

Г.А. Самсыгина

ПРОБЛЕМА ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ В ПЕДИАТРИИ

Samsygina G.A.

THE PROBLEM OF FREQUENTLY ILL CHILDREN IN PEDIATRICS

В структуре заболеваемости часто болеющих детей (ЧБД) преобладают повторные инфекции верхних дыхательных путей (ВДП), у 10–15% ЧБД встречаются инфекции нижних дыхательных путей (НДП), и, как правило, эта категория детей не подвержена инфекциям в других системах организма: желудочно-кишечном тракте, центральной нервной системе, урогенитальном тракте или коже.

В младенчестве и раннем детстве иммунная система ребенка впервые встречается со многими антигенами, отвечает иммунными реакциями и приобретает иммунологическую память. Маленькие дети подвергаются воздействию многих патогенных микроорганизмов и поэтому являются наиболее уязвимыми к инфекции. Но если желудочно-кишечный и урогенитальный тракты, кожа, а тем более нервная система являются наиболее защищенными, особенно по отношению к вирусной инфекции, то это не относится к дыхательной системе организма [1]. Известно, что формирование органов дыхания заканчивается в среднем до 7-летнего возраста, а в дальнейшем увеличиваются лишь их размеры. Все дыхательные пути (ДП) у детей имеют значительно меньшие размеры и более узкий просвет, чем у взрослых. Слизистая оболочка более тонкая, нежная, легко повреждается. Железы недостаточно развиты, продукция IgA и сурфактанта незначительна. Подслизистый слой рыхлый, содержит незначительное количество эластических и соединительнотканых элементов, многие из которых васкуляризированы. Хрящевой каркас ДП мягкий и податливый. Это способствует снижению барьерной функции слизистой оболочки, более легкому проникновению инфекционных и атопических агентов в кровяное русло, возникновению предпосылок к сужению ДП за счет отека, что может приводить к повторным вирусным инфекциям ДП (ИДП) [2]. В связи с этим можно считать нормой для взросления ребенка, если число эпизодов ИДП не превышает 6–8 раз в год, особенно если ребенок посещает ясли, детский сад или школу, или при наличии старших братьев или сестер. Следует помнить, что вирусная ИДП в 60% случаев осложняется бактериальной инфекцией, по крайней мере при ее продолжительности более 7–10 дней. Дети с повторными ИДП являются группой пристального наблюдения, требуют проведения тщательного дифференциального анализа имеющихся клинических

симптомов с учетом аллергологического анамнеза, результатов дополнительного иммунологического и инструментального обследований, так как повторные ИДП могут являться первыми проявлениями бронхиальной астмы, а повторные пневмонии могут указывать на более тяжелую патологию (первичный иммунодефицит или аномалию развития легких).

По данным литературы, изменения иммунного реагирования у часто болеющих детей (ЧБД) многочисленны, но они свидетельствуют не об иммунодефиците, а лишь об особенностях иммунного ответа на инфекцию. ЧБД имеют иммунную систему, характеризующуюся некоторой незрелостью и, соответственно, нормальное ее функционирование изменено, особенно под воздействием внешних обстоятельств – часто повторяющихся вирусных инфекций, что приводит к дисфункции иммунной системы [3–9]. Вторичный постинфекционный характер этих изменений подтверждается тем, что после того, как ребенок перестает часто болеть ИДП, у него исчезают эти нарушения иммунитета. Следует подчеркнуть, что сочетание неспецифических изменений иммунных реакций и вирусной инфекции может приводить к достаточно глубокой вирус-индуцированной иммунной дисфункции, которая способствует рецидивированию респираторных инфекций [6, 8, 9].

Так какие же иммунные дисфункции описаны у ЧБД в период клинического благополучия, при отсутствии острой респираторной инфекции?

У 62% из них оказалось снижено количество CD4+, CD8+, CD19+ и NK-клеток. Наиболее часто (от 23 до 40%) встречаются сочетанные изменения в системах Т- и В-звеньев иммунитета, достоверно повышено содержание провоспалительных интерлейкинов (IL2, IL4), в т.ч. интерлейкинов, участвующих в хронизации процессов воспаления (IL6, IL8), снижены продукция IL12 и содержание интерферона (ИФН), особенно ИФН γ (у 40% ЧБД), при этом сочетанное снижение альфа- и гамма-типов ИФН отмечено у 16% детей. Показаны снижение продукции цитокинов лимфоцитами (IL4, IL10, ИФН, IL2), уменьшение количества IgM, IgA, подклассов IgG, маннозсвязывающего лектина и удаление апоптотических нейтрофилов альвеолярными макрофагами, отмечен патологический фагоцитоз, уменьшен хемотаксис нейтрофилов.

