

© Н.Г. Соболева, 2009

Н.Г. Соболева

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ПОЛИАРТИКУЛЯРНОЙ ФОРМОЙ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, РФ

В настоящее время одной из глобальных проблем медицины и биологии в целом является нарушение баланса и взаимоотношений в системе микро- и макроорганизмов (по отношению к человеку прежде всего). В основе данных нарушений лежат изменения окружающей среды, во многом вызванные массовым применением препаратов антибактериальной направленности, что в свою очередь вызывает изменения эндоэкологического равновесия в пользу вирусного микроокружения [1].

С одной стороны, следствием подобных явлений можно признать тот факт, что наиболее распространенными заболеваниями в детском возрасте являются острые респираторные инфекции (ОРИ), в подавляющем большинстве случаев вызываемые вирусами. С другой стороны, как показывают наблюдения последних лет, возбудители таких «быстрых» и «коротко протекающих» вирусных инфекций, как вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, а тем более аденовирусы нередко персистируют на слизистых оболочках организма ребенка даже при клиническом выздоровлении после заболевания ОРИ [2, 3]. Вследствие этого персистирующие вирусные инфекции могут рассматриваться не только как инфекционное заболевание, но и как проявление генетически обусловленных нарушений внутренней среды организма человека, ведущих к необратимым для него как биологического вида последствиям. Например, согласно данным [2], у детей, страдающих аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, бронхиальная астма), была выявлена персистенция в носоглотке вирусов парагриппа, гриппа, аденовирусов (у 32%, 64% и 90% обследованных детей). Существует мнение о том, что в развитии многих патологических состояний ведущая роль принадлежит вирусам, однако продолжается поиск доказательств характера их участия — либо в роли этиологического фактора, либо триггера.

В частности, в последнее время все чаще указывается на выраженную связь между вирусами и развитием хронических воспалительных процессов, в том числе и аутоиммунных заболеваний соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата [4].

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — это хроническое воспалительное заболевание суставов, характеризующееся сложным аутоиммунным патогенезом, неуклонно прогрессирующим

течением, возможным вовлечением в процесс внутренних органов и частым развитием инвалидности у детей [4, 5]. Известно, что при ЮРА чаще всего отмечаются сочетанные и генетически обусловленные нарушения в основных звеньях специфического иммунитета (клеточном и гуморальном) [6].

Так, наши исследования также показали, что у большинства детей в период обострения ЮРА (например, полиартикулярная форма) отмечались выраженные изменения как со стороны клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. Абсолютное содержание CD4(+) и CD16(+)-лимфоцитов было значимо выше по сравнению со здоровыми детьми, а уровень абсолютных значений CD8(+)-лимфоцитов был значимо ниже, чем аналогичный показатель у здоровых детей. Анализ показателей гуморального звена иммунной системы детей с полиартикулярным ЮРА свидетельствовал о выраженном дисбалансе иммуноглобулинов (увеличение концентрации IgA и значимое возрастание содержания IgM и IgG) в период обострения заболевания. При этом отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) возрастание содержания ЦИК в крови в период обострения ЮРА. Исследование функциональной активности циркулирующих нейтрофилов показало, что среди них достоверно снижено число клеток, способных к активному фагоцитозу ($p < 0,01$) [7].

Формирующийся у детей, больных ЮРА, при сочетании двух описанных выше явлений патологический круг может быть представлен следующим образом. Повсеместное распространение вирусных инфекций предопределяет, с одной стороны, угнетение системы противoinфекционной защиты и, в частности, звеньев иммунной системы. С другой стороны, возрастание удельного веса оппортунистических вирусных инфекций, первичное возникновение или реактивация данных заболеваний зачастую связаны с супрессией иммунной системы, обусловленной как генетическими, так и приобретенными факторами, и, особенно, усиливающейся на фоне глюкокортикоидной и другой терапии, носящей иммуносупрессивный характер. Присоединение вирусной инфекции при ЮРА часто приводит к тяжелому течению основного заболевания с развитием серьезных осложнений, таких как гепатит, нефрит, пневмония и др. Это особенно актуально на ранних стадиях болезни, при наличии

указаний в анамнезе на перенесенную вирусную инфекцию, провоцирующую увеличение активности основного заболевания [8].

