клинических проявлений иммунодефицита и изменений в иммунограмме. Клинические признаки: частые обострения хронических воспалительных заболеваний разной этиологии; повторные респираторные вирусные инфекции (более 5 раз в год); частые обострения герпетической инфекции; длительный субфебрилитет; лимфаденопатия; отсутствие достаточного клинического эффекта после назначения стандартной терапии по поводу имеющегося у пациента заболевания.

Наиболее характерные лабораторные признаки ВИД – изменения гемограммы, снижение уровня IgA, IgM, в сыворотке крови, уменьшение, общего количества и субпопуляций лимфоцитов, снижение функциональной активности фагоцитов, комплемента, нарушение продукции интерферонов, дисбаланс синтеза цитокинов Th1 и Th2-клетками. Гипердиагностика иммунодефицитного состояния обеспечивается неадекватной терапией основного заболевания, что приводит к отсутствию эффекта от проводимого лечения, и неадекватной терапией сопутствующей патологии. Наличие клинических проявлений вторичного иммунодефицитного состояния является показанием к включению в комплексную терапию заболевания иммунотропных лекарственных препаратов, восстанавливающих нарушенные функции иммунной системы. Врачиммунолог назначает иммуномодулирующую терапию, исходя, как уже указывалось, из клинических особенностей течения заболевания, а при наличии изменений и в иммунном статусе – с учетом как клинических, так и лабораторных признаков.

Основные принципы клинического применения иммуномодуляторов:

1) иммуномодуляторы назначают одновременно с антибактериальными или противовирусными препаратами, при этом по возбудителю наносится «двойной удар» (антибактериальное средство снижает активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность клеток иммунной системы), позволяющий добиться клинического эффекта при заболеваниях, торпидных к проводимой стандартной терапии. Иммуномодуляторы применяют в комплексной терапии рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов, сопровождающих любые заболевания, включая аллергические, для снижения частоты инфекционных осложнений; при онкологических заболеваниях для уменьшения частоты инфекционных осложнений, для стимуляции лейкопоэза, улучшения качества жизни, при проведении химиотерапии и лучевой терапии;

2) иммуномодуляторы можно назначать в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий часто и длительно болеющим лицам, а также перед началом осенне-зимнего сезона для профилактики обострений воспалительных заболеваний, особенно в экологически неблагоприятных регионах; онколо-

гическим больным для улучшения качества жизни; людям, перенесшим тяжелые инфекции при неполном выздоровлении;

3) иммуномодуляторы следует включать в комплексную терапию с первых дней заболевания (вместе с этиотропными противоинфекционными средствами).

В клинической практике отмечается неоднозначное отношение к использованию иммуномодуляторов: от полного отрицания до злоупотребления включением иммунотропных лекарственных средств в комплексную терапию разных заболеваний. Необоснованное назначение иммуномодулирующей терапии не только приводит к ее дискредитации, но и может служить причиной тяжелых осложнений, обусловленных развитием дисфункции иммунной системы, и ухудшения прогноза болезни, в связи с отсутствием базисной, традиционной терапии основного заболевания. Не менее серьезные последствия имеют также недооценка роли иммуномодуляторов и отказ от их включения в комплексную терапию болезней, протекающих на фоне клинических признаков вторичного иммунодефицита. В этих случаях также создаются условия для развития осложнений, «хронизации» заболеваний и резкого снижения качества жизни пациентов. Таким образом, особенностью течения заболеваний на современном этапе является их сочетание (более трети всей патологии) с признаками иммунодефицита, требующее включения в комплексную терапию иммуномодуляторов. Выбор иммуномодулятора определяет врач в зависимости от особенностей клинического течения заболевания, степени его тяжести и стадии, характера иммунограммы.

Принципы фармакотерапии часто болеющих детей

При определении эффективных профилактических и лечебных мероприятий для детей, часто болеющих респираторными заболеваниями, необходим поиск индивидуальных методов оздоровления с учетом этиологических и патогенетических механизмов заболевания, а также факторов внешнего окружения, формирующих предрасположенность организма ребенка к частым респираторным заболеваниям.

Основное внимание, как считает В.В. Бережной, уделяется вопросам эндогенной предрасположенности ребенка, иммунной недостаточности организма. При этом как инфекционные агенты, так и формы заболеваний могут быть различными. Часто болеющие дети страдают от инфекций верхних дыхательных путей (ринит, назофарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, бронхит), бронхопневмоний, а также вируснобактериальных заболеваний ЛОР-органов (отит, синуситы, аденоидит). Наиболее частым возбудителем этих заболеваний являются вирусы, вирусная инфекция часто осложняется бактериальной, что приводит к нарастанию тяжести заболевания и повышению риска развития осложнений, в связи с этим врач имеет дело с инфекцией смешанного генеза.

Этиологию острых респираторных заболеваний, кроме респираторных вирусов, связывают с грамположительными (Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus) и грамотрицательными (Haemophylus influenzae, Klebsiella pneumoniae) бактериями.

В последние годы возрос удельный вес внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, вирусов), а также грамотрицательных бактерий. Связь инфекций прослеживается с перинатального периода и может быть отнесена к персистирующим перинатальным инфекциям (ПИ) – в частности, хламидийная, герпес-вирусная, цитомегаловирусная инфекция и другие (Лозовская Л.Г., 1998; Самсыгина Г. Л., 1997).

В результате многолетних исследований установлена значимость нормальной микрофлоры кишечника для поддержания здоровья человека на оптимальном уровне (Пинегин Б.В., 1984; Бондаренко В.М., 1998, 1999). В структуре хронической заболеваемости у детей второе место занимают заболевания органов пищеварения, установлена тесная связь иммунологической перестройки у детей с дисбиозом кишечника и респираторной патологией. При наличии дисбиоза кишечника чаще регистрируются повторные острые респираторные заболевания (Баранов А.А., 1997). Сравнительное изучение микрофлоры кишечника, состояния иммунного ответа и их взаимосвязь у детей с дисбиозом кишечника различной этиологии является весьма актуальным и может способствовать успешному решению проблемы поиска эффективных методов профилактики и лечения.

Комплексная реабилитация часто болеющих детей на всех этапах оздоровления (семья, организованный коллектив, поликлиника, санаторий) включает

проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение заболеваний и укрепление здоровья детей, а также лечебных воздействий, способствующих коррекции выявленных патологических отклонений.

Оздоровление (реабилитация) часто и длительно болеющих детей требует планомерного и систематического проведения целого комплекса медико-социальных мероприятий.

Реабилитационные (восстановительные) мероприятия, направленные на снижение антигенного воздействия, санацию очагов хронической инфекции, коррекцию дисбиоза (дисбактериоза), повышение резистентности организма ребенка в целом, являясь основой успешного ведения таких детей. К ним относится:

- рациональный режим дня;
- полноценное питание;
- проведение закаливающих мероприятий;
- проведение медикаментозной коррекции: орошение слизистой оболочки носа солевыми растворами (типа акве марис, физиомер, салин и другие);
- использование бактерицидных пастилок (типа стрепсилс, бронхикум, фарингосепт и другие);
- полоскание зева и промывание носовых ходов антисептическими растворами (раствор фурацилина, раствор отвара ромашки, зверобоя и другие).

Физиотерапевтические мероприятия (УФО на миндалины, аэрозольные ингаляции, УВЧ, СВЧ и гелий-неоновое лазерное облучение на регионарные лимфатические узлы, лекарственный электрофорез, ингаляции с морской водой, маслом эвкалипта и другие)[15].

Одним из важных мероприятий комплексного оздоровления детей является организация **рационального режима дня**. Необходимо исключить занятия и игры, приводящие к переутомлению и перевозбуждению ребенка. Целесообразно увеличить продолжительность сна на 1-1,5 часа. При наличии нарушений сна, астено-невротических расстройств показаны спокойные прогулки на свежем воздухе перед сном, а также прием седативных трав (пустырник, валериана, санасан, персен, алталекс и др.). Требует ограничения использование транспорта, компьютерных игр, телевизионных передач.

Рациональное питание – одно из важнейших условий сохранения и поддержания здоровья детей. В питании часто болеющих детей необходимо использовать оптимальное количество белков, жиров, углеводов, минеральных солей и витаминов. Важное значение имеет обязательное включение в ежедневный рацион свежих овощей, фруктов и ягод. При недостаточном потреблении их необходимо проводить витаминопрофилактику с использованием поликомпонентных витаминно-микроэлементных лекарственных средств, содержащих не только витамины, но и железо, цинк, медь, йод и другие микроэлементы.

[15] Физиотерапия при инфекционных заболеваниях у детей и подрстков: Учебно-методическое пособие / Под ред. проф. Н.П. Куприной. Воронеж., 2004.

Витаминный дефицит у часто болеющих детей носит, как правило, характер сочетанного полигиповитаминоза. Наряду с недостатком витамина С, наиболее часто отмечается дефицит витаминов B_1, B_2, B_6, РР, фолиевой кислоты и каротина. Нарушения обмена веществ, дефицит витаминов утяжеляют течение респираторных инфекций у детей, снижают эффективность профилактических и лечебных мероприятий, способствуют хронизации воспалительных процессов. Прием поливитаминных препаратов существенно снижает заболеваемость ОРЗ.

Для проведения профилактической витаминизации целесообразно использовать поливитаминные комплексы, содержащие одновременно и микроэлементы (алфавит, дуовит, центрум и др.) При этом следует учитывать, что для препаратов сложного состава характерны химические и физиологические взаимодействия компонентов, которые могут оказывать существенное влияние на сохранность, усвоение или биологическую активность некоторых составляющих. Так, установлено, что цинк снижает усвоение меди и конкурирует за усвоение с железом и кальцием, кальций и железо снижают, в свою очередь, усвоение марганца, витамин Е плохо совмещается с железом, а витамин С – с витаминами группы В. В то же время отмечен синергизм витамина Е и селена, кальция и витамина К, меди и железа. У детей с частыми респираторными заболеваниями показано использование бета-каротина. При этом может быть рекомендован водорастворимый бета-каротин в комбинации с аскорбиновой кислотой и токоферолом отечественного производства.

Детям с пищевой аллергией рекомендуется диета с исключением продуктов, содержащих причинно-значимые аллергены. Своевременное выявление причинно-значимого аллергена и проведение специфической иммунотерапии позволяет предупредить развитие тяжелых форм аллергии, в свою очередь предрасполагающей к частым респираторным заболеваниям.

Учитывая, что у детей из группы ЧДБ одной из причин, способствующих высокой респираторной заболеваемости, нередко является дисфункция и/или незрелость вегетативной нервной системы с пониженной устойчивостью к изменяющимся климатическим и гелиогеографическим факторам внешней среды, все большую значимость приобретают **методы рационального закаливания и физического воспитания**. Под влиянием закаливающих мероприятий вместе со снижением уровня заболеваемости происходит и нормализация иммунологических показателей. **Контрастное воздушное или водное закаливание** сопровождается повышением устойчивости организма к температурным колебаниям окружающей среды и улучшением иммунобиологической реактивности организма. **Закаливание** по контрастным методикам способствует нормализации ионного гомеостаза и проявляется уменьшением выделения из организма ионизированного кальция, повышением выделения клетками натрия и хлора, что свидетельствует об улучшении вегетативной регуляции. Детям в периоде реконвалесценции – не ранее 5-го дня после перенесенного ОРЗ – контрастные закаливающие процедуры целесообразно применять в условиях щадящего режима с использованием двигательных нагрузок примерно в половинном объеме. Очень важно проводить закаливающие процедуры систематически и соблюдать принцип постепенности увеличения нагрузки. Закали-

вающие процедуры необходимо сочетать с проведением **гимнастики** и **массажа** грудной клетки. Эти процедуры повышают функциональную эффективность дыхательной системы. Массаж проводится 2-4 раза в год, курс составляет 14 дней.

У часто болеющих детей из-за дисфункции вегетативной нервной системы часто наблюдается повышенная потливость. Поэтому оправдана, особенно у детей раннего возраста, частая (2-3 раза в сутки) смена в течение дня белья. Одежду желательно носить хлопчатобумажную. Рекомендуется систематическое проведение так называемой **стопотерапии**, представляющей собой массаж стоп ладонью, подушечками пальцев или пальцами, сложенными в кулак (поглаживание, растирание и снова поглаживание подошв обнаженных стоп).

В оздоровлении часто болеющих детей важное значение имеет систематическое проведение специальных комплексов **лечебной физкультуры**, направленных на обеспечение хорошего дренажа бронхов и повышение тонуса дыхательной мускулатуры (особенно диафрагмы).

В комплексной терапии часто болеющих детей используются **адаптогены и биогенные стимуляторы** – вещества, повышающие общую сопротивляемость организма. К ним относятся продукты растительного или животного происхождения, а также синтетические препараты, созданные на основе природных аналогов и обладающие общестимулирующим эффектом, ускоряющие репаративные и регенеративные процессы в организме.

В качестве адаптогенов могут быть использованы апилак, апилактоза, апиликвирит, политабс, прополис, экстракты элеутерококка, заманихи, лимонника китайского, аралии, корня женьшеня, эхинацеи пурпурной, пантокрин и др.

Следует отметить, что противопоказанием к назначению адаптогенов является повышенная возбудимость, эпилепсия, артериальная гипертония. Их целесообразно применять весной, при выраженных климатических колебаниях, в течение 1-3 недель после перенесенных заболеваний.

Коррекции неспецифических факторов защиты способствуют негормональные анаболические средства. Негормональный анаболик – оротат калия оказывает неспецифическое общестимулирующее действие. Оротовая кислота является одним из предшественников пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот. Стимулируя белковый синтез, оротат калия усиливает метаболические, репаративные и регенеративные процессы в организме. Однако применение оротата калия в высоких дозах на фоне низкобелковой диеты может привести к развитию дистрофических изменений в печени.

Следует особо подчеркнуть, что стероидные анаболические средства (неробол, ретаболил) не должны использоваться для общестимулирующего эффекта у часто болеющих детей из-за высокого риска развития серьезных побочных эффектов.

По мнению В.В. Ивановой (2004), одной из приоритетных проблем инфекционной патологии детского возраста является проблема лечения. Несмотря на появление новых медикаментов, расширение лекарственного арсенала, много-

кратное увеличение дозировок и комбинаций препаратов, адекватного прогресса в результатах лечения не отмечено, в то же время увеличилось число случаев лекарственной непереносимости, устойчивости и осложнений терапии. В связи с этим важной проблемой является постоянное совершенствование существующих методов лечения и разработка новых терапевтических подходов. У детей жизненно важной является разработка новых технологий этиотропной терапии на основе совершенствования антимикробного и противовирусного лечения[16].