Таким образом, иммунные дисфункции у ЧБД касаются всех звеньев иммунитета, как клеточного, так и гуморального, продукции ИФН и фагоцитоза. При этом на определенном этапе индуцированная продукция провоспалительных цитокинов становится недостаточной, что свидетельствует об истощении резервных возможностей иммунной системы организма ребенка. Иммунная система характеризуется крайним напряжением процессов иммунного реагирования, что является результатом длительного и массивного антигенного воздействия на организм.

ЧБД представляют собой большую проблему для врачей-педиатров, как с терапевтических, так и с профилактических точек зрения. В последние годы значительно усилился интерес к профилактическому лечению ЧБД. Такое лечение должно способствовать снижению заболеваемости ИДП. Последние тенденции в профилактике частых заболеваний респираторной системы у детей раннего и дошкольного возраста основаны на использовании методов стимулирования иммунитета.

Активная иммуностимулирующая терапия (ИСТ) включает специфическую ИСТ (это вакцинация, в данном случае – против гриппа и других вирусных инфекций) и неспецифическую ИСТ, которая представляет собой антиген-независимую активацию иммунной системы, направленную на усиление «общего» иммунитета. Сюда входят цитокины (ИФН, колониестимулирующие факторы, IL1 и IL2) и нецитокиновые адъюванты (иммуномодуляторы микробного происхождения, индукторы цитокинов, тимические пептиды и тимомиметики, химически синтезированные иммуномодуляторы) [10].

Ярким примером цитокинов, используемых с целью стимуляции иммунитета, является Виферон® – отечественный препарат рекомбинантного интерферона α -2b с высокоактивными антиоксидантами токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой. Лекарственные формы препарата Виферон® – суппозитории ректальные (свечи), гель и мазь обеспечивают простой, безопасный и безболезненный способ его введения, что особенно актуально в педиатрии. Виферон® защищает клетки от повреждения, активизирует иммунную систему, обладает антиоксидантной активностью. Рандомизированные исследования выявили протективный эффект виферонотерапии в свечах в отношении частоты последующих острых респираторно-вирусных инфекций [11]. Виферонопрофилактику в свечах следует проводить у ЧБД по модифицированной схеме, которая предполагает более высокие разовые дозы препарата вначале, с последующим уменьшением дозы при увеличении продолжительности применения. Таким образом, схема применения препарата Виферон® суппозитории ректальные следующая:

- детям в возрасте от 1 мес до 3 лет по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней;
- детям в возрасте от 3 до 7 лет по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее по 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней;
- детям в возрасте от 7 до 18 лет по 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером

в течение 5 дней, далее по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней.

Применение препарата Виферон® с использованием низко-, средне- и высокодозовых режимов приводит к максимальной элиминации внедрившегося в организм вируса и значительному снижению числа осложнений ОРЗ, а также затяжных, рецидивирующих и хронических форм инфекции.

В последние годы разработаны лекарственные формы препаратов ИФН для местного применения – мазь и гель. Препарат Виферон®, выпускаемый в виде мази, представляет собой мазь на основе смеси ланолина с вазелином, содержащую рекомбинантный интерферон α -2b и антиоксидант (витамин Е). Активность препарата по ИФН – 40 000 МЕ/г мази. Аппликации мазевой формы препарата Виферон® на слизистые оболочки носо- и ротоглотки увеличивают экспозицию ИФН и способствуют лучшему контакту его со специфическими рецепторами на эпителиоцитах и, тем самым, способствуют предотвращению инфицирования. Анализ клинической эффективности мазевой формы препарата Виферон® показал его выраженное влияние на заболеваемость детей в периоде адаптации к дошкольному учреждению [12]. Одновременно с положительным клиническим эффектом отмечалось улучшение иммунологических показателей, что выражалось в достоверном увеличении хелперной субпопуляции лимфоцитов, уменьшении Т-супрессоров, нормализации иммунорегуляторного индекса у детей.

В настоящее время широко используется лекарственная форма препарата Виферон® – гель, который получают путем смешивания растворов ИФН, α -токоферола, метионина, бензойной и лимонной кислот с гелевой основой, благодаря которой обеспечивается пролонгация воздействия препарата. Препарат Виферон® гель продемонстрировал свою эффективность и безопасность в открытом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании у детей, госпитализированных в стационар по поводу ОРВИ [12]. Установлена высокая клиническая эффективность препарата (более быстрое и выраженное купирование всех клинических проявлений ОРВИ, сокращение сроков выделения вирусных антигенов и более быстрая ликвидация дисбаланса иммунной системы).