Отрицательный вклад в развитие ситуации вносит влияние побочных эффектов фармакотерапевтического комплекса. Нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды и цитостатические препараты являются основными в терапии аутоиммунных заболеваний. Однако они, как правило, обладают односторонним — угнетающим действием на иммунную систему, что еще более способствует персистенции вирусной и/или микробной инфекции и таким образом поддерживает хроническое воспаление. В настоящее время в мировой литературе обсуждаются возможности включения в «базисную» терапию противовирусных препаратов [9].

Следует отметить, что супрессивное влияние вирусов и фармакотерапии вызывает нарушения не только в системе иммунитета, но и в системе интерферонов (ИФН), что является дополнительной предпосылкой к персистированию вирусной инфекции при ЮРА.

Таким образом, с одной стороны, в отношении детей, больных ЮРА, имеются все предпосылки для использования противовирусных препаратов, а также препаратов, действующих через систему ИФН, для профилактики и лечения ОРИ. Вместе с тем возможности широкого использования подобных препаратов и прежде всего коммерческих ИФН и индукторов ИФН при аутоиммунных заболеваниях могут быть ограничены. Основным ограничением для применения данных препаратов является риск обострения аутоиммунного процесса [10].

Все выше сказанное определяет актуальность поиска новых возможностей проводить профилактику и лечение ОРИ у детей, больных ЮРА. С этой целью нами в стационаре был использован препарат Анаферон детский (регистрационное удостоверение № 000372/01). Наш выбор определялся наличием у данного препарата следующих свойств и качеств. Анаферон детский обладает противовирусным действием широкого спектра. Препарат действует за счет регуляции системы ИФН, влияя прежде всего на индуцированную вирусом продукцию ИФН (ИФН α и γ) [11, 12]. Являясь индуктором смешанного Th1- и Th2-типа иммунного ответа, Анаферон нормализует (модулирует) баланс Th1/Th2-активностей [11–13]. Основными показаниями к применению Анаферона являются профилактика и лечение гриппа и других ОРИ. Кроме того, препарат рекомендован для лечения вторичных иммунодефицитных состояний различной этиологии, в том числе возникающих в результате частых (рецидивирующих) инфекционных заболеваний (грипп, ОРИ, другие вирусные инфекции).

Анаферон содержит сверхмалые дозы антител к ИФН γ . В основе механизма действия Анаферона лежит так называемый модифицирующий феномен сверхмалых доз антител [14]. Согласно дан-

ному феномену сверхмалые дозы антител модифицируют активность антигена (а не блокируют, связываясь с комплементарным антигеном, его функциональную активность). В качестве антигена (молекулы-мишени) при создании лекарственных препаратов данного класса используются эндогенные регуляторы функций, например, НО-синтаза, PSA (простат-специфический антиген), ФНО α и др. При этом в зависимости от исходного состояния организма сверхмалые дозы антител могут оказывать как «проантигенное» (однонаправленное с эффектами эндогенного регулятора), так и «анти-антигенное» (противонаправленное его эффектам) действия, то есть выступают как модуляторы функций эндогенного регулятора [12, 14].

Анаферон привлек наше внимание еще и потому, что он один из немногих иммуностропных препаратов, которые не противопоказаны больным с системными, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями. За последнее время появился ряд публикаций, отражающих успешный опыт применения Анаферона у детей с заболеваниями, оказывающими специфическое отрицательное влияние на иммунную систему (аллергические заболевания, туберкулез и др.). Нами был получен опыт применения Анаферона для профилактики и лечения ОРИ у детей, находящихся на санаторно-курортном лечении [15], а также у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза. Из литературы известно, что безопасность и эффективность препарата, применяемого для профилактики и лечения ОРИ, подтверждены также у детей, больных туберкулезом [16], у детей с аллергопатологией (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма) [17–19] и у детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей [20]. Кроме того, мы изучили опыт ревматологов по применению Анаферона у взрослых больных для комбинированной терапии ревматоидного артрита [21, 22].