В связи с этим к противовирусным препаратам предъявляются определенные требования:

- широкий спектр противовирусной активности;
- низкая токсичность;
- проникновение в мозговую ткань;
- отсутствие отрицательного влияния на иммунитет;
- способность препарата подавлять размножение вируса.

К противовирусным лекарственным средствам, широко применяемым в детской практике, относят химиопрепараты (спектр их применения в педиатрии ограничен); интерфероны, обладающие противовирусной и иммуномодулирующей активностью, а также индукторы интерферонов. Хотя главное фармакологическое их свойство – противовирусное, но они как составляющая часть цитокиновой сети являются иммунорегуляторной молекулой, оказывающей действие на все клетки иммунной системы (Р.В. Хаитов, 2003). Появление в арсенале врачей иммунокорректоров, обладающих противовирусным эффектом, открывает новые перспективы иммунореабилитации детского населения.

Этиопатогенетическая и противовоспалительная терапия частой респираторной заболеваемости включает противовирусную и противовоспалительную терапию.

К наиболее изученным химиопрепаратам такого типа действия относятся, в первую очередь, ремантадин и амантадин. В педиатрической практике применяется ремантадин в сиропе со специальным матричным носителем, усиливающим противовоспалительное действие ремантадина и снижающим его токсичность (**альгирем**). Он применяется для профилактики и лечения гриппа А в период эпидемий у взрослых и детей от 2-х лет и старше, а также оказывает антитоксическое действие при гриппе В. Антивирусный эффект ремантадина реализуется путем ингибирования мембранного синтеза протеина М2 вируса гриппа А, выполняющего функцию протонного насоса, при этом нарушается процесс репродукции и сборки полноценных вирионов. Одним из основных механизмов антитоксического действия ремантадина является его способность защищать организм от развития капилляротоксикоза и связанных с ним нарушений проходимости сосудов.

При гриппе, вызванном вирусом гриппа А, ремантадин оказывает антитокси-

[16] Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Инфекционные заболевания у детей: проблемы, поиски, решения: Материалы конференции. СПб., 2004.

ческое действие. При других ОРВИ он неэффективен. Тем не менее, высокая токсичность и быстрое развитие устойчивости вирусов к ремантадину ограничивают его применение.

Отдельное место занимает синтетический препарат класса аномальных нуклеозидов, обладающий широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов – **рибавирин** (**рибамидил**). Рибавирин относится к классу ингибиторов протеаз. Проходя через клеточные мембраны, рибавирин метабилизируется, превращаясь последовательно в моно- и трифосфат. Являясь конкурентным ингибитором инозинмонофосфатадегидрогеназы, он тормозит синтез вирусных ДНК и РНК. Хотя препарат обладает высокой эффективностью, токсичность и недостаточно изученный механизм действия ограничивают его использование в клинической практике.

К группе химиопрепаратов относится также **арбидол** – синтетический химиопрепарат класса гидрохинонов, применяемый для лечения как гриппа А, так и В.

Создание принципиально новых препаратов – **озельтамивира** (**тамифлю**) и **занамивира** (**реленца**) явилось достижением в области фармакотерапии гриппа. Оба препарата блокируют ключевой фермент репликации вирусов гриппа А и В – нейраминидазу. При ингибировании данного фермента нарушается способность вируса проникать в здоровые клетки, а также выход вирионов из инфицированных клеток. Это приводит к ограничению распространения инфекции в организме.

В настоящее время известно более 10 групп препаратов, действие которых основано на подавлении репликации вирусов. Однако применение их в педиатрической практике ограничено из-за высокой токсичности, так как метаболизм размножающихся вирусов тесно связан с метаболизмом клеток организма-хозяина, воздействие на вирус неизбежно оказывает влияние на клетки растущего и развивающегося ребенка. В результате в детском возрасте из противовирусных химиопрепаратов разрешено использование лишь единичных, и их назначение имеет строгие показания (ремантадин, альгирем, рибавирин, арбидол).

К препаратам, обеспечивающим противовоспалительное действие, можно отнести антибиотики местного действия: биопарокс, гексорал, эреспал.

В исследованиях показано, что эреспал (фенспирид) обладает многогранными фармакологическими свойствами, направленными на подавление воспаления в респираторной системе. По данным исследований Н.А. Коровиной, А.А. Лебеденко, препарат весьма эффективен при респираторных заболеваниях, включая бронхиты и бронхиолиты у детей раннего возраста.

Показана также целесообразность его применения и при ЛОР-патологии у детей (Балясинская Г.Л. с соавт., 2000), при синуситах и обострении хронических воспалительных процессов в придаточных пазухах носа. Подчеркивается и его благоприятное влияние на показатели функции внешнего дыхания и газообмен, а также мукоциллиарный клиренс. Препарат применяется у детей в суточной дозе 4 мг/кг массы тела, 2-3 приема в виде сиропа.

Применение эреспала у пациентов с воспалительными изменениями слизистой

оболочки носа и околоносовых пазух (Носуля Е.В. с соавт., 2005) показало его эффективность в отношении патофизиологических механизмов воспаления слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей, способствуя быстрому купированию основных симптомов, восстановлению носового дыхания и мукоциллиарного транспорта. С.В. Лукьянов показал эффективность препарата при острых респираторных заболеваниях и острых отитах. Установлено избирательное противовоспалительное действие на дыхательные пути, что проявилось уменьшением количества и вязкости мокроты за счет снижения ее секреции и повышения мукоциллиарного клиренса и ослабления кашлевого рефлекса.

Механизм действия обусловлен уменьшением продукции метаболитов арахидоновой кислоты и внутриклеточной концентрации кальция, что приводит к снижению активности фосфолипазы A_2. Из всех цитокинов, участвующих в воспалении, эреспал ингибирует синтез TNF-альфа, снижает продукцию ИЛ2,3,4. Препарат способен снижать образование ИЛ8 и хемотаксических факторов, препятствуя миграции клеток воспаления, уменьшая вторичную альтерацию. Назначение препарата позволяет повысить эффективность медикаментозной терапии, сократить сроки выздоровления, избежать присоединения осложнений и назначения системных антибиотиков.

В лечении заболеваний респираторного тракта В.С. Козловым использован **биопарокс**. Биопарокс может рассматриваться как препарат выбора при лечении заболеваний ЛОР-органов (синусит).

Для экстренной профилактики рино-, корона-, аденовирусных инфекций и защиты групп риска (дети, лица пожилого возраста) показаны препараты интерферона. Препараты интерферона являются значимой составляющей комплексной терапии гриппа и других ОРВИ. Для ИФН точкой приложения являются вирусные мРНК, которые блокируются интерфероиндуцированными белками, что приводит к остановке трансляции вирусных белков и, следовательно, подавлению репродукции вируса. Данный механизм универсален при всех респираторных вирусных инфекциях. Кроме того, ИФН потенцируют вирус-индуцированный апоптоз, тем самым ускоряя его и не давая сформироваться многочисленному полноценному вирусному потомству.

Препараты ИФН широко используются в различных лекарственных формах: капли, мази, гели, ингаляции, свечи, инъекции. Продолжительность лечения, дозы и лекарственная форма препарата определяются целью применения (профилактика или лечение) и тяжестью заболевания. Кроме моновалентных препаратов интерферона созданы комбинированные препараты, в состав которых, помимо ИФН, входят дополнительные компоненты, улучшающие их фармакодинамику и повышающие их эффективность.

Так, в состав препарата гриппферон входит рекомбинантный ИФН, поливинилпорролидон, полиэтиленоксид и трилон Б. Применяется в виде капель в нос для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ у детей (с 1 года) и взрослых.

Виферон – комплексный антивирусный иммуномодулирующий препарат,

состоящий из рекомбинантного альфа-ИФН, витаминов Е и С; применяется в виде ректальных суппозиториев, мази и геля. Выпускается в свечах по 150 000 МЕ, 500 МЕ, 3 000 000 МЕ. Все варианты виферона содержат токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту в терапевтически эффективных дозах.

Индукторы интерферонов

Наряду с традиционными методами профилактики и лечения гриппа и ОРВИ целесообразно использование средств, активирующих естественный иммунитет, стабилизирующих и корригирующих адаптивный иммунитет и восстанавливающих систему цитокинов. К таким лекарственным средствам относится новое поколение весьма перспективных индукторов эндогенного ИФН. Антивирусная активность их совпадает с выявленной активностью экзогенных ИФН, но применение индукторов ИФН не требует многократного введения, они не обладают антиген ностью, у них отсутствуют побочные эффекты, свойственные препаратам ИФН, и, наконец, некоторые индукторы ИФН обладают уникальной способностью «включать» синтез ИФН в определенных популяциях клеток и органах, что в ряде случаев имеет определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов интерферонами. Индукторы ИФН хорошо сочетаются с химиопрепаратами, антибиотиками, иммуномодуляторами, препаратами ИФН и др.

Наиболее детально проведено всестороннее исследование безвредности и эффективности отечественного препарата циклоферон, представляющего собой низкомолекулярное синтетическое вещество, относящееся к классу гетероароматических соединений. В качестве средства экстренной профилактики гриппа и ОРВИ циклоферон был испытан на взрослых и детях во время сезонных подъемов заболеваемости в условиях контролируемого эпидемиологического опыта. Циклоферон, как препарат этиотропного действия, наиболее целесообразно применять в детских коллективах для экстренной профилактики во время уже начавшегося эпидемического подъема заболеваемости гриппом. Циклоферон обладает бифункциональным эффектом – он способен подавлять репродукцию широкого спектра возбудителей ОРВИ (ортамиксовирусы, парамиксовирусы, аденовирусы, коронавирусы и др.) и, вместе с тем, обладает выраженным иммунокорригирующим эффектом, нормализуя нарушения системы иммунитета (вторичные иммунодефициты), столь характерные для респираторных вирусных инфекций. Для лечения тяжелых и осложненных форм гриппа и ОРВИ рекомендуется применение инъекционной формы циклоферона. Циклоферон хорошо сочетается с другими препаратами, традиционно используемыми для лечения гриппа и других ОРВИ, и не вызывает побочных явлений. Показана стимуляция иммунного ответа организма при совместном использовании противогриппозных вакцин и циклоферона.

Охарактеризуем наиболее детально изученный из группы индукторов эндогенного интерферона отечественный синтетический низкомолекулярный индуктор

интерферона – метилглюкамина акридонацетат (циклоферон)[17,18].

Препарат рекомендован как средство лечения вирусных инфекций респираторного тракта, а также как средство для проведения экстренной неспецифической профилактики ОРЗ и гриппа в период повышенного сезонного подъема заболеваемости.

Предложено использовать циклоферон (таблетки) в качестве иммунотропного препарата в комплексном лечении больных бронхиальной астмой с целью снижения уровня IgE и уменьшения частоты рецидивов и повторных обструктивных синдромов.

Респираторные инфекции являются причиной экспираторного удушья. Первый клинический опыт препарата циклоферон выражался в снижении частоты ОРВИ у 71% больных с бронхиальной астмой, а у 57% пациентов отмечено снижение числа обострений. В целом за год в группе наблюдаемых больных число обострений бронхиальной астмы снизилось с 7,1 до 5,2, а частота ОРВИ с 7,4 до 3,8 раза (Ботвиньева В. В., 2003).

Нами в многоцентровых пострегистрационных исследованиях эффективности циклоферона (таблетированной формы) при ОРЗ и гриппе (выборка составила более 22000 человек) установлен индекс эффективности препарата – 2,9 (колебания от 2,4 до 3,4), при показателе защиты – 62,8% (колебания от 58,5 до 67,1%). Установлено снижение респираторной заболеваемости более чем в 2,9 раза (табл. 5).

Схема введения препарата с целью экстренной профилактики ОРЗ:

Детям до 7 лет:
по 300 мг (2 таблетки) в 1, 2, 4, 6, 8-й день и далее с интервалом в 72 часа еще 5-7 приемов.

Детям старше 7 лет:
по 600 мг в 1, 2, 4, 6, 8-й день и далее через 72 часа по 300 мг еще 5-7 приемов.

В исследованиях О.Г. Шульдяковой (2005)[19] показано, что из 320 человек, получавших циклоферон в качестве средства экстренной профилактики ОРЗ и гриппа, заболело лишь 43 человека (15,5%), не заболело 277 (84,5%).

---

[17] За разработку технологии, организацию промышленного производства и внедрение препаратов циклоферона в медицинскую практику коллектив авторов удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2003г., с присвоением почетного звания «Лауреат премии Правительства Российской Федерации». Постановление Правительства РФ № 85 от 16.02.2004.

[18] Более подробно см.: М.Г. Романцов. Респираторные заболевания у детей. Этиопатогенез, клиника, фармакотерапия. М.: Изд. дом «Русский врач», 2003. С. 88-108.

[19] Циклоферон в клинической пульмонологии: Сборник статей / Под ред. М.Г. Романцова и В.В. Ботвиньевой. СПб., 2005.

О.А. Тихоненко (2005), проводя сравнительно-контролируемое исследование по оценке эффективности циклоферона для профилактики и лечения ОРЗ в группе ЧБД, показала позитивный эффект препарата у 91% больных. Уровень заболеваемости составил 8,8, против 17,2 (на 100 человек) в контрольной группе. В исследованиях А.В. Кокуева и Е.И. Сомовой (2005) индекс эффективности составил 10,7 при показателе защищенности – 91,0%.

В Саратовской области объектом исследования были дети, посещающие организованные дошкольные и школьные коллективы (возраст от 3 до 14 лет). Заболеваемость в группе детей, получавших циклоферон, в 2,4 раза ниже в сравнении с группой контроля, при этом рассчитанные показатели эпидемиологической эффективности, индекс эффективности и показатель защиты составили соответственно 2,42 и 58,63%. Выборка включала 706 человек.