Гель и мазь Виферон® следует применять на слизистые оболочки рото- и носоглотки 2 раза в день в течение 10–15 дней.

Еще большее влияние на заболеваемость ЧБД приобрела профилактика с использованием препарата Виферон® в качестве подготовки ЧБД к вакцинации против гриппа и ОРВИ, так как в данном случае имеется сочетание двух методов активной ИСТ – специфической и неспецифической ИСТ [11–13]. По-видимому, данный метод использования виферонопрофилактики является самым результативным у ЧБД.

Использование бактериальных лизатов (экстрактов) очень популярно во всем мире. В настоящее время более 8000 тыс пациентов лечатся бактериальными экстрактами каждый год [14]. Бактериальные иммуномодуляторы (БИМ) бывают двух поколений [10]:

- 1) первое поколение – это бактериальные экстракты, содержащие убитые бактерии или их лизаты;

2) второе поколение содержит наиболее иммуногенные компоненты бактерий, например, рибосомы, протеогликаны.

Основной мишенью БИМ являются клетки врожденной иммунной системы: мононуклеарные фагоциты, естественные киллеры, В-лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты, эпителиальные и дендритные клетки. Под действием БИМ происходит быстрая активация этих клеток, в результате повышается их эффекторный потенциал и возрастает продукция цитокинов. Улучшенный врожденный иммунный ответ стимулирует адаптивный иммунитет. Образуются антиген-специфические Т- и В-клетки, а также значительное количество IgA. Мета-анализ показал, что под влиянием, например, БИМ второго поколения Рибомунила сокращается потребность в антибактериальном лечении при ОРВИ, а также в других препаратах, частота эпизодов ОРВИ существенно уменьшается, в силу чего значительно меньше количество пропущенных учебных дней в школе или материнских невыходов на работу [14]. Поэтому в отечественной медицинской практике Рибомунил широко используется именно у ЧБД [15, 16]. В настоящее время Рибомунил, так же как Виферон®, предложено использовать с целью подготовки к вакцинации против гриппа и других ОРВИ у ЧБД [17].

Синтетические химически синтезированные иммуномодуляторы представлены в нашей стране препаратом Имунорикс. Действующее вещество препарата пидотимод представляет собой высокоочищенную синтетическую субстанцию дипептидной природы, повышающую функциональную активность антигенпрезентирующих клеток (макрофагов, дендритных клеток, В-лимфоцитов) на стадии презентации антигена. Как известно, антигенпрезентирующие клетки индуцируют любой специфический иммунный ответ, причем выделяемые ими цитокины оказывают мультинаправленное действие. Таким образом, повышение Имунориksom функциональной активности макрофагов, дендритных клеток, В-лимфоцитов приводит к усилению как клеточного, так и гуморального иммунитета: нормализуются содержание В- и Т-лимфоцитов, их ответ на митогены, реакция гиперчувствительности замедленного типа и регуляция иммунного ответа [18]. Имунорикс в течение многих лет эффективно использовался за рубежом, недавно зарегистрирован в нашей стране и с успехом применяется в России [19, 20].

В последние годы исследователи стали замечать, что грудное вскармливание и нормальная кишечная микрофлора связаны со значительным снижением заболеваемости респираторными инфекциями. Грудное молоко содержит различные вещества с противомикробным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Нормальная кишечная микрофлора защищает от инфекции с помощью ряда механизмов, которые играют важную роль в развитии слизистых оболочек, системного иммунитета и толерантности к непатогенным антигенам. Проведенный Е.К. Vouloumanou и соавт. обзор 14 исследований показал, что пробиотики, лакто- и бифидобактерии могут оказывать благоприятное влияние на тяжесть и продолжительность симптомов ИДП, но частоты заболеваемости не снижают [21]. В то же время в других

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама

ПРОТИВ ГРИППА И ОРВИ



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 001142/02

P N 000017/01

Виферон Суппозитории



виферон

(499) 193 30 60

viferon.su

работах было показано, что ежедневный длительный прием (в течение 3 мес–1 года) пробиотиков детьми снижает заболеваемость ИДП [22, 23]. По-видимому, дальнейшие исследования защитного эффекта лакто- и бифидобактерий ответят на вопрос о целесообразности назначения пробиотиков ЧБД.