В ходе настоящего исследования нами была предпринята попытка оценить в условиях амбулаторного наблюдения эффективность Анаферона детского при проведении неспецифической профилактики ОРИ у детей с ЮРА. Данная работа проводилась в осенне-зимний период 2007 г. и была организована как сравнительное рандомизированное клинико-эпидемиологическое исследование. В качестве критериев включения использовались следующие: диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярная форма»; возраст от 3 до 14 лет; наличие подписанной представителем ребенка формы информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения, кроме непереносимости исследуемых препаратов, являлись признаки системных поражений, а также тяжелое и неконтролируемое течение ЮРА.

Всего в исследование было включено 77 детей, соответствующих данным критериям. Рандомизированно дети были разделены на 2 группы. Дети,

Таблица

**Характеристика заболеваемости и течения ОРИ
в группах за период наблюдения**

Параметры	Основная группа (n=50)	Группа сравнения (n=27)	p (t Стьюдента, для долей — χ^2)
Не болели (абс / %)	42/84%	9/33%	<0,001
Заболевшие 1 раз (абс / %)*	6/12%	11/41%	=0,005
Заболевшие 2 раза (абс / %)	2/4%	6/22%	=0,02
Заболевшие 3 раза (абс / %)	—	1/4%	—
Среднее число ОРИ в группе	0,2±0,07	0,96±0,16	<0,001
Средняя продолжительность одного ОРИ, сут	5,1±0,31	7,24±0,33	<0,001
Средняя продолжительность повышения температуры тела, сут	1,7±0,21	3,72±0,17	<0,001

* среди численности всей группы.

вошедшие в основную группу (n=50), получали Анаферон по стандартной профилактической схеме (1 табл. в сутки сублингвально) в течение 40 дней. Дети, включенные в группу сравнения (n=27), принимали поливитаминные препараты и не использовали Анаферон. Согласно протоколу, в случае развившегося ОРИ дети основной группы переводились на лечебную схему приема Анаферона (в первые сутки от начала заболевания — 8 приемов по 1 табл., в последующие — до выздоровления — 3 приема в сутки по 1 табл.) Дети из обеих групп получали для лечения ОРИ необходимую симптоматическую и патогенетическую терапию, однако не применяли другие противовирусные и иммуномодулирующие препараты, а также ИФН и их индукторы.

Период наблюдения за больными составил 40 дней.

В качестве основных критериев эффективности мы использовали долю детей, заболевших ОРИ в группе за период наблюдения, а также среднюю продолжительность одного ОРИ в группе и долю случаев развития обострения основного заболевания на фоне ОРИ среди всех случаев ОРИ в группах. Безопасность проводимых профилактических и лечебных курсов оценивали по частоте возникновения нежелательных явлений в группе. Математическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики (пакет Statistica 6.1). Определяли средние показатели в группах для параметрических критериев; доли — для непараметрических. Тестировали гипотезу об отличии средних показателей и долей в основной группе и группе сравнения. Средние показатели в группах для независимых переменных сравнивали с использованием двустороннего t-критерия Стьюдента, а в случае отклонения распределения от нормального использовали критерий Манна-Уитни. Сравнение долей осуществляли с использованием теста χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Основная группа характеризовалась преобладанием девочек (72%). Средний возраст детей в группе составил 6,6±0,4 лет. В группе сравнения

данные показатели были сравнимы и не имели статистически значимых отличий: средний возраст составил 6,4±0,5 лет, а доля девочек — 70,4%. Из сопутствующих заболеваний в обеих группах имели место проявления аллергических реакций — в 6–7% случаев, наличие аденоидных вегетаций и (или) хронического тонзиллита — в 18–20%. В обеих группах преобладали манифестация болезни в возрасте до 6-летнего возраста (4,3±0,8 года в основной группе и 3,9±0,6 года в группе сравнения).