Проведена оценка эффективности препарата циклоферон как с профилактической, так и с лечебной целью (Тихоненко О.А.), целью работы явилось изучение сравнительно контролируемым методом эпидемиологической эффективности циклоферона в группе ЧБД. В качестве препарата сравнения использовался поливитаминный комплекс ревит по схеме применения препарата циклоферон. Всего получили циклоферон 300 детей в возрасте от 4 до 16 лет: 160 мальчиков и 140 девочек. Из них 165 детей с целью лечения; 135 – с профилактической целью. В группе контроля, где лечение и профилактика проводились поливитаминным комплексом ревит, было 150 детей: с целью лечения – 96 человек, с профилактической целью – 54.

Таблица 5

Сводные результаты по профилактической эффективности циклоферона в период эпидемических сезонов 2002/2003 и 2003/2004 гг.

Место проведения	Выборка	Результаты
г. ИВАНОВО (взрослые)	517 человек: 320 – Цкф, 102 – поливит., 95 – лечение ОРЗ	Среди получавших циклоферон заболело 15,5%; среди получавших витамины – 84,3%. Индекс эффективности (по Т.А. Семененко) – 5,4; показатель защиты – 82.0%
г. ОМСК (дети, 4-16 лет)	437 человек: 270 – Цкф 167 – витамины	Среди получавших циклоферон заболело 18,9%, среди получавших поливитамины – 54,5%. Индекс эффективности – 2,9; показатель защиты – 65,0%

Место проведения	Выборка	Результаты
г. ЧИТА (дети, 6-16 лет)	450 человек: Цкф – 300 человек; поливитамины – 150 человек	Заболеваемость среди получавших циклоферон – 8,8%. Заболеваемость среди получавших поливитамины – 18,5%. Индекс эффективности – 2,1; показатель защиты – 52,0%
г. ПЯТИГОРСК (подростки)	400 человек: 300 человек, получали Цкф; 100 – поливитамины	Индекс эффективности составил 2,7; показатель защиты – 62,9%. Снижение уровня заболеваемости в 2,7 раза в сравнении с лицами, получавшими поливитаминный комплекс
ВМедА, 17-18 лет, подростки	3000 человек	Заболеваемость в контрольных подразделениях – 68,6%. Заболеваемость среди получавших препарат – 26,7%. Заболеваемость среди получавших поливитамины – 45,4%. Индекс эффективности – 2,6. Показатель защиты – 61,0%
НИИЭМ им. Габричевского, Москва, школьники	16000 человек: 9299 человек получали циклоферон; 6701 – плацебо	Индекс эффективности составил 2,3 Показатель защиты – 58,3%. Снижение заболеваемости в 2,9 раза
Саратовский государственный медицинский университет	706 человек: 506 человек получали циклоферон, 145 – комплекс поливитаминов	Индекс эффективности – 2,42 Показатель защиты – 58,63. В группе детей, получавших Цкф, показатель заболеваемости составил 85,6 на 1000, а в группе детей, получавших витамины, – 206,9 на 1000. Снижение заболеваемости в 2,4 раза
ИТОГО	21510 человек	Индекс эффективности – 2,9 (от 2,4 до 3,4) Показатель защиты – 62,8 (от 58,5 до 67,1). Снижение заболеваемости в 2,9 раза (от 2,4 до 3,4)

Практически всех детей, получивших циклоферон, отмечало субъективное улучшение состояния, средняя продолжительность симптомов интоксикации составила от 1 до 3 (0,94 - 3,44) дней; в группе сравнения – от 2 до 5 дней (2,12 - 4,84) ($p < 0,05$) (табл. 6).

При проведении экстренной профилактики клиническую эффективность считали полной при отсутствии ОРВИ в течение 60 дней с начала применения препарата.

Полный положительный эффект ЦФ отмечался у 91% детей.

Уровень заболеваемости – 8,8.

В контрольной группе у детей, у которых профилактика проводилась ревитом, соответственно схеме применения циклоферона, заболеваемость составила 17,2.

Полный положительный эффект 82%.

Основу исследования А.В. Кокуева и Е. И. Сомова составили наблюдения за 100 детьми в возрасте от 6 до 7 лет (44 мальчика и 56 девочек), посещающими школу-сад № 106 г.Астрахани. Все дети были разделены на две группы: I – исследуемая (дети получавшие циклоферон); II – контрольная группа (дети получавшие ревит).

За время наблюдения они были трижды осмотрены, а именно накануне начала приема препаратов, на 9-й день и после окончания курса, на 25-й день. После окончания приема препаратов наблюдение за состоянием здоровья детей продолжалось в течение месяца.

При первичном осмотре обращало внимание неудовлетворительное состояние носоглотки и верхних дыхательных путей у детей в обеих группах. Страдало самочувствие детей: отмечались жалобы на головную боль, плохой аппетит, многие родители детей жаловались на их плохой ночной сон. У 13% детей состояние оценено как хорошее. После проведенного курса лечения ситуация в группах изменилась. Результаты представлены в табл. 8.

Проведена также оценка эффективности циклоферона (таблетированной лекарственной формы) у детей дошкольного и младшего школьного возраста в качестве средства неспецифической профилактики ОРЗ в период повышенной заболеваемости.

При сравнительном анализе клинической эффективности представленных препаратов циклоферон показал себя более активным при лечении и профилактике вирусных инфекций у детей.

Под наблюдением находилось 100 детей в возрасте от 6 до 7 лет, относящихся к группе часто и длительно болеющих детей. Методом случайной индивидуальной выборки сформированы группы – исследуемая и контрольная. В качестве контрольной группы проанализирована группа детей, получавших поливитаминный препарат – ревит (50 человек).

Все пациенты (50 детей), получавшие циклоферон постоянно посещали детский сад и находились в контакте с детьми, не получающими профилактической терапии, несмотря на это, состояние ни одного наблюдаемого не ухудшилось.

Таблица 6

Эффективность применения циклоферона

	Дети, опытной группы	**Дети группы сравнения**
Температура тела		
До 38,5°	46%	37%
Более 38,50°	29%	45%
Отсутствовало повышение температуры тела	25%	18%
Длительность лихорадки		
до 3 дней	87%	56%
Свыше 5 дней	13%	44%
$p < 0,05$		
Затруднение носового дыхания		
До 3 дней	35%	20%
4-7 дней	33%	29%
Более 7 дней	12%	33%
Отсутствовало	18%	18%
$p < 0,01$		
Боль в горле, гиперемия, зернистость задней стенки глотки		
До 4 дней	45%	21%
4-7 дней	32%	25%
Более 7 дней	8%	42%
Отсутствовало	15%	13%
$p < 0,001$		
Кашель		
До 5 дней	49%	26%
5-10 дней	27%	44%
Более 10 дней	5%	16%
Отсутствовал	19%	14%
$p < 0,001$		

	Дети, опытной группы	Дети группы сравнения
Купирование клинических симптомов ОРВИ		
До 4 дней	34%	14%
До 7 дней	36%	23%
До 10 дней	21%	40%
До 13 дней	6%	16%
До 18 дней	2%	7%
$p < 0,001$		

Таблица 7

Длительность применения антибактериальной терапии

Длительность антибиотикотерапии	Дети, получавшие циклоферон	Дети, получавшие ревит
До 3-4 дней	17%	4%
До 7 дней	14%	44%
Более 7 дней	0	6%

Эффективность профилактического действия препарата оценивали по уровню заболеваемости ОРЗ.

На фоне приема препарата циклоферон у пациентов отмечалось улучшение общего состояния и самочувствия, разрешались катаральные явления: у многих детей нормализовалась температура тела, исчезали головные боли и, как следствие, нормализовался ночной сон. В данной группе из 50 детей, получавших циклоферон, к концу терапии состояние расценивалось как неудовлетворительное у 10%; в контрольной группе у 38% наблюдаемых. Таким образом, индекс эффективности в опытной группе составил 10,7%, а показатель защищенности – 91,0%.

Индекс эффективности и показатель защищенности в контрольной группе (дети, получавшие ревит) составили 1,1 и 8,3% соответственно.

Полученные результаты доказывают целесообразность использования циклоферона детьми дошкольно-школьного возраста, как средство неспецифической профилактики ОРЗ.

Целью исследований, проводимых П. Марталог и В. Браниште (Кишинев), явилось изучение терапевтической и профилактической эффективности препарата

циклоферон у часто и длительно болеющих острыми респираторными заболеваниями детей. Обследовано 50 часто болеющих детей в возрасте от 3 до 6 лет. Критерием включения больных в исследование служило наличие более 4-5 эпизодов ОРЗ в год (средняя заболеваемость на одного ребенка составляла 4,8 случая в год).

Таблица 8

Клинические симптомы	**Дети, получавшие циклоферон**				**Дети, получавшие ревит**			
	До начала курса		**По окончании курса**		**До начала курса**		**По окончании курса**	
	Абс. знач.	**%**	**Абс. знач.**	**%**	**Абс. знач.**	**%**	**Абс. знач.**	**%**
1. Температура	8	16	0	0	0	0	0	0
2. Головная боль	8	16	0	0	22	44	19	38
3. Нарушение сна	6	12	1	2	21	42	13	26
4. Снижение аппетита	10	20	6	20	21	42	18	36
5. Затруднение носового дыхания	15	30	2	4	39	78	14	28
6. Выделения из носа	11	22	1	2	38	76	19	38 28
7. Гиперемия зева	17	34	2	4	18	36	14	
8. Зернистость задней стенки глотки	10	20	2	4	6	12	3	6
9. Налеты на миндалинах	2	4	0	0	0	0	0	0
10. Увеличенные л/у	5	10	1	20	14	28	7	14
11. Кашель	11	22	3	5	1	2	0	0
а) сухой	8	16	2	4	1	2	0	0
б) влажный	3	б	0	0	0	0	0	0

Клинические симптомы	Дети, получавшие циклоферон				Дети, получавшие ревит			
	До начала курса		По окончании курса		До начала курса		По окончании курса	
	Абс. знач.	%	Абс. знач.	%	Абс. знач.	%	Абс. знач.	%
12. Осиплость голоса	5	10	1	2	0	0	0	0
13. Цианоз	0	0	0	0	0	0	0	0
14. Дыхание в легких	Везикулярное							
15. Хрипы в легких	12	24	3	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
а) сухие	11	22	6	12	0	0	0	0
б) влажные	1	2	0	0	0	0	0	0
16. Перкуторный звук	Лег	Лег	Лег	Лег	Лег	Лег	Лег	Лег
17. Конъюнктивит	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
18. Аллергические проявления	1	2	0	0	0	0	0	0
19. Заложенность носа	11	22	2	4	19	38	9	18
20. Самочувствие:								
а) удовл.	9	18	45	90	4	8	31	62
б) неудовл.	41	82	5	10	46	92	19	38

Из группы ЧБД 5,5% родились недоношенными, 11% с признаками внутриутробной гипотрофии, более половины детей находилось на раннем искусственном вскармливании. Также важен тот факт, что первое заболевание органов дыхания большинство детей (89%) перенесло в грудном возрасте. Склонность к повторным заболеваниям отмечена на втором-третьем году жизни, часто совпадала с началом посещения детского учреждения.

При комплексной оценке состояния здоровья детей распределение по группам здоровья выглядит следующим образом: 8% детей относятся к третьей группе здоровья, 85% детей – ко второй группе. У этих детей страдает физическое развитие, высокая распространенность заболеваний нервной системы, носоглотки, зубов. В

группе ЧБД, по данным анамнеза, 55% детей имели кожные проявления аллергии, в основном пищевой, реже лекарственной (доказанной высоким уровнем общего Ig E). Значительная часть детей (36%) имели очаги хронической инфекции, как тонзилит, аденоидит, риносинусит. Таким образом, подавляющее большинство ЧБД имели функциональные нарушения и заболевания в различных системах организма, часто эти нарушения сочетались.

В структуре заболеваемости преобладали острые заболевания верхних дыхательных путей: ринофарингит, фарингит, бронхит, отит. Каждый ребенок в среднем болел ОРЗ 4,8 раза за год. Получал по 1-2 курса антибактериальной терапии.

Основные бактериологические находки при ОРЗ, полученные в результате микробиологического исследования мазков из зева, показали ведущую роль стрептококка и стафилококка.

Для нормализации интерфероногенеза у детей, часто болеющих ОРЗ, нами пролечено циклофероном 30 детей в возрасте от 3 до 6 лет. Используемые дозы и схемы лечения циклофероном: 150-300 мг 1 раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8-й дни, далее с интервалом 72 часа еще 5-7 дней. При необходимости курс повторялся. Контрольную группу составили 20 детей того же возраста и с аналогичным уровнем заболеваемости ОРЗ, которые получали только симптоматическое лечение (полоскания, капли в нос, антигистаминные средства, жаропонижающие по показаниям, физиотерапия, адаптогены). Антибактериальные средства в начале наблюдения в обеих группах не применялись. Эффективность терапии оценивали каждый день по клиническим признакам.

Эффективной считалась терапия при исчезновении заложенности носа, уменьшении кашля, слизисто-гнойного отделяемого из носа, длительности температуры и ОРЗ в днях, отсутствии осложнений, а также при достижении нормальных показателей лабораторных данных.

Достоверный клинический эффект при применении циклоферона у детей с острой респираторной инфекцией отмечен в первые дни болезни в виде улучшения общего состояния, исчезновении заложенности носа, уменьшения продолжительности лихорадки, интоксикации, катарального синдрома, а также сроков появления продуктивного кашля.

Применение циклоферона способствовало сокращению продолжительности заболевания ОРЗ: длительность заболевания в основной группе была 7±1,1 дня, в контрольной группе 11±2,3 дня. Под влиянием терапии циклофероном уменьшилась частота осложнений: в контрольной группе отмечены осложнения у 5 детей в виде синусита, отита, трахеобронхита что потребовало назначения антибиотиков, в основной группе не было осложнений.

Профилактическая эффективность циклоферона при острых респираторных заболеваниях у часто болеющих детей подтверждается снижением числа обострений на одного ребенка, средней продолжительности одного обострения. В основной группе 55% детей ни разу не болели в течение отчетного периода, тогда как в контрольной группе, не получавшей циклоферон, 90% детей продолжали болеть.

Число обострений на одного ребенка в основной группе снизилось до 2,1, в контрольной группе до 3,2±0,3. Средняя продолжительность одного обострения за отчетный период в группе детей, получавших циклоферон, составляла 7± 1,1 дней, в контрольной группе, не получавшей циклоферон, составляла 10±1,3 дня. Уменьшилось количество пропусков детского сада в основной группе в 2,5 раза. При повторном бактериологическом исследовании мазков из зева и носа количество высевов уменьшилось в 2,7 раза. Особо следует отметить сокращение частоты использования антибиотиков среди детей, получавших циклоферон.

