© Чебуркин А.В., Чебуркин А.А., 2009

А.В. Чебуркин, А.А. Чебуркин

ПРОФИЛАКТИКА ВИРУСНОЙ СУПЕРИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ ОРЗ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва

Периодам развития и течения острых респираторных вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ) у детей раннего возраста соответствуют фазовые изменения врожденных (неспецифических) и адаптивных (специфических) факторов иммунитета [1–3]. Первичная вирусная инфекция часто сопровождается интоксикацией, выраженной местной воспалительной реакцией — изменениями, которые могут угрожать жизни ребенка [4, 5]. При отсутствии в этот период специфической защиты инактивация и элиминация возбудителей и вызванных ими деструктивных изменений происходят за счет факторов врожденного неспецифического иммунитета. Однако, по мере развития у микроорганизмов новых инвазивных и патогенных свойств, защитных функций врожденного иммунитета оказалось недостаточно, поэтому факторы врожденного иммунитета, выполняя функции первой (быстрой) линии защиты, одновременно способны инициировать формирование специфического иммунитета. Этот замечательный механизм последовательного включения двух линий защиты следует учитывать при клинической оценке периодов первичной инфекции, так как «... адаптивный иммунитет теплокровных начинает бороться с инфекцией только через несколько суток после заражения, тогда как начальную реакцию организма на инфекцию обеспечивает врожденный иммунитет» [1].

Основную функцию противовирусной защиты в первый период ОРИ выполняют системы интерферона (ИФН), естественных киллерных клеток (ЕК), а также фагоцитоз, аппарат Toll-подобных рецепторов и другие факторы врожденного иммунитета. Для решения вопросов профилактики и терапии ОРИ в этот период важно ориентироваться на информацию о динамике уровней индуцируемых вирусами ИФН α, β и γ, стабильность и длительность высоких значений эндогенного ИФНα, а также соотношение активационных и супрессорных эффектов, регулирующих время работы этой системы [6].

Выяснилась токсичность высоких уровней ИФН (в пределах 800 000 МЕ), в частности для новорожденных детей, механизм которой связывают с нарушением взаимодействия ИФН и ростовых факторов [7]. Оптимальные (нетоксичные) уровни ИФН контролирует ингибитор, действие которого проявляется после достижения пика продукции. Поэтому индукция и синтез ИФН одновременно сопровождаются продукцией репрессора — фактора гипореактивности [8]. Репрессор контролирует синтез ИФН на уровне трансляции, вызывая состояние рефрактерности после максимальной функциональной активности этого цитокина. Таким образом, подавление ИФН репликации вирусов осуществляется до тех пор, пока не сформируются вирусспецифические клеточноопосредованные и гуморальные антительные ответы; затем продукция ИФН блокируется ингибитором до низких уровней. После индукции синтез ИФН прекращается, так как и-РНК для ИФН быстро деградирует в течение нескольких часов [9].

Длительность фазы рефрактерности, как отмечено выше, зависит от результата активации специфических факторов защиты (экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости — ГКГС, процессинга, продукции антител и др.). В данном случае очевидна биологическая целесообразность фазовой взаимозависимости механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Закономерная смена фазы гиперактивности системы ИФН глубоким подавлением его синтеза (в 5–10 раз) отмечена при спортивных стрессах; период супрессии интерфероногенеза рассматривается как показатель предрасположенности к вирусным заболеваниям.

Фаза супрессии интерфероногенеза может быть более длительной в связи со слабой способностью некоторых вирусов индуцировать синтез ИФН и высокой активностью ингибиторов синтеза. По мере уменьшения индуцирующего эффекта возбудителей происходит снижение активности других факторов врожденного иммунитета. Параллельно элиминации инфицированных вирусом клеток усиливается функция ингибиторов рецепторов для ЕК-клеток; возникает состояние относительной рефрактерности по ЕК-клеткам, о чем косвенно свидетельствует соотношение уровней ИФН и этих клеток [10].

В элиминации вирусных возбудителей участвуют Toll-подобные рецепторы (TLR1, TLR2 и др.).

После распознавания биохимической структуры (образа) возбудителя рецептор активирует фагоцитоз, продукцию активных форм кислорода, систему ИФН. Имеются данные о непосредственной инактивации вируса (лиганда) соответствующими TLR. Рецепторы участвуют также в запуске адаптивного иммунитета, однако их главной функцией следует считать обеспечение начальной быстрой реакции на инфекцию [11, 12]. Можно предполагать, по аналогии с ИФН, что для TLR характерна постактивационная супрессия. Возможно, при отсутствии «образа» возбудителя после его элиминации функция TLR снижается.