Что касается таких стимуляторов, как прополис, женьшень, поливитамины, то, как показали исследования, они не способствуют снижению частоты респираторных заболеваний у ЧБД [9].

Таким образом, респираторные инфекции относятся к числу наиболее частых заболеваний в клинической практике каждого педиатра. При частых респираторных инфекциях (свыше 8 эпизодов за год) у детей необходимо как можно раньше обследовать ребенка для исключения других причин частой

респираторной заболеваемости, таких как желудочно-пищеводный рефлюкс, аллергия или инфекции ЛОР-органов. После этого следует провести иммунологическое обследование для исключения первичного парциального иммунодефицита (чаще дефицит антител).

Профилактическое лечение ЧБД должно включать иммуномодулирующую терапию, так как иммунная система часто болеющего ребенка характеризуется крайним напряжением процессов иммунного реагирования. В настоящее время есть несколько возможностей иммуномодулирующей терапии такими препаратами, как Виферон®, Рибомунил (особенно в комплексе с вакцинацией против гриппа) и Имунорикс. Многие клинические и экспериментальные исследования подтвердили их эффективность и фармакологическую безопасность.

Литература

1. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. В.В. Ерохин, Л.К. Романов, ред. М.: Медицина, 2000.
2. Пропедевтика детских болезней. И.М. Воронцов, А.В. Мазурин, ред. Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2009: 1002 с.
3. *De Vries E.* Immunological investigation in children with recurrent respiratory infections. *Paediatr. Resp. Rev.* 2001; 2: 32–36.
4. *Заплатников А.Л.* Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003.
5. *Cohen R, Just J, Koskas M, et al.* Infections respiratoires-cidivantes: quelsbilans, quelstraitements? *Arch. Pediatr.* 2005; 12: 183–190.
6. *Романцев М.Г., Еришов Ф.И.* Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 352 с.
7. *De Martino M, Ballotti S.* The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007; 18 (Suppl. 18): 13–18.
8. *Slaitter MA, Gennery AR.* Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 152 (3): 389–396.
9. *Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, et al.* Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. In: *Infectious Diseases, «Bronchitis».* Ignacio Martin-Loeches MD, ed. Published: August 23, 2011. DOI: 10.5772/19422
10. *Козлов И.Г., Тимаков М.А.* Иммунотерапия: вчера, сегодня, завтра. *Педиатрия.* 2009; 87 (4): 143–146.
11. *Чеботарева Т.А., Тимина В.П., Малиновская В.В.* Иммуномодулирующий и противовирусный препарат Виферон в лечении детей и взрослых, часто болеющих вирусно-бактериальными инфекциями. М.: ИНКО-ТНК, 2003.
12. *Макарова З.С., Доскин В.А., Малиновская В.В.* Эффективность применения мази Виферон при реабилитации часто болеющих детей. *Лечащий врач.* 2006; 1: 86–87.
13. *Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Зарубаев В.В., Афанасьева О.И., Милькинт К.К.* Применение Виферон геля при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Педиатр.* 2010; 1 (3): 55–62.
14. *Bousquet J, Fiocchi A.* Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Paediatr.* 2006; 8 (4): 235–243.
15. *Ходарев С.В., Поддубная Т.М., Яновская Т.Ю.* Эффективность использования Рибомунила в реабилитации часто болеющих детей. *Педиатрия.* 2013; 91 (5): 80–85.
16. *Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Леписева И.В. и др.* Современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Педиатрическая фармакология.* 2008; 5 (1): 21–25.
17. *Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Фисенко Ю.Ю.* Рибомунил. Оптимизация вакцинации часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2005; 4 (2): 92–96.
18. *Caramia G, Clemente E, Solli R, et al.* Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children. *Arzneim.-Forsch.* 1994; 44: 1480–1484.
19. *Хару С.М., Начарова Е.П., Намазова Л.С., Фридман И.В.* Опыт применения Имунорикса у часто болеющих детей (предварительные результаты). *Consilium medicum.* *Педиатрия.* 2009; 4: 37–40.
20. *Намазова Л.С., Харит С.М., Тузанкина И.А. и др.* Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2010; 9 (2): 40–44.
21. *Vouloumanou EK, Makris GC, Karageorgopoulos DE, et al.* Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2009; 34: 197.
22. *Sazawal S, Dhingra U, Hiremath G, et al.* Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One.* 2010; 5 (8): e12164.
23. *Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L.* Randomized controlled trial of probiotics to reduce common cold in schoolchildren. *Pediatr. Int.* 2012; 54 (5): 682–687.