Таким образом, применение циклоферона у часто и длительно болеющих ОРЗ детей способствует снижению заболеваемости ОРЗ в 2,5 раза, уменьшению продолжительности заболевания, снижению частоты обострений ОРЗ, уменьшает общее число дней нетрудоспособности (по уходу за ребенком), а также уменьшает частоту использования антибиотиков и необходимость в госпитализации детей.

И.Л. Высочиной (2005) изучена клинико-иммунологическая эффективность препарата циклоферон (12,5% раствор для инъекций) у детей с частыми ОРВИ в интеркурентном периоде в схеме их иммуннореабилитации.

Весь объем исследования проводился в интеркурентном периоде (через 3-4 недели после перенесенного острого респираторного эпизода) и после проведенной иммуннотропной терапии.

Проведено клинико-иммунологическое обследование 92 детей в возрасте от 3 до 14 лет. Основную группу составили 54 ребенка, которые часто болели острыми респираторными инфекциями (ЧБД), в группу контроля вошли 38 эпизодически болеющих детей (ЭБД). Принадлежность детей к группе ЧБД определялась в соответствии с критериями В.Ю. Альбицкого. У всех ЧБД, которые были под наблюдением, регистрировалась высокая кратность (более 6) и длительность (более 14 дней) эпизодов ОРВИ. В 38,5% случаев (10 пациентов) ЧБД школьного возраста переносили 2-3 эпизода острого бронхита.

По возрастному критерию были сформированы две группы детей: дети дошкольного возраста (от 3 до 6 лет) – 51,9% (28 детей) из группы ЧБД и 20 детей из группы ЭБД (52,6%); и дети школьного возраста (от 7 до 14 лет) – 26 детей (48,1%) из группы ЧБД и 18 эпизодически болеющих детей (47,4%).

Клинико-анамнестические особенности детей, часто болеющих ОРВИ

Проведенное клинико-анамнестическое обследование ЧБД показало, что перинатальная отягощенность регистрировалась в 82% случаев против 50% в группе контроля, патологическое течение родов было зарегистрировано в 64% против 36% у ЭБД. Фоновые состояния раннего возраста у ЧБД отмечены в 62,7% случаев за счет гипотрофии (15% против 14% у ЭБД), рахита (26% против 18% у ЭБД), раннего искусственного выкармливания (54% против 12,7% у ЭБД), наличия проявлений

экссудативно-катарального и лимфатического диатезов (47% против 18% в группе контроля).

Исследования показали, что старт первого эпизода ОРВИ на первом году жизни отмечен в 76,3% наблюдений в основной группе против 18% в группе сравнения. Максимальная кратность и длительность эпизодов ОРВИ у ЧБД и ЭБД наблюдалась в возрасте от 4 до 5 лет (что совпадало с началом посещения детского сада), а у ЧБД школьного возраста от 9 до 10 лет, когда реализовывалась как максимальная кратность эпизодов ОРВИ, так и острых бронхитов. Осложненное и тяжелое течение острых респираторных инфекций регистрировалось только в группе ЧБД у детей дошкольного возраста за счет пневмоний (31,1%), ларинготрахеита (27,3%), кардита (10%).

Наличие вторичных очагов инфекции в виде хронического тонзиллита было зарегистрировано в 63,6% случаев у ЧДБ против 36% у ЭБД, аденоидных вегетации в 50,9% по сравнению с 20,6% у ЭБД. Проведение микробиологического исследования слизистых оболочек зева и носа в интеркурентном периоде показало, что у всех детей из группы ЧБД высевалась патологическая флора, против 22,5% у ЭБД. Так, St. aureus высевался в 42,4% случаев против 12,2% у ЭБД, Str. haemoliticus – в 35,8% против 10,3% у ЭБД, Str. pneumoniae (17,8%) и грибы рода Candida (4%) высевались только у ЧБД.

Данные объективного обследования в интеркурентном периоде показали, что у всех часто болеющих детей регистрировался синдром периферической лимфоаденопатии, в 57,1% случаев – астенический синдром, а в 35,7% – проявления синдрома хронической интоксикации.

Иммунологические особенности ЧБД дошкольного возраста в интеркурентном периоде

Результаты иммунологических исследований показали, что в клеточном звене детей дошкольного возраста из группы ЧБД в сравнении с показателями детей группы контроля (рис. 2) регистрировались более низкие уровни абсолютного и относительного содержания CD3+, CD4+, CD8+ ($p<0,05$).

Средние показатели содержания провоспалительных интерлейкинов IL-1J3 и IL-6 в сыворотке крови детей дошкольного возраста ЧБД достоверно не отличались от таковых в группе контроля.

При анализе показателей гуморального звена иммунитета ЧБД дошкольного возраста (рис. 3) концентрация CD22+, содержание сывороточного иммуноглобулина А, субклассов IgG3, IgG4 в сыворотке крови были достоверно низкими по сравнению с группой контроля ($p<0,01$).

Корреляционным анализом было установлено наличие достоверных связей ($p<0,02$) между иммунологическими показателями, а также некоторыми клинико-анамнестическими показателями у ЧБД дошкольного возраста. Так, уровень лейкоцитов в периферической крови коррелировал с такими показателями, как

абсолютное и относительное количество лимфоцитов (r=0,8830; r=0,8998), относительное общее количество CD3+ (r=0,6072), абсолютное количество CD4+ (r=0,5844) и CD8+ (r=0,4877), абсолютное и относительное количество CD22+ (r=0,4187, r=0,6950), содержание в сыворотке крови IgA (r=0,4979) и IgG (r=0,5192), уровнем провоспалительного IL-1β (r=0,4690).

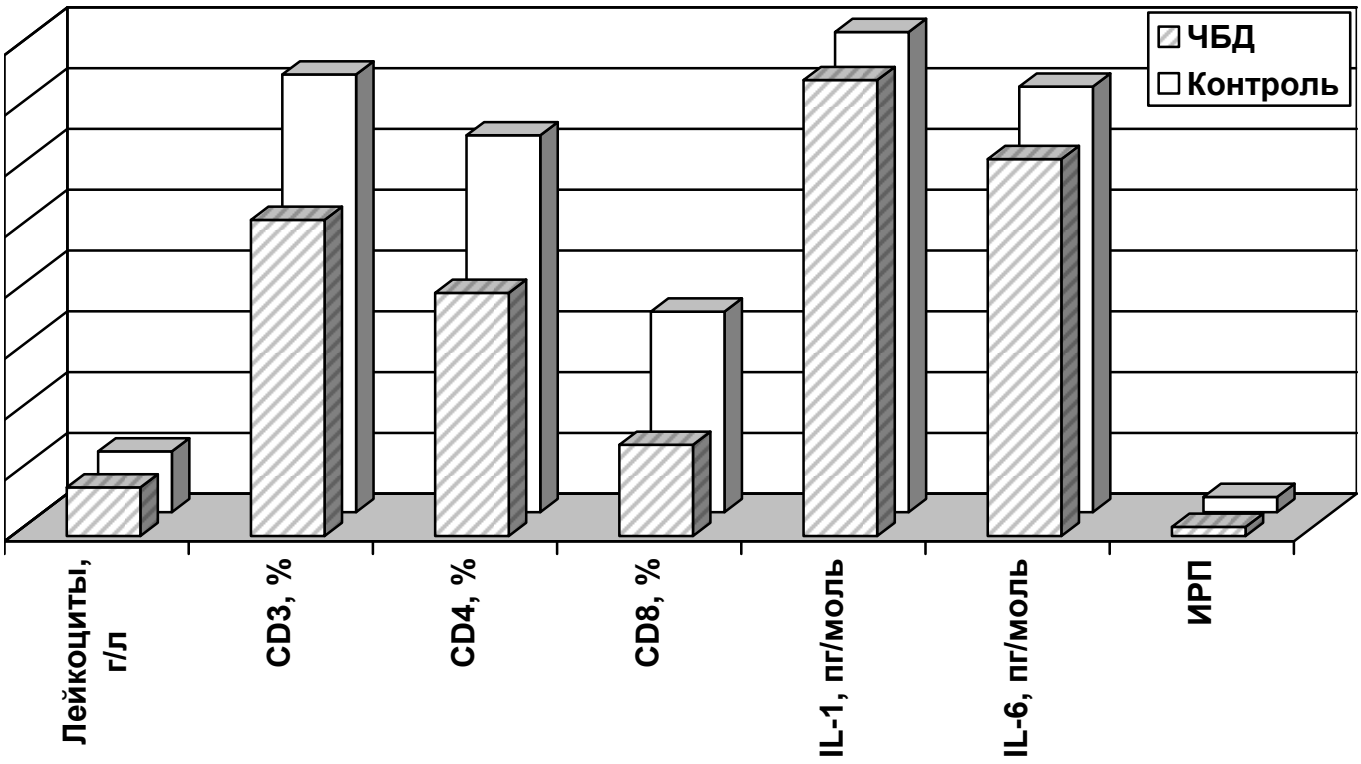


Рис. 2. Уровни показателей клеточного звена иммунитета у ЧБД дошкольного возраста в процентном соотношении по сравнению с ЭБД в интеркурентном периоде

Уровень CD3+ в сыворотке крови коррелировал ($p<0,01$) с концентрацией IgA (r=0,3905), IgG (r=0,5335), относительным и абсолютным содержанием CD22+ (r=0,6731, r=0,8531).

Показатели абсолютного количества CD22+ имели достоверную прямую связь с показателями кратности и длительности эпизодов острых респираторных инфекций на третьем и четвертом годах жизни (r=0,4701), а концентрация IgG2 находилась в обратной зависимости от длительности ОРВИ на первом году жизни (r= – 0,4678).

Особенности иммунного ответа и показанные нами корреляционные взаимоотношения подтверждают наличие значимых взаимосвязей между всеми

звеньями иммунитета, а характер этих изменений свидетельствует об определенном напряжении и функциональной нестабильности иммунной системы у ЧБД в возрасте от 3 до 6 лет в интеркурентном периоде.

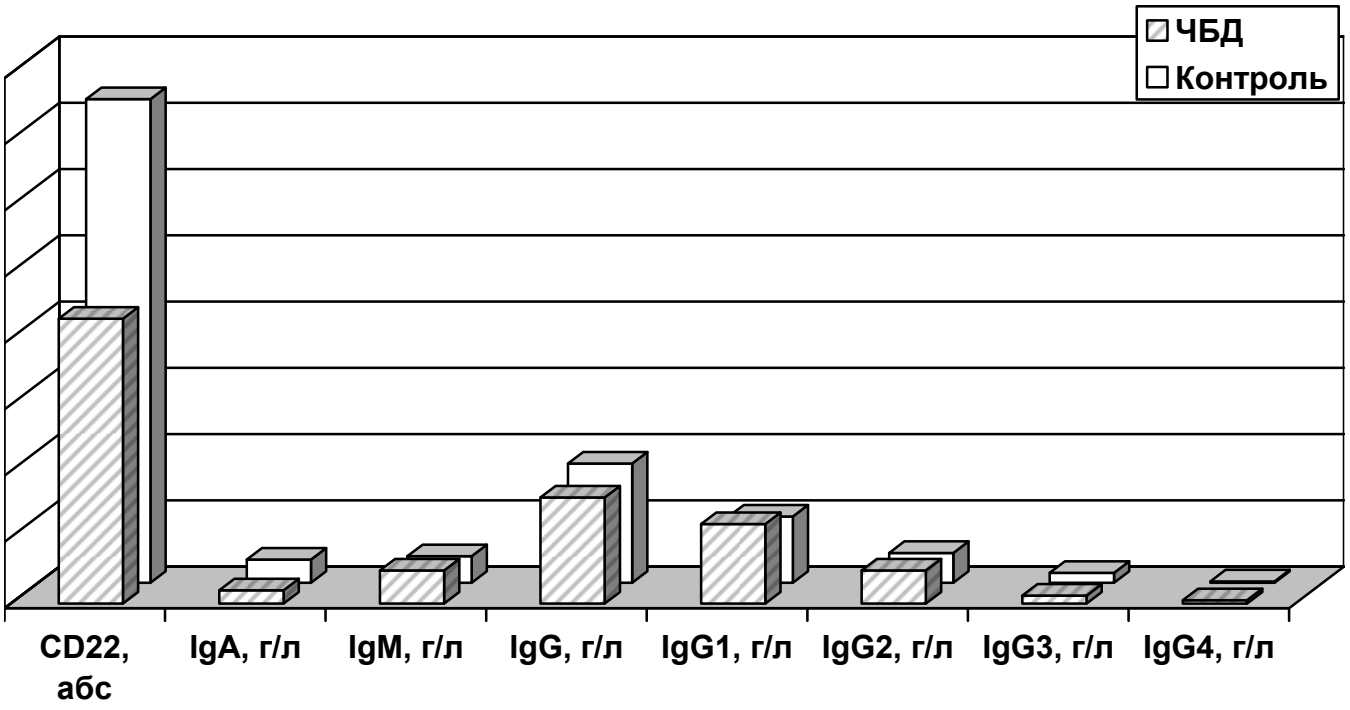


Рис. 3. Уровни показателей гуморального звена иммунитета у ЧБД дошкольного возраста в процентном соотношении по сравнению с ЭБД в интеркурентном периоде

Особенности иммунологических показателей у ЧБД школьного возраста в интеркурентном периоде

По нашим данным, в клеточном звене иммунной системы у детей от 7 до 14 лет из группы ЧБД в интеркурентном периоде, так же как и у детей дошкольного возраста, регистрировалось достоверное снижение содержания CD3+, CD4+, CD8+ ($p<0,01$) по сравнению с эпизодически болеющими детьми (рис. 4).

Особенно значимым было снижение содержания Т-супресоров, что происходило на фоне угнетения общего пула Т-лимфоцитов. Также отмечалось значимое достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6 ($p <0,05$).