При анализе заболеваемости ОРИ в сравниваемых группах было выявлено, что в основной группе заболели 8 детей, из которых двое перенесли повторные ОРИ (всего было зарегистрировано 10 эпизодов ОРИ). В группе сравнения за период наблюдения болели 18 детей, у 1/3 из которых регистрировались повторные ОРИ, а один ребенок перенес 3 эпизода ОРИ (см. таблицу). Таким образом, доля заболевших в основной группе составила 16%, а в группе сравнения — 67% ($p < 0,001$). Индекс эпидемической эффективности (отношение уровня заболеваемости) в сравниваемых группах составил 4,2, а коэффициент эпидемиологической эффективности (отношение разницы показателей заболеваемости к большему) — 76%.

Анализ течения зарегистрированных ОРИ показал, что средняя продолжительность заболевания в основной группе была на 2 суток меньше по сравнению с показателем у детей, не получавших исследуемый препарат (5,1±0,5 и 7,3±0,3 сут соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, оценка продолжительности регистрации повышения температуры тела показала также различия на 2 суток: 1,7±0,21 сут в основной группе и 3,72±0,17 сут в группе сравнения ($p < 0,001$). При этом следует отметить, что ни в основной, ни в группе сравнения не было зарегистрировано ОРИ, протекавших без повышения температуры тела. При оценке влияния перенесенных ОРИ на частоту обострений основного заболевания было выявлено, что в основ-

ной группе из 8 заболевших детей у одного ребенка развилось обострение основного заболевания, в группе сравнения у 8 из 18 переболевших детей были зарегистрированы обострения ЮРА, причем у 3 — повторно. Доля ОРИ, завершившихся обострением ЮРА, составила 10% и 42% в основной группе и группе сравнения соответственно, однако полученная разница не являлась статистически значимой ($p=0,8$).

За период наблюдения нами не было зарегистрировано случаев развития нежелательных явлений ни в основной группе, ни в группе сравнения. Применяемые препараты переносились хорошо.

При обсуждении полученных результатов можно отметить, что проведение курсов неспецифической профилактики ОРИ у детей с ЮРА в эпидемически неблагоприятный период оказывается достаточно эффективным, чтобы предотвратить значительное число ОРИ. При этом полученные данные показали, что поливитаминные препараты, применяемые для этих целей, переносятся хорошо, однако не обладают выраженным профилактическим действием по отношению к вирусным инфекциям и тем более не могут применяться в качестве основного средства для лечения возникших ОРИ. Вместе с тем Анаферон детский оказался способен предотвращать более 70% ОРИ, которые потенциально могут развиваться без проведения их неспецифической профилактики у детей, больных ЮРА. Анаферон не только снижал долю детей, у которых развивались ОРИ, но и сокращал их кратность, причем данный показатель статистически значимо был меньше, чем в группе сравнения. Применяемый для лечения развившихся ОРИ Анаферон обеспечивал более

быструю нормализацию температуры тела больного ребенка (на 2 дня) и достоверно сокращал общую продолжительность заболевания также на 2 суток. Кроме того, в группе детей, получавших Анаферон, была отмечена тенденция к уменьшению частоты и кратности развития обострений основного заболевания на фоне развившихся ОРИ — в основной группе обострение развивалось при каждом десятом ОРИ, в то время как в группе сравнения практически каждое второе ОРИ завершалось развитием обострения основного заболевания.