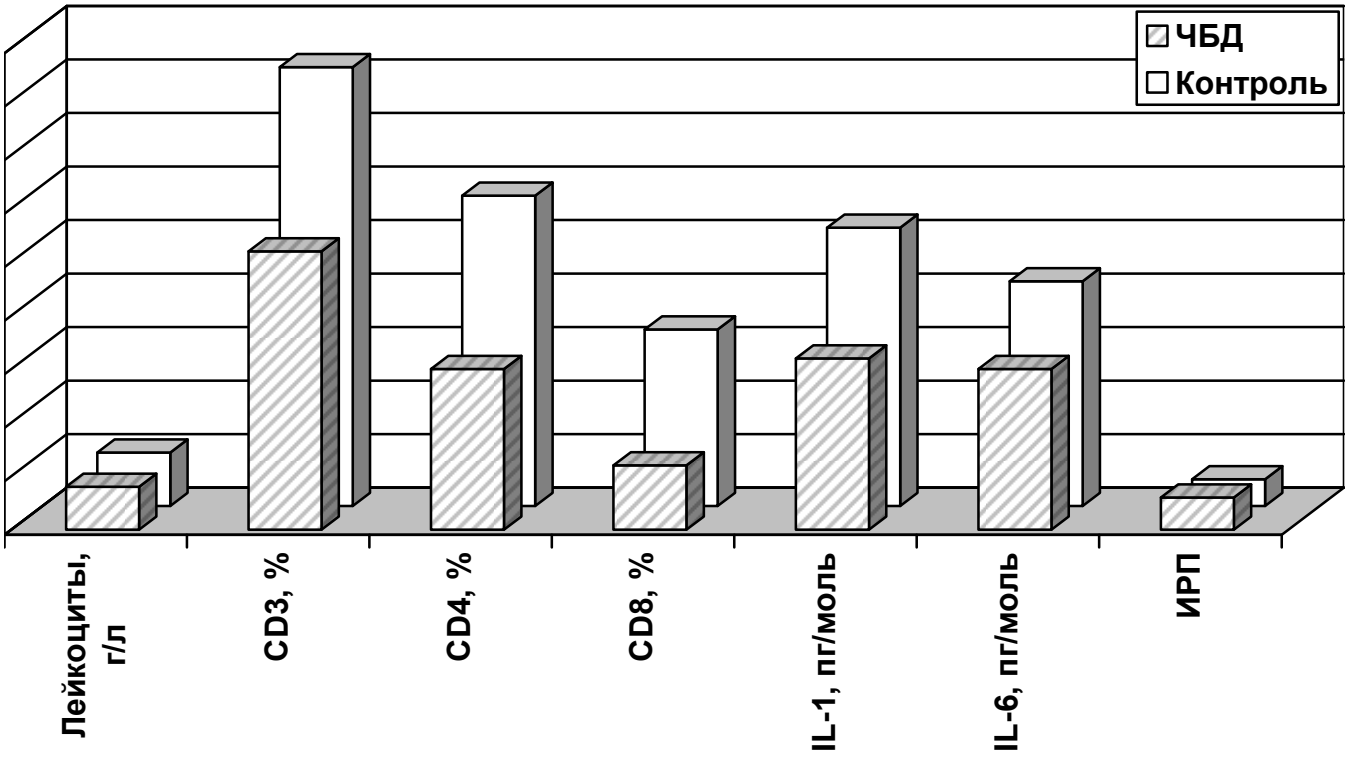


Рис. 4. Уровни показателей клеточного звена иммунитета у ЧБД школьного возраста в процентном соотношении по сравнению с ЭБД в интеркурентном периоде

В гуморальном звене иммунитета у детей школьного возраста из группы ЧБД (рис. 5) концентрация IgA была достоверно высокой, а концентрации IgG2, G3, G4 были достоверно низкими ($p<0,01$).

Корреляционный анализ позволил установить достоверную связь ($p<0,05$) показателей иммунитета с некоторыми клиническими данными у детей школьного возраста из группы ЧБД. Так, частота заболеваемости ОРВИ (на 10-м году жизни) коррелировала с уровнем CD4+ ($r=0,5447$), концентрацией сывороточного IgA ($r=0,5576$), содержанием IgG2 ($r=0,6434$), содержанием в сыворотке крови интерлейкинов IL-1β и IL-6 ($r=0,5982$ и $r=0,6158$ соответственно), а кратность и длительность эпизодов ОРВИ на 12-м году жизни коррелировала с показателями содержания IgG3 ($r=0,5698$).

Содержание IL-1 (3 и IL-6 в сыворотке крови имело связь с наличием тех или иных факторов отягощенности периода раннего детства, а именно наличием симптоматики экссудативно катарального и/или лимфатического диатезов ($r=0,5592$) и гипотрофии ($r=0,5240$). Осложненное течение ОРВИ у ЧБД школьного возраста имело обратную связь с иммуннорегуляторным показателем ($r=-0,4959$) и относительным содержанием CD3+ ($r=-0,5580$).

Кратность и длительность пневмоний у ЧБД школьного возраста коррелировала ($p<0,05$) с относительным и абсолютным содержанием CD8+ ($r=0,5650$, $r=0,6908$) и высокой кратностью эпизодов острых бронхитов ($r=0,5572$). Течение острых бронхитов у этих детей имело обратную корреляционную связь ($p<0,05$) с такими иммунологическими показателями, как относительное и абсолютное количество CD4+ ($r=-0,4268$, $r=-0,4871$), относительное содержание CD22+ ($r=-0,4886$) и содержание IL-6 ($r=-0,4444$).

Таким образом, состояние иммунной системы у ЧБД школьного возраста характеризуется супрессорной направленностью, нарушениями противокапсульной защиты и дисиммуноглобулинемией, что требует реабилитационных мероприятий.

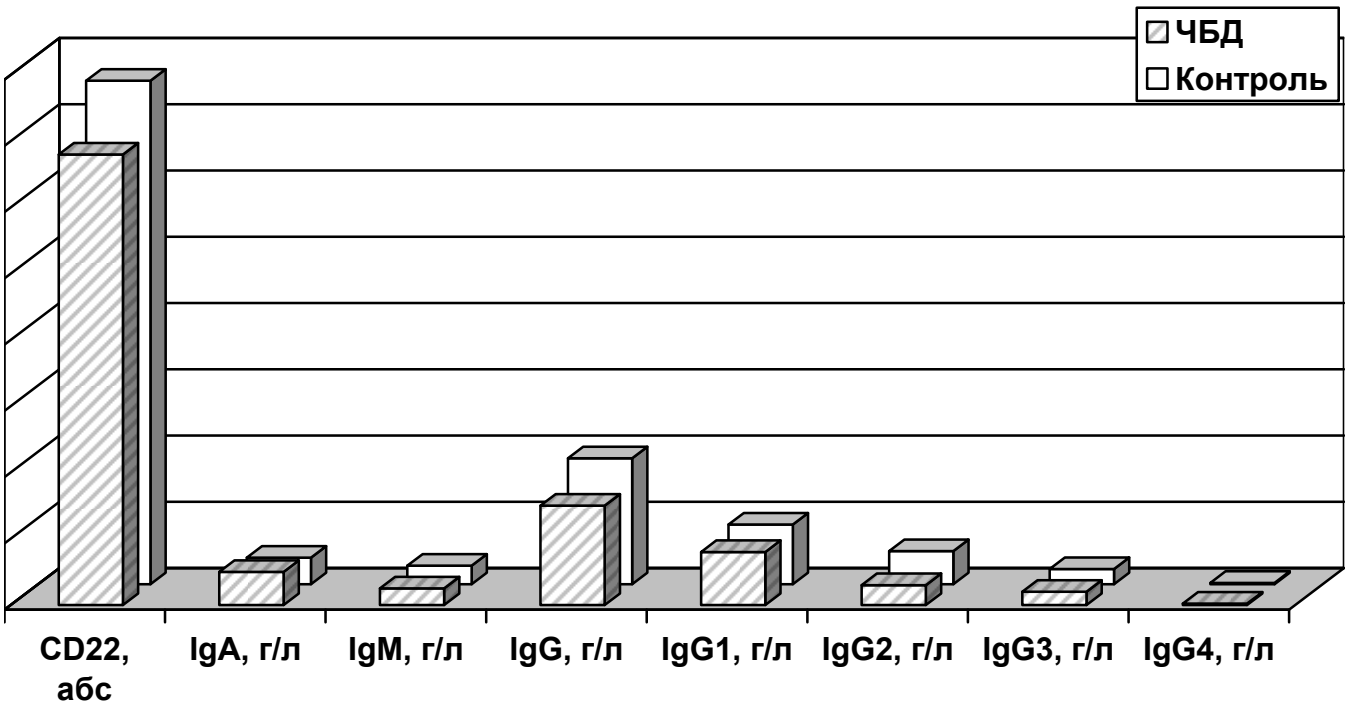


Рис. 5. Уровни показателей гуморального звена иммунитета у ЧБД школьного возраста в процентном соотношении по сравнению с ЭБД в интеркурентном периоде.

Депрессивная динамика снижения концентрации провоспалительных интерлейкинов IL-β и IL-6 в сыворотке крови ЧБД школьного возраста в интеркурентном периоде, по-видимому, связана с более выраженным экспозиционным влиянием частых и осложненных эпизодов ОРВИ в течение длительного времени.

Иммунореабилитация часто болеющих детей

Установленные изменения иммунологического статуса в интеркурентном периоде у ЧБД позволили определить этот период как функционально-несостоятельный за счет отсутствия возобновления полноценного иммунного ответа, что обусловливало необходимость проведения специфической иммунной терапии у этих детей. С учетом имеющихся изменений в иммунном статусе, нами было предложено применение циклоферона в интеркурентном периоде у ЧБД, который назначался согласно инструкции.

Клиническая эффективность терапии циклофероном у часто болеющих детей

Терапия циклофероном у часто болеющих ОРВИ детей, независимо от возраста, приводила к уменьшению частоты эпизодов ОРВИ в 2,5 ± 0,2 раза и уменьшению длительности одного респираторного эпизода на 2,3 ± 0,7 дня в среднем, что происходило на фоне значимого уменьшения проявлений синдрома периферической лимфоаденопатии, астенического и синдрома хронической интоксикации. Также следует отметить, что у ЧБД школьного возраста кратность острых бронхитов уменьшалась в 1,4 ±0,2 раза, а длительность одного эпизода острого бронхита в среднем сокращалась на 3,3 ± 0,5 дня, а у детей дошкольного возраста не были зарегистрированы случаи осложненного течения ОРВИ. При динамическом наблюдении ЧБД на протяжении года в 80% случаев при проведении контрольных посевов со слизистых оболочек зева и носа высевалась нормальная микрофлора.

Иммунологическая эффективность терапии циклофероном у часто болеющих детей дошкольного возраста

Иммунологическая эффективность терапии циклофероном у ЧБД 1-й группы представлена в табл. 9. После терапии циклофероном в клеточном звене иммунной системы ЧБД дошкольного возраста регистрировались достоверное повышение содержания CD3+ и значимое увеличение в 2,7 раза уровня CD8+ ($p<0,03$). Терапия циклофероном также способствовала достоверному снижению концентрации IL-1β в сыворотке крови ($p<0,05$).

В гуморальном звене иммунитета после терапии циклофероном регистрировалось увеличение уровня В-лимфоцитов в 2 раза ($p<0,03$). Уровень сывороточного IgA увеличивался в 3 раза ($p<0,01$), а концентрация IgG повышалась в 1,6 раза ($p<0,05$) за счет повышения содержания IgG2, что сопровождалось снижением содержания IgG4 ($p<0,05$).

Таблица 9

Показатели иммунологического статуса у детей ЧБД на фоне терапии циклофероном**

Показатели	Единицы измерения	До лечения	После лечения
CD 3+ клетки	$x10^9$/л	1,18 ±0,08	1,55±0,1*
	%	38,5 ± 2,8	54± 4,4*
CD 4+ клетки	$x10^9$/л	0,56± 0,04	0,62± 0,05
	%	28±2,1	31,0±2,5
CD 8+ клетки	$x10^9$/л	0,19±0,02	0,51 ±0,05*
	%	9,1+0,8	25± 2,4*
CD22+ клетки	$x10^9$/л	0,5± 0,05	0,85 ±0,07*
	%	18±1,8	35,7±3,1
IgA	г/л	0,63± 0,06	1,95± 0,2*
IgM	г/л	1,5±0,14	1,42± 0,13
IgG	г/л	8,4± 0,8	13,5± 1,3*
IgGl	г/л	6,75 ±0,7	5,3 ±0,49
IgG2	г/л	1,47±0,18	2,48 ±0,26*
IgG3	г/л	0,39 ±0,041	0,31 ±0,05
IgG4	г/л	0,196 ±0,002	0,110±0,001*
IL-1β	пг/моль	299 ±25	218±22*
IL-6	пг/моль	238 ±21	225 ±20

Примечание:

* данные, которые достоверно отличаются,

**дошкольный возраст.

Иммунологическая эффективность терапии циклофероном у ЧБД школьного возраста

У детей школьного возраста, которые часто болели ОРВИ, после лечения циклофероном (табл. 10) наблюдались следующие изменения иммунологических показателей: в клеточном звене регистрировалась нормализация показателей относительного и абсолютного содержания CD3+, CD4+, CD8+ ($p<0,03$), что происходило на фоне повышения уровня провоспалительного IL-1β в сыворотке крови ($p<0,05$).

В гуморальном звене иммунного ответа содержание CD22+, концентрации сывороточных IgM и IgG после терапии циклофероном достоверно увеличивались

($p<0,05$), а содержание IgA на фоне терапии достоверно уменьшалось ($p<0,05$). Характерно, что повышение содержания общего количества иммуноглобулина G происходило за счет достоверного увеличения субкласса IgG2 ($p<0,05$), в то время как концентрации других субклассов не изменялись после проведенной терапии.

Таким образом, включение циклоферона в схему иммунореабилитации у часто болеющих ОРВИ детей в возрасте от 3 до 14 лет способствовало восстановлению показателей иммунитета у детей с частыми острыми респираторными заболеваниями за счет модулирующего влияния как на клеточное, так и на гуморальное звено.

Часто болеющие дети в интеркурентном периоде характеризуются клиническими особенностями, включающими наличие астенического синдрома, синдрома хронической интоксикации и периферической микролимфоаденопатии; бактериовыделения патологической флоры со слизистых зева и носа; наличие вторичных очагов инфекции за счет аденоидных вегетации или хронического тонзиллита; осложненного течения ОРВИ.

У детей, часто и длительно болеющих (в возрасте от 3 до 14 лет), в интеркурентном периоде в иммунном статусе регистрируется снижение содержания CD3+, CD4+, CD8+ и CD22+ субпопуляций лимфоцитов, определяются дисрегуляторные нарушения соотношения субклассов иммуноглобулина G в сыворотке крови и для детей школьного возраста характерно снижение провоспалительных интерлейкинов IL-1β и IL-6 в периферический крови.

Применение циклоферона (в курсе иммунореабилитации часто и длительно болеющих детей) приводит к клиническому улучшению (снижение кратности и длительности острых эпизодов, уменьшение проявлений синдрома периферической лимфоаденопатии, астенического синдрома и синдрома хронической интоксикации, уменьшение случаев осложненного течения заболевания и восстановление нормальной флоры слизистых носа и зева).

Циклоферон, применяемый независимо от возраста, обеспечивает повышение уровня иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+ и CD22+, субпопуляций лимфоцитов), нормализует концентрацию IgG (за счет его субпопуляции G2), а у детей дошкольного возраста приводит к снижению, а у школьников – к повышению уровня провоспалительного интерлейкина 1β за счет его иммуномодулирующего влияния.

Назначение циклоферона в интеркурентном периоде позволяет уменьшить кратность острых респираторных эпизодов в среднем в 2,2 раза на протяжении года с уменьшением длительности одного эпизода на 2,7 дня. Применение циклоферона в интеркурентном периоде у детей из группы риска по формированию рецидивирующего бронхита также приводило к уменьшению кратности острых бронхитов в 1,4 раза и сокращению длительности одного эпизода острого бронхита на 3,3 дня. Показано наличие модулирующего действия циклоферона на иммунологический статус часто болеющих детей за счет нормализации содержания CD3+, CD4+, концентрации сывороточного IgG (за счет субкласса IgG2) и уровня провоспа-

лительного интерлейкина IL-1β, нивелирования синдрома дисиммуноглобулинемии и влияния препарата на уровень CD8+ и CD22+ за счет их значимого повышения содержания в сыворотке крови.

Таблица 10

Показатели иммунологического статуса у детей ЧБД на фоне терапии циклофероном**

Показатели	Единицы измерения	До лечения	После лечения
CD 3+ клетки	$x10^9$/л	1,3±0,09	1,7±0,1*
	%	46,2± 3,7	62± 4,8*
CD 4+ клетки	$x10^9$/л	0,49± 0,04	0,68± 0,07*
	%	26,1± 1,6	34±3,1*
CD 8+ клетки	$x10^9$/л	0,15±0,02	0,35± 0,04*
	%	7,6± 0,5	18± 1,7*
CD22+ клетки	$x10^9$/л	0,48± 0,07	0,9+ 0,1*
	%	21,1±3,3	35,2± 4,5*
IgA	г/л	2,1 ±0,2	1,5+0,16*
IgM	г/л	1,2±0,12	2,2± 0,2*
IgG	г/л	7,5± 0,8	14± 1,3*
IgGl	г/л	4,55 ±0,5	5,13 + 0,5
IgG2	г/л	1,82 + 0,31	2,74 ±0,38*
IgG3	г/л	0,55 ±0,08	0,42 ±0,06
IgG 4	г/л	0,101 ±0,03	0,103 + 0,01
IL-ip	пг/моль	176±23	236±23*
IL-6	пг/моль	171 ±26	191 ±20

Примечание:

* данные, которые достоверно отличаются,

** школьный возраст.

В исследованиях Т.А. Шишкиной (2005) проведено изучение микрофлоры кишечника у часто болеющих детей в возрасте от 4-х до 6 лет с целью дифференцированного подхода коррекции дисбиоза желудочнокишечного тракта.

В структуре патогенетических механизмов развития дисбиоза кишечника имели место следующие факторы: наличие в анамнезе у 44,8% матерей наблюдаемых детей хронических заболеваний, и у трети из них (29,8%) отмечались обострения этих заболеваний во время беременности. Гестоз I половины беременности отмечался у 35,5% женщин, гестоз II – у 80,2%, анемия – у 52,8%,

угроза прерывания беременности – у 50,9%.

У всех детей имели место функциональные нарушения ЖКТ, они жаловались на периодическое недомогание – 13,5%, 46,8% – сниженный аппетит, у 11,4% отмечалась изжога, тошнота, у 53,1% – боли в животе, у 46,8% – запоры, у 11,4% – неустойчивый характер стула. У 8,3% пальпировались спазмированные участки толстого кишечника, у 11,4% – умеренное вздутие живота, урчание. У 18,0% детей отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий, имелись неперевареные частицы пищи у 22,5%.

На момент проводимого наблюдения согласно критериям, предложенным В.Ю. Альбицким и А.А. Барановым, 78% детей, имеющих функциональные нарушения ЖКТ, были отнесены к группе часто болеющих (ЧБД). Заболевания сопровождались осложнениями у 73,5% детей (бронхит, отит, ларинготрахеит, лимфаденит, синусит, пневмония), прием антибактериальных средств требовался 91,2%, а у половины они применялись практически при каждом заболевании.

К группе эпизодически болеющих детей (ЭБД) относились 22% (24 ребенка). У 22,7% детей этой группы острые респираторные заболевания сопровождались осложнениями со стороны ЛОР-органов и бронхолегочной системы, антибактериальные препараты применялись у 18,2%.

Результаты бактериологического исследования кала на микропейзаж выявили нарушение видового и количественного состава микрофлоры кишечника у 96 (88,1%) дошкольников. Патогенные микроорганизмы у них не высевались. Относительно нормативных показателей здоровых детей выявлено снижение среднего уровня Lactobacillus ($p<0,001$) и повышение E. coli со сниженными ферментативными свойствами ($p<0,01$), среди условно-патогенной микрофлоры отмечалось увеличение содержания Proteus ($p<0,01$).

Уровень содержания лактобактерий (Lg 5 и меньше) выявлен у 17 (17,7%) детей. Более чем у трети наблюдаемых отмечалось незначительное снижение бифидофлоры. У 3,2% детей бифидобактерии выделялись из минимальных разведений, у двух имелась полная элиминация возбудителя.

Дисбаланс содержания полноценной кишечной палочки выявлен у 76 детей (79,2%). У 31 (40,8%) из них определено выраженное снижение, у 45 (59,2%) – повышение ее количества. Лишь у 20,8% детей содержание соответствовало норме. Эшерихии со сниженной ферментативной активностью определялись у 50 (52,1%) дошкольников, гемолизирующие формы кишечной палочки – у 3-х детей.

На фоне снижения штаммов облигатных представителей микрофлоры у 48 детей (50,0%) диагностирована контаминация локуса толстой кишки условно-патогенной флорой. Полиморфность ее состава характеризовалась типированием следующих представителей: грибы рода Candida – 38,7%, Proteus – 20,4%, из него 89,5% – Proteus vulgaris, Proteus mirabilis – 10,5%, S. aureus – 3,2%.

У часто болеющих детей, с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, микробиологические исследования в 91,8% выявили дисбиоз кишечника, характеризующийся увеличением концентрации кишечной палочки со

сниженными ферментативными свойствами ($p<0,01$) и снижением концентрации лактобактерий ($p<0,001$) относительно нормативных значений здоровых детей. Анализ иммуногемограммы у детей с дисбиозом кишечника выявил увеличение уровня CD3 ($p<0,01$),CD8 ($p<0,001$) и снижение IgA ($p<0,001$) в сыворотке крови (рис. 6). Маркерами иммунных нарушений оказались слагаемые гуморального и Т-клеточного звеньев иммунитета: $CD3_1^+CD8_1^+IgA_2^-$.

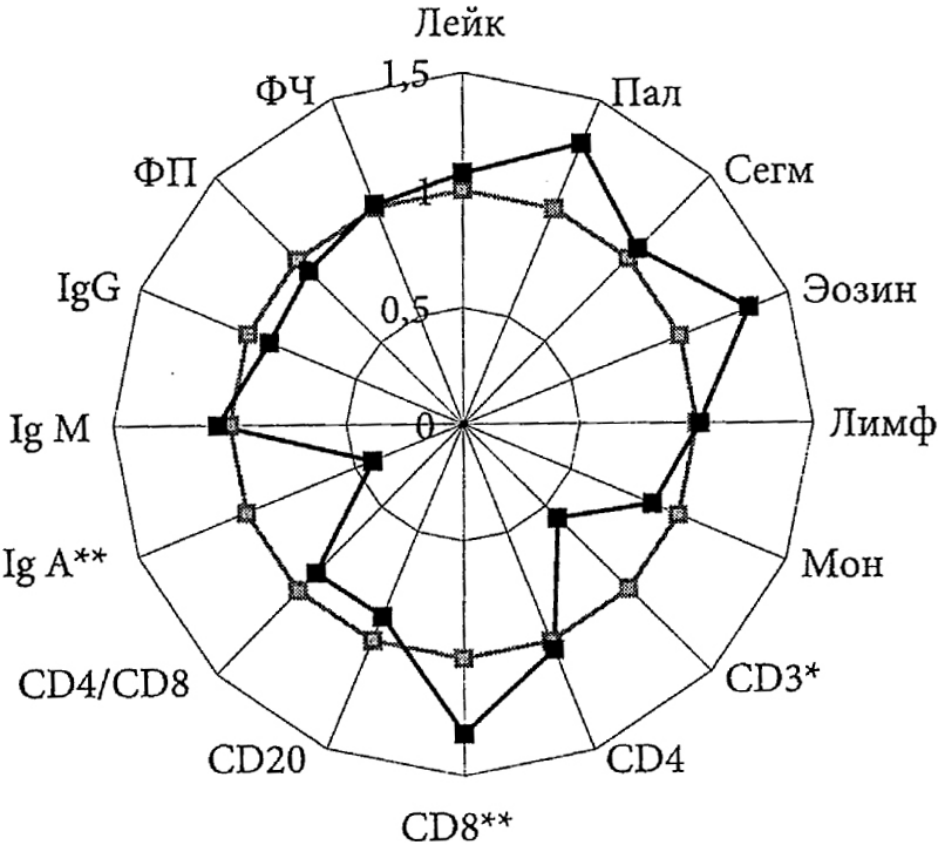


Рис. 6. Иммуногематологический статус детей, имеющих дисбиоз кишечника

* – достоверность отличий от уровня нормы при $p<0,01$;
** – достоверность отличий от уровня нормы при $p<0,001$

У детей из группы ЧБД, по сравнению с ЭБД, отмечалось повышение уровня CD8 ($p<0,05$) и снижение IgA ($p<0,01$). Маркерами иммунных нарушений у детей двух групп оказались одни и те же слагаемые гуморального и Т-клеточного звеньев иммунитета (у ЭБД – $CD3_1^+CD8_2^+ LgA_2^-$ и у ЧБД – $CD3_1^+CD8_2^+ IgA_3^-$).

По результатам частотного анализа признаки значительного иммунологического дисбаланса обнаружены у 76,7% детей.

У трети детей (36,7%) при обследовании отмечались отклонения в анализе периферической крови: повышенное количество эозинофилов (более 5,0%) выяв-

лено у 26 детей (23,9%), преимущественно с указанием аллергизации в анамнезе. Низкий уровень гемоглобина – у 16,5% и моноцитоз более 8% – у 15,6% детей.

Дети жаловались на периодическое недомогание – 27,5%, 50,0% – сниженный аппетит, у 72,7% – боли в животе, у 40,9% – запоры, у 54,6% – неустойчивый характер стула. Обложенность языка наблюдалась у 36,4% дошкольников. У 8,3% пальпировались спазмированные участки толстого кишечника, у 11,4% – умеренное вздутие живота, урчание. У 18,5% отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий.

Изменения микробиоценоза кишечника и иммунного ответа у ЧБД указывали на необходимость проведения адекватных мероприятий.

ЧБД с дисбиотическими нарушениями назначен комплекс «биовестин-лакто и циклоферон». Циклоферон дети получали по схеме: утром натощак за полчаса до еды, не разжевывая, по 1 таблетке (150 мг) 1 раз в день. 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й – дни приема препарата.

Маркерами иммунных нарушений часто болеющих детей дошкольного возраста оказались слагаемые гуморального и Т-клеточного звеньев иммунитета: $CD3_1^+CD8_2^+LgA_2^-$

После терапии «биовестин-лакто и циклоферон» достоверно уменьшилось число детей со 2-3-й степенью нарушения количества CD3, CD4, полностью нивелировалась недостаточность иммунорегуляторного индекса. Также наметилась тенденция к сокращению частоты регистрации дефицита 2-3-й степени выраженности по таким показателям, как CD8 и уровень IgA.

По результатам частотного анализа признаки иммунного дисбаланса после применения комплекса препаратов обнаруживались у меньшего количества детей, снизилось число детей, имеющих отклонения 2-3-й степени от уровня нормативных значений по 3 показателям иммунограммы.

Формула мишеней действия препарата имела вид –

$CD8_1^-CD4/CD8_2^+CD20_1^+$(Рис. 7).

Применение биовестина-лакто с циклофероном выполнило задачу рациональной коррекции нарушений микробиоценоза кишечника. Назначение комплекса не оказывало отрицательного влияния на организм ребенка.

Таким образом, назначение комплекса пробиотика с циклофероном нормализует микрофлор толстой кишки и восстанавливает иммунные показатели, что позволяет рекомендовать данный комплекс для коррекции дисбиоза у часто болеющих детей.

Биовестиин-лакто следует принимать по 2 мл 2 раза в день за 30 минут до еды в течение 3 недель. Циклоферон предпочтительнее назначать по схеме: утром натощак за полчаса до еды, не разжевывая, в возрастной дозе 1 раз в день на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й день приема препарата.

В исследованиях, проведенных под руководством О.В. Тихомировой (2004, 2005), показано снижение (у переносимых инвазивные формы кишечных инфекций часто болеющих детей) воспалительных явлений в кишечнике. Доказано положи-

тельное влияние препарата на состояние микробиоценоза кишечника, на санацию от возбудителей, на показатели системного и местного иммунного ответа (повышение уровня секреторного иммуноглобулина А), под воздействием циклоферона отмечено увеличение индигенной анаэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры, что способствовало гладкому течению заболевания и предотвращало формирование персистенции возбудителя.