Таким образом, назначение детям, больным полиартикулярной формой ЮРА без системных поражений, Анаферона детского обеспечивает существенное сокращение заболеваемости ОРИ в период сезонного подъема заболеваемости респираторными инфекциями. При этом препарат способен предотвратить около 70% возможных случаев заболеваний. Применение Анаферона детского для лечения развившихся ОРИ способствует статистически значимому уменьшению продолжительности ОРИ в 1,4 раза (на 2 суток), в частности, за счет сокращения периода повышенной температуры тела также на 2 суток. Использование Анаферона детского для профилактики и лечения ОРИ у детей с ЮРА позволяет существенно сократить частоту развития обострения основного заболевания (10% против 42%). Анаферон детский продемонстрировал хорошую переносимость у детей с ЮРА: в процессе профилактического приема (по 1 табл. в сутки в течение 2 месяцев), а также при лечебном применении данного препарата (колебание суточной дозы от 3 до 8 табл.) не было зарегистрировано развития нежелательных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мальчиков И.А. Значение вирусных инфекций в патологии, связанной с нарушениями противоинфекционной защиты, и методы их выявления: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Екатеринбург, 2007.
2. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.В. Значение вирусной инфекции при аллергических болезнях у детей и подростков. В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю. Л. Мизерницкого и А. Д. Царегородцева. М., 2006; вып. 6: 106–115.
3. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Бурцева Е.И. и др. Современные препараты, содержащие сверхмалые дозы действующего вещества и традиционные гомеопатические средства в профилактике и лечении ОРИ и гриппа у детей. Педиатрия. 2009; 1: 95–100.
4. Шахбазян И.Е. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн.: Детская ревматология. Руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. М.: Медицина, 2002: 271–309.
5. Клинические рекомендации. Педиатрия (Ювенильный ревматоидный артрит). Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР Медиа, 2005.
6. Британов А.Н. Клинико-иммунологические аспекты ревматоидного артрита у детей: Автореф. дисс...канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006.
7. Соболева Н.Г. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования по применению ликопида при полиартикулярном варианте ювенильного ревматоидного артрита. Педиатрия. 2009; 1: 89–94.
8. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006.
9. Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Показана ли противовирусная терапия больным ревматологическими заболеваниями? Антибиотики и химиотерапия. 2006; 9–10: 18–23.
10. Шекишина Е.В., Балабанова Р.М. Инфекция и ревматоидный артрит: некоторые аспекты диагностики и лечения. Consilium medicum. Инфекции и антимикробная терапия. 2003; 5 (3): 3–8.
11. Учайкин В.Ф., Эпштейн О.И., и др. Анаферон детский. Отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью. Пособие для врачей-педиатров, инфекционистов. Под ред. В.Ф. Учайкина. М.: Мегаро, 2003.
12. Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ревякина В.А. Анаферон детский. Клинические и иммуноотропные эффекты в педиатрии. Фармакотерапевтический альманах. Под ред. Ф.И. Ершова. СПб.: МедиКа, 2008; вып. 1: 80–87.
13. Мартюшев-Поклад А.В. Механизмы противовирусных и иммуномодулирующих эффектов сверхмалых доз антител к гамма-интерферону. Дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2003.
14. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М.: Изд. РАМН, 2005.
15. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Ревякина В.А. и др. Новые аспекты применения иммуномодулирующей терапии у пациентов из групп риска. Поликлиника. 2007; 6: 95–98.
16. Савченко А.Ю., Чугаев Ю.П. Влияние Анаферона детского на внутрибольничную заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями у детей раннего возраста, больных туберкулезом. Педиатрия. 2008; 1: 129–132.

17. *Егоров В.Б., Кладова О.В., Кондюрина Е.Г. и др.* Основные вопросы профилактики и терапии вирусных инфекций у детей из групп риска. Поликлиника. 2008; 1: 20–22.

18. *Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В., Пан И.Р.* Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой. Педиатрия. 2007; 2: 76–79.

19. *Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Ревякина В.А.* Современные аспекты профилактики респираторных инфекций у детей с атопией. Леч. врач. 2007; 7: 91–93.

20. *Симованьян Э.Н., Осидак Л.В., Тимченко В.Н. и др.* Иммуноориентированная терапия при инфекционных заболеваниях в педиатрии. Поликлиника. 2007; 1: 58–61.

21. *Солоденкова К.С., Черевкова Е.В., Буданова Л.С.* Препараты Артрофоон и Анаферон в лечении ревматоидного артрита. Материалы 65-й юбилейной открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». Волгоград, 2007: 168–169.

22. *Солоденкова К.С., Сергеева С.А., Черевкова Е.В., Бабаева А.Р.* Сравнительная оценка эффективности препарата Артрофоон и его комбинации с Анафероном в лечении больных ревматоидным артритом. Тезисы докладов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2007: 444.