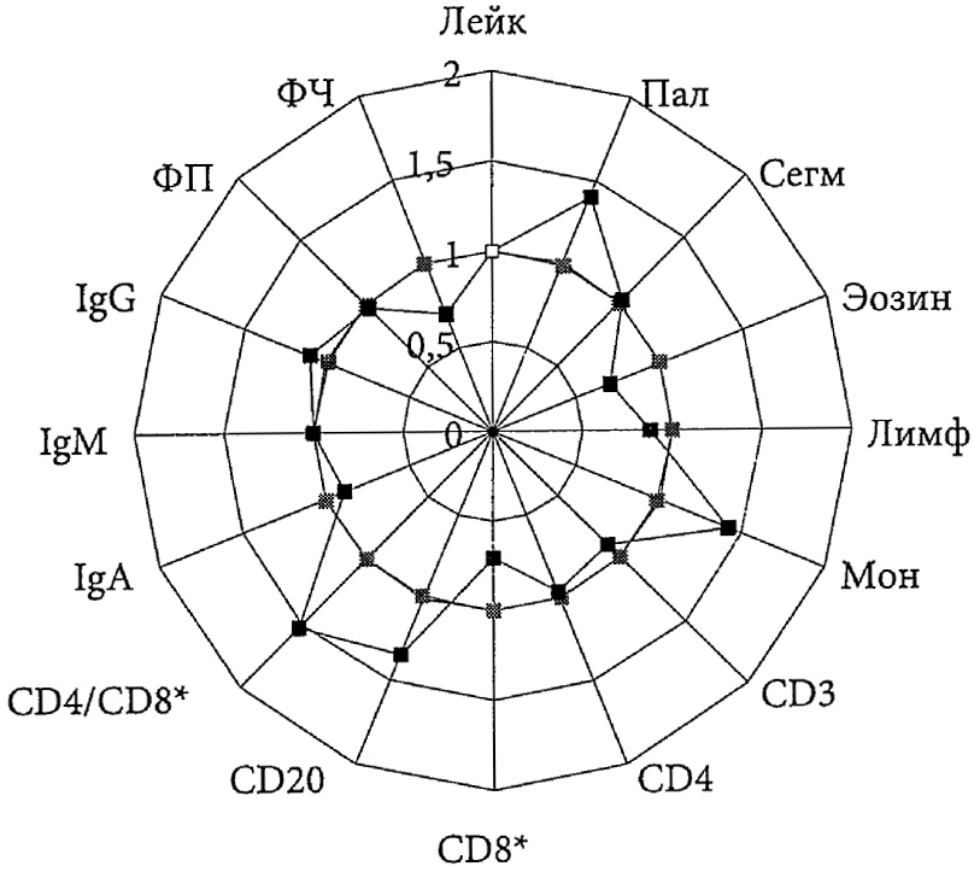


Рис. 7. Динамика показателей иммуногематологического статуса у детей, получивших биовестин-лакто и циклоферон, относительно исходных данных

* – достоверность отличий от исходного уровня при $p<0,05$

Иммунотерапия

К препаратам иммунотропного действия относятся иммунотропные препараты микробного происхождения или их синтетические аналоги.

Для иммунотерапии используют также мембранные фракции и их синтетические аналоги бактерий, вызывающих респираторные инфекции (ликопид, биостим), стимулирующие неспецифическую резистентность организма, но не способствующие выработке специфического иммунитета против возбудителей.

Специфическая активная иммунизация против наиболее распространенных

возбудителей острых респираторных заболеваний выгодно отличается от неспецифической иммуностимуляции своей целенаправленностью и эффективностью. К сожалению, у наиболее высокоэффективного метода профилактики инфекционных заболеваний – вакцин сегодня ограниченные возможности, против большинства возбудителей вакцин не существует. Поэтому значимы на сегодняшний день так называемые «вакциноподобные» препараты, действие которых направлено на создание специфического иммунитета против конкретного возбудителя.

В последние годы для лечения и профилактики заболеваний в группе часто болеющих детей широкое применение получили иммунокорректоры бактериального происхождения, вызывающие формирование селективного иммунного ответа против конкретного возбудителя. Бактериальные иммунопрепараты делятся на три группы:

а) очищенные бактериальные лизаты;

б) иммуностимулирующие мембранные фракции;

в) бактериальные рибосомы в комбинации с мембранными фракциями.

Среди наиболее изученных препаратов нового поколения следует выделить биостим, ибупрофен, иммунал, имунофан, ИРС 19, ликопид, миелопид, полиоксидоний и некоторые другие. В табл. 11 сведена воедино информация о новом поколении иммуномодуляторов, отличающихся по составу, механизму действия и показаниям для медицинского применения. Новое поколение ИМ представляет собой очень пеструю группу препаратов, отличающихся по природе и механизмам действия.

Необходимо помнить и о ПРЕПАРАТЕ, содержащим антитела к респираторной группе вирусов, – **ЧИГАИНЕ**, который получен из женского молозива с обработкой по специальной технологии. Выпускается в НИИ гриппа РАМН. Нами препарат вводился интраназально и ингаляционно, это позволило повысить индекс эффективности до 2,0 и 3,0 против 1,1 в группе контроля, при показателе защищенности 50-67%.

Комбинированное применение чигаина с индуктором эндогенного интерферона (циклофероном) повысило индекс эффективности до 40, а показатель защищенности до 75,0%.

Таблица 11

Новое поколение иммуномодуляторов

Название	Механизм действия	Показания
Алкимер	Усиливает активность Ти В-лимфоцитов, макрофагов, нормализует воспроизводство	Лечение и профилактика иммунодефицитов при инфекционных и аллергических заболеваниях
Биостим	Активирует локальный иммунный ответ на бронхолегочном уровне, активирует фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет	Профилактика хронических рецидивирующих инфекций дыхательных путей

Название	Механизм действия	Показания
Глутоксим	Воздействует на внутриклеточные процессы тиолового обмена, влияет на редокс-состояние клеток	В качестве средства профилактики и лечения иммунодефицитных состояний
Ибупрофен	Ингибирует циклооксигеназу и тормозит синтез простогландинов, стимулирует образование эндогенного интерферона	И нфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов, ревматоидный артрит, суставные и внесуставные формы ревматоидных заболеваний
Иммунал	Повышает активность фагоцитов и клеток ретикулоэндотелиальной системы печени. Стимулирует костномозговое кроветворение, увеличивает количество гранулоцитов	Повторяющиеся простуды, профилактика ОРВИ, гриппа, предупреждение иммунодефицита при длительной терапии антибиотиками
Имунофан	Обладает дезинтоксиционным, гепатопротективным и антиоксидантным действием. Активирует иммунную систему и окислительно-восстановительные процессы	Для профилактики и лечения иммунодефицитных состояний различной этиологии – злокачественные опухоли, СПИД, цитомегаловирусные инфекции, токсоплазмоз, хламидиоз, вирусный гепатит, псориаз
ИРС 19	Увеличивает активность секреторных иммуноглобулинов типа А, содержание лизоцима и стимулирует фагоцитоз	Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, органов дыхания, инфекционно-аллергическая бронхиальная астма. Профилактика осложнений гриппа и др. вирусных заболеваний

Иммуноглобулины

Отдельную группу препаратов, применяемых при тяжелых, осложненных ОРВИ, особенно у лиц с иммунодефицитом, составляют как стандартные иммуноглобулиновые препараты, так и обогащенные антителами класса IgM (пентаглобин и др.). Доза и кратность введения иммуноглобулинов подбирается индивидуально. В том случае, когда не удается достичь минимального защитного уровня IgG в сыворотке крови или происходит его быстрое снижение, кратность введения и разовые дозы стандартных иммуноглобулиновых препаратов могут быть изменены.

В России зарегистрированы и разрешены к применению следующие стандартные иммуноглобулины для в/в введения: иммуноглобулин человека для внутривенного введения («Имбио», Россия); иммуноглобулин («Biochemie Gmbh», Австрия); интроглобин Ф («Biotest Pharma Gmbh», Германия); октагам («Oktapharma AG», Швейцария); сандоглобулин («Novartis Pharma Services», Швейцария); эндобулин («Immuno AG», Австрия); биавен В. И. («Pharma Biajini Spa», Италия); вигам-ликвид («Bio Products Laboratory», Великобритания); вигам-С («Bio Products Laboratory», Великобритания). Из иммуноглобулинов, обогащенных антителами класса IgM, разрешен к применению только пентаглобин («Biotest Pharma Gmbh», Германия).

Коррекциия дисбиоза кишечника проводится строго индивидуально, под контролем лабораторного обследования кала на дисбактериоз, показанного детям, часто и длительно болеющим и получавшим много антибиотиков.

Симптоматическая терапия

К средствам симптоматической терапии, применяющимся в комплексном лечении гриппа и ОРВИ, следует отнести:

1. **Жаропонижающие препараты**. Необходимо помнить, что за последние 20 лет доказана опасность для детей ряда жаропонижающих препаратов. У детей не применяются амидопирин, антипирин, фенацетин, аспирин, анальгин, салициламид, свечи Цефекон-М (с амидопирином) и свечи Цефекон (с фенацетином). У детей в качестве жаропонижающих используются только парацетамол и ибупрофен, а также литическая смесь (раствор аминазина и пипольфена или, что менее желательно аминазина и анальгина).

2. **Препараты для проведения нейровегетативной защиты** — дроперидол, дофамин (допамин).

3. **Средства, применяемые при рините**. Сосудосуживающие капли (ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин, навизин, длянос, отривин, галазолин, саноpин, виброцил); назальные сосудосуживающие спреи (фервекс-спрей от насморка, назол, длянос, виброцил); оральные препараты, уменьшающие секрецию слизистой оболочки носа (ринопронт-капсулы, ринопронт-сироп, кlариназе, фервекс для детей).

4. **Противокашлевые и отхаркивающие средства**. Терапевтический эффект противокашлевых средств достигается за счет снижения чувствительности рецепторов трахеобронхиального дерева или в результате угнетения кашлевого центра продолговатого мозга. Показаниями к их применению является сухой раздражающий непродуктивный мучительный кашель, наблюдающийся при гриппе и ОРВИ, и других заболеваниях верхних дыхательных путей. Из наркотических препаратов используется кодеин или комбинированный препарат кодипронт (кодеин+фенилтолоксамин). Из ненаркотических препаратов центрального действия следует назвать синекод (бутамират), глаувент (глауцина гидрохлорид), седотуссин (пентоксиверин), фервекс от сухого кашля, а также препараты периферического действия – либексин (преноксиндиазина гидрохлорид), левопронт (леводропропиз),

гелицидин и противокашлевые комбинированные препараты – туссин плюс (декстрометорфан + гвайфенезии), стоптуссин (бутамират + гвайфенезин), бронхолитин. Широко представлены муколитические средства, которые могут быть использованы как в виде пероральной формы, так и в виде ингаляций или интратрахеалыю. Следует назвать следующие препараты данной группы: дорназа альфа (пульмозим), ацетилцистеин (АЦЦ, мукобене, мукодин, экзомюк), месна (мистарбон), карбоцистеин (бронкатар, мукодин, мукопронт, флювик); из муколитических препаратов с отхаркивающим эффектом хорошо зарекомендовали себя бромгексин (бизолвон, броксин, сольвин, флегамин, фулпен), амброксол (амбробене, амброгексал, амбролан, амбросан, лазолван).

Отхаркивающие средства представлены следующими препаратами: бронхикум эликсир, бронхолитиц, гексапневмин, глицерам, грудные сборы № 1, 2 и 3, грудной эликсир, доктор Мом, колдрекс, ликорин, мукалтин, пектуссин, пертуссин, термопсин, туссин.

5. **Бронхолитические препараты**: сальбутамол (вентолин), тербуталин (бриканил), фенотерол (беротек), бародуал, орципреналин (алупент, астмопент).

6. **Противовоспалительные препараты**: ингаляционные или системного действия глюкокортикостероидные препараты. Накоплен позитивный опыт использования нового нестероидного противовоспалительного препарата эреспал (фенспирид) с тропностью к слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

7. **Антигистаминные препараты**: супрастин, диазолин, фенкарол, перитол, тавегил, кларитин, фенистил, зиртек, семпрекс и др. Следует упомянуть комбинированный отечественный препарат – антигриппин (ЗАО "Антивирал", Санкт-Петербург, Россия), представляющий сбалансированную смесь ацетилсалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, рутина, метамизола, дифенгидрамина, кальция глюконата. Необходимо отметить, что анальгин (нередко входящий в антигриппин) запрещен в США и европейских странах, поскольку вызывает агранулоцитоз, представляя реальную угрозу для пациентов с осложненным гриппом, ведь респираторные вирусы вызывают подавление иммунитета, связанное с лейкопенией (Киселев О. И., 2004).

8. **Препараты растительного и животного происхождения**.

С лечебной и профилактической целью широко применяются так называемые стимулирующие и общеукрепляющие средства — адаптогены растительного происхождения (фитоадаптогены): таблетки и настойка женьшеня; экстракт элеутерококка (препарат «Элтон», содержащий экстракт элеутерококка, цветочную пыльцу, витамины Е и С); настойка китайского лимонника, заманихи, аралии, родиолы, эхинацеи, каланхоэ; экстракт корня солодки, алоэ, левзеи; мумие, фитогор, эраконд. Интерфероногенной и, следовательно, антивирусной активностью обладают лекарственные растения арника, мать-и-мачеха, омела белая, кубышка желтая. Эти лекарственные растения используются в виде отваров и настоев, сокращая длительность заболевания, выраженность синдрома интоксикации и снижая вероятность бактериальных осложнений.

В последние годы большую популярность приобрела ароматерапия, при которой высокоактивные вещества, содержащиеся в парах масел, полученных из лекарственных растений, оказывают лечебное воздействие.

В профилактических целях используются также адаптогены животного происхождения, такие как пантокрин и линетол, а также метилурацил, пентоксил, оротат калия, сафинор и др. Эффект последних препаратов обусловлен усилением синтеза иммуноглобулинов, повышением фагоцитарной активности и завершенности фагоцитоза.

Вместо заключения

Рациональное применение лекарственных средств для профилактики и лечения ОРВИ

Острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), при которых поражается слизистая оболочка полости носа, глотки, гортани, в России, по официальным данным, страдает 35 млн человек в год, при этом, экономический ущерб от гриппа составляет более 5 000 000 000 рублей, а от ОРЗ негриппозной этиологии более 20 000 000 000 рублей.

Слизистая оболочка верхних дыхательных путей является первым местом контакта организма с вирусами, бактериями и аллергенами, вызывающими на ее поверхности воспалительную реакцию. Анатомические и физиологические особенности верхних дыхательных путей создают благоприятные условия для активной жизнедеятельности, размножения и персистенции патогенной флоры. Существующие механизмы защиты (иммуноглобулины, ферменты, вырабатываемые клетками слизистой оболочки дыхательных путей) позволяют успешно справляться с агрессивным влиянием возбудителей. Основную функцию берет на себя эпителий слизистой оболочки дыхательных путей, способствуя их уничтожению и удалению.

К важнейшим факторам естественного иммунитета, обеспечивающим защиту организма от широкого спектра инфекционных агентов относятся интерфероны. Противовирусное действие, направленное непосредственно на причину заболевания, занимает одно из ключевых мест в арсенале борьбы против ОРЗ, поскольку репликация вируса достигает пика на ранних этапах развития заболевания.

На первом этапе вирусного инфицирования локально (в воротах инфекции) интерфероны первого типа (альфа/бета) осуществляют три взаимосвязанных действия:

- внутриклеточную ингибицию репродукции вирусов;
- удаление инфицированного материала;
- защиту вновь образованным интерфероном незараженных клеток.

Однако не всегда исход может быть благоприятным, и описанные эффекты оказываются недостаточными для прекращения инфекционного процесса, в результате развивается острое или хроническое заболевание с продукцией ранних цитокинов. За счет активации CD4-CD8-клеток развивается специфический, опосредованный Т-В клеточный иммунный ответ, переходящий в адаптивный иммунный ответ, протекающий по известной схеме опосредованных CD4-хелперами клеточных реакций, либо по типу Th1, с продукцией провоспалительных цитокинов, либо по типу Th2, с продукцией интерлейкина 4,6.

Несмотря на весьма обширный список лекарственных препаратов, ОРВИ и грипп остаются до сих пор плохо контролируемыми инфекциями. Одной из причин этой парадоксальной ситуации следует считать нерациональную фармакотерапию, проводимую без учета фармакодинамики и фармакокинетики применяемых

препаратов. Другие причины связаны с полиэтиологичностью возбудителей, отсутствием вакцин (за исключением гриппа) для специфической профилактики, скоростью и массовостью поражений, смешанным характером инфекций, изменчивостью антигенных свойств вирусов и развивающейся резистентностью к препаратам.

Последовательность рациональной фармакотерапии следует разделить на три основных периода, выделив в каждом из них препараты первой линии защиты и параллельно рекомендуемую поддерживающую терапию.

В первый предэпидемический период особую значимость приобретает комплекс санитарно-оздоровительных мероприятий (особенно для групп повышенного риска), средства специфической профилактики и применение препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма (иммунокорректоры, адаптогены, поливитамины).

Во время эпидемического подъема заболеваемости (второй период) необходимо использовать препараты, обладающие прямым действием и ингибирующие репродукцию вирусов.

В случае начала регистрации заболеваний ОРВИ (третий период) в первые 24-48 часов после появления типичных симптомов поражения респираторного тракта необходимо использовать средства, предназначенные для интенсивной этиотропной терапии (химиопрепараты и индукторы интерферона) наряду с симптоматической терапией (противокашлевые, жаропонижающие, бронхолитические, антигистаминные препараты). Описанный алгоритм применения препаратов является наиболее эффективным и научно-обоснованным.

Литература

1. Атауллаханов О.А., Гинцбург А.Л. Иммунитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем // Педиатрия. 2005. № 4.
2. Баранов А.А., Каганов Б.С, Горелов А.В. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. М., 2004.
3. Бережной В.В. Иммунокоррекция в педиатрии // www.info. medolina.ru
4. Ботвиньева В.В. Частая повторная респираторная заболеваемость у детей. М., 1990.
5. Вельтищев Ю.Е.Становление и развитие иммунной системы у детей (лекция № 21). М., 1998.
6. Горелов А.В., Милютина Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. М., 2005.
7. Дриневский В.П., Осидак Л.В., Цымбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. СПб. 2003.
8. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные препараты в педиатрии. М., 2005.
9. Зрячкин Н.И., Поляков К.А. Часто болеющие дети (причины частой заболеваемости и оздоровление). Саратов, 2005.
10. Иванова В.В. Состояние иммунитета и резистентности детей, больных ОРВИ, и методы корригирующей терапии: Автореф. дисс... д.м.н. М., 1986.
11. Иванова В.В. Острые респираторно-вирусные заболевания // Инфекционные болезни у детей. М., 2002.
12. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Шилова И.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей // Педиатрия. 2005. № 4.
13. Киселев О.И., Маринич И.Г., Соминина А.А. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб., 2003.
14. Коровина Н.А. Часто и длительно болеющие дети: терминология, патофизиология, терапевтические подходы // Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике. М., 2002. С. 7-17.
15. Кузьменко Л.Г., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Иммунокоррекция тактивином в комплексном лечении часто болеющих детей: Пособие для врачей. М., 2005.
16. Малиновская В.В., Доскин В.А., Зайцева О.В. Виферон в лечении детей и взрослых, часто болеющих вирусно-бактериальными инфекциями. М., 2005.
17. Макарова З.С, Голубева Л.С. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей. М., 2004.

18. Михапленко А.А.,Макаренко О.С. Самошин О.Л. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения полиоксидония // Иммунология. 2005. № 4.
19. Намазова Л.С, Ботвинъева В.В., Торшхоева Р.М. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // Педиатрическая фармакология. 2005. № 1.
20. Намазова Л.С, Торшхоева Р.М. Часто болеющие дети: материалы для интерактивного семинара. М., 2005.
21. Починок Т.В. Иммунные и метаболические нарушения у детей, часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями // www.umj.com.ua/arhiv
22. Романцов М.Г. Реабилитационное лечение детей, часто болеющих респираторными заболеваниями: Автореф. дисс... д.м.н. М., 1992.
23. Романцов М.Г. Респираторные заболевания у детей. М., 2003.
24. Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Шульдякова О.Г. Сравнительная профилактическая и фармакоэкономическая эффективность противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях. СПб. 2004.
25. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Практика педиатра. 2005. № 12.
26. Сотникова Н.Ю. Преимущества иммунокоррекции у часто болеющих детей // www.solvay-pharma.com.ua
27. Свистушкин В.М. Пациент с развернутой картиной ОРЗ. М., 2005.
28. Смирнов В.С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. СПб., 2004.
29. Сравнительная профилактическая и фармакоэкономическая эффективность противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях / Под ред. М.Г. Романцова, Ф.И. Ершова, О.Г. Шульдяковой. СПб., 2004.
30. Шишкина Т.А. Состояние микробиоценоза желудочно-кишечного тракта и его коррекция у часто болеющих детей: Автореф. дисс... к. м. н. М., 2005.
31. Фрейдлин И.С. От иммунорегуляции к иммунокоррекции: Актовая речь. СПб., 1995.
32. Физиотерапия при инфекционных заболеваниях у детей и подростков: Учебно-методическое пособие / Под ред. Н. П. Куприной. Воронеж, 2004.
33. Царегородцев А.Д., Таболин В.А. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / Пульмонология. М., 2002.
34. Чернова Н. Д., Кузъменко Л. Г. Состояние системы иммунитета и ее коррекция у часто болеющих детей в интерморбидном периоде // www.medplus.org/Russian

ЦИКЛОФЕРОН

Противовирусное, антихламидийное средство с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом

Противовирусное, антихламидийное средство с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом Циклоферон -N-(1-дезокси-d-глюцитол-1-ил)-N-метиламмоний-10-метил-карбоксилат акридона. Циклоферон является низкомолекулярным индуктором интерферона, что определяет широкий спектр его биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и др.). Циклоферон эффективен в отношении вирусов клещевого энцефалита, гриппа, гепатита, герпеса, цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека, вируса папилломы и других вирусов. Установлена высокая эффективность препарата в комплексной терапии острых и хронических бактериальных инфекций (хламидиозы, рожистое воспаление, бронхиты, пневмонии, послеоперационные осложнения, бактериальные и грибковые инфекции мочеполовой системы, серозные менингиты, язвенная болезнь) в качестве компонента иммунотерапии. Циклоферон проявляет высокую эффективность при ревматических и системных заболеваниях соединительной ткани, подавляя аутоиммунные реакции и оказывая противовоспалительное и обезболивающее действие. Иммуномодулирующий эффект Циклоферона выражается в коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного происхождения и аутоиммунных заболеваниях.

Циклоферон применяют у взрослых и детей старше 4 лет.

АМПУЛЫ

12,5 % - по 2 ml (в упаковке 5 ампул, в коробке 150 упаковок).
Регистрационный номер П.05.03/06972 от 30.05.03

Показания к применению:

У взрослых:

- при лечении ВИЧ-инфекции (стадии 2А-3В);
- в комплексной терапии нейроинфекции (серозные менингиты, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма), рассеянный склероз и др.);
- при лечении вирусных гепатитов (А, В, С), герпеса и цитомегаловирусной инфекции;
- при вторичных иммунодефицитах различной этиологии: острые и хронические бактериальные и грибковые инфекции, ожоги, радиационные поражения, язвенная болезнь и другие иммунодефицитные состояния;
- при хламидийных инфекциях (венерическая лимфогранулема, урогенитальные хламидиозы, хламидийные реактивные артриты);
- при ревматических и системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидные артриты, другие аутоиммунные заболевания соединительной ткани);
- при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов (деформирующий остеоартроз и др.)

У детей:

- при вирусных гепатитах А, В, С, дельта, GP и ВИЧ-инфекции;
- при герпетической инфекции (простой герпес, цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз и др).

ТАБЛЕТКИ

по 0,15 г, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.
Упаковки по 10 и 50 таблеток, в коробке 300 и 100 упаковок.
Регистрационный номер Р02.03/059588 от 17.02.03

Показания к применению:

Циклоферон применяют у взрослых в комплексной терапии:

- ВИЧ-инфекции (стадии 1А-3В).
- Гриппа и острых респираторных заболеваний.
- Вирусных гепатитов А, В и С.
- Герпетической инфекции.
- Нейроинфекции: серозные менингиты, клещевой бореллиоз (болезнь Лайма).
- Острых кишечных инфекций.

У детей, начиная с 10 лет, в комплексной терапии:

- ВИЧ-инфекции (стадии 1А-3В).

У детей, начиная с четырех лет, в комплексной терапии:

- Острых и хронических гапатитов В и С.
- Герпетической инфекции.
- Профилактики и лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.
- Острых кишечных инфекций.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Хорошо переносится больными. Побочного действия при применении не выявлено.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:

Циклоферон совместим и хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами, традиционно применяемыми при лечении указанных заболеваний (антибиотики, химиопрепараты и др.)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ И ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМ:

Не рекомендуется женщинам в период беременности и кормления грудью. Не рекомендуется применение Циклоферона у лиц с декомпенсированным циррозом печени. При заболеваниях щитовидной железы применение Циклоферона проводить под контролем эндокринолога.

Реамберин®

(REAMBERIN)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
20.07.06 № 499
Реєстраційне посвідчення
№ UA/0530/01/01

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин;
склад: 1 мл розчину містить: М-(1-дезоксі-В-глюцитол-1-іл)-К-метиламонію, натрію сукцинату 0,015 г (15 мг), натрію хлориду 0,006 г (6 мг), калію хлориду 0,0003 г (0,3 мг), магнію хлориду 0,00012 г (0,12 мг);
допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

ФОРМА ВИПУСКУ

Розчин для інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Розчини для внутрішньовенного введення. Код АТС В05Х А31.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка. Препарат має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату зумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок. У постінфарктний період препарат стимулює репараційні процеси в міокарді. При ураженні тканини печінки препарат сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів-маркерів цитолітичного синдрому.
Фармакокінетика. Не вивчалась.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, значна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, різні порушення кровообігу органів і тканин; порушення мікроциркуляції;
- інтоксикація різної етіології: отруєння ксенобіотиками або ендогенна інтоксикація;
- шок: геморагічний, кардіогенний, опіковий, травматичний, інфекційно-токсичний;
- комплексна терапія токсичних гепатитів, холестазу, затяжних форм вірусних
  гепатитів з жовтухою.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенно (краплинно), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більше 90 крап./хв (1-1,5 мл/хв).

Дорослим зазвичай призначають 400-800 мл/добу. Швидкість введення препарату і дозування визначають відповідно до стану хворого.

При тяжких формах шоку, гіпоксії та інтоксикації рекомендується поєднання з колоїдними кровозамінниками та іншими розчинами для інфузій.

При гепатитах дорослим призначають у добовій дозі 200-400 мл розчину, протягом 2-10 днів, залежно від форми і тяжкості захворювання, з контролем маркерних ферментів ураження печінки.

Залежно від ступеня тяжкості захворювання курс лікування становить 7-11 днів.

Дітям першого року життя вводиться внутрішньовенно крапельно з розрахунку 2-5 мл/кг маси тіла щодня один раз на добу.

Недоношеним дітям доцільно вводити розчин зі швидкістю 3-6 мл/год.

Дітям від 1 до 14 років призначають в добовій дозі 10 мл/кг маси тіла зі швидкістю 3-4 мл/хв, але не більше 400 мл на добу. Дозу ділять на 2 введення. Тривалість курсу лікування становить 5 діб.

ПОБІЧНА ДІЯ

Можливі алергічні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короткочасні реакції у вигляді відчуття жару та почервоніння верхньої частини тіла.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Індивідуальна непереносимість, черепно-мозкова травма з набряком головного мозку.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Може виникнути артеріальна гіпотензія, що потребує припинення вливання препарату, а за необхідності – введення ефедрину, серцевих засобів, кальцію хлориду, поліглюкіну, гіпертензивних препаратів.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

З обережністю застосовують у випадку, якщо користь від застосування препарату переважає ризик у період вагітності та лактації.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Препарат є антагоністом барбітуратів.

УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до 25°С. Можливе заморожування під час транспортування. При зміні кольору розчину або за наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

УМОВИ ВІДПУСКУ

За рецептом.

УПАКОВКА

Флакон скляний по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

ВИРОБНИК

ТОВ Науково-технологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН, Російська Федерація.

АДРЕСА

ТОВ НТФФ ПОЛІСАН,
Російська Федерація, 191119, м. Санкт-Петербург, Ліговський пр, 112;
т/ф. (812) 710-82-25

Заступник директора
Державного-фармакологічного центру
МОЗ України, д.м.н. **Т.А. Бухтіарова**