На основании приведенных данных о системе врожденного иммунитета можно, в частности, сделать вывод, что начальный период вирусной респираторной инфекции у детей раннего возраста характеризуется высокой активностью факторов защиты (фаза гиперреактивности). По мере формирования адаптивного иммунитета уровень врожденных факторов защиты снижается (фаза постактивационной супрессии). Длительность подобной супрессии составляет около 2 недель. Клинически указанной динамике иммунологических показателей соответствует период репаративного процесса. Однако в этот период значительную опасность представляет контакт с новым вирусным возбудителем (суперинфекция), который в условиях функциональной супрессии врожденных факторов защиты и иммунонекомпетентности к его антигенным структурам (новым для иммунной системы) является причиной нового эпизода заболевания, нередко протекающего в тяжелой форме, с картиной токсикоза, специфическими изменениями по органам.

Суперинфекция в период реконвалесценции наиболее вероятна в условиях стационара инфекционной больницы. Внутрибольничное инфицирование респираторными вирусами не всегда обусловлено дефектами обслуживания, нарушением санитарно-гигиенических норм. Неизбежны контакты с персоналом, родителями — больными легкими формами ОРИ, вирусоносителями. Известно, что возможность инфицирования полностью исключается только в гнотобиологических условиях, создание которых в настоящее время нереально и с этой целью нецелесообразно.

Следовательно, с целью профилактики внутрибольничной суперинфекции целесообразно назначать детям препараты, обладающие функциями факторов неспецифической защиты и, главным образом противовирусным эффектом. Такие свойства присущи препаратам ИФН (α, β). ИФНα уже у новорожденных способен стимулировать противовирусный эффект ЕК-клеток [13, 14]. ИФНα и β стимулируют функции макрофагов, включают фагоцитоз вируспродуцирующих клеток, способствуют подавлению репликационного цикла вирусного возбудителя на ранних стадиях фиксации на рецепторах клетки, пенетрации, «раздевания» и трансляции вирусного белка [15].

Принимая во внимание фазу постактивационной супрессии системы ИФН, очевидно, что применение индукторов ИФН в данном случае не оправдано, также как и иммуномодуляторов, преимущественно активирующих субпопуляции специфических иммуноцитов. Применение индукторов с целью профилактики нецелесообразно также в связи с тем, что действие индуктора проявляется через довольно длительное время (24–48 ч); не исключается также возможность гипореактивного эффекта [6]. Сомнителен также быстрый профилактический эффект от активации других факторов врожденного иммунитета, например, TLR, адъювантными стимуляторами (фракциями липополисахаридов, мурамилдипептидов и др.).

Препараты из группы рекомбинантных ИФН (ИФНα) по своим свойствам полностью соответствуют эндогенным лейкоцитарным ИФН и могут выполнять адаптивную (заместительную) функцию. Для применения в детской практике предпочтительны лекарственные формы препаратов в виде ректальных суппозиториев, интраназальных капель, мазей. Эффективность этих форм равноценна инъекционным препаратам [16]. Возможно, эффективность интраназальной формы снижается в связи с «быстрым выведением вещества из полости носа, а также инактивацией секретами носа» [15]. В многочисленных источниках литературы отмечена эффективность и безопасность применения ректальной формы ИФНα-2 (рекомбинантного) детям разных возрастных групп [14]. Доказаны отсутствие интоксикационного синдрома, часто осложняющего парентеральную терапию, а также образования нейтрализующих антител к антигенам Виферона, что определяет возможность повторного применения препарата при многих заболеваниях [17].

Таким образом, способность Виферона усиливать противовирусную активность, сниженную в фазу недостаточной продукции эндогенного ИФН, а также быстро активировать продукцию ЕК-клеток и других факторов неспецифической защиты, является показанием для своевременного применения Виферона в комплексе мероприятий профилактики внутрибольничной ОРИ у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Меджитов Р., Джаневей Ч.* Врожденный иммунитет. Каз. мед. журнал. 2004; 135 (3): 161.

2. Врожденный иммунитет. В кн.: Основы иммунологии. М.: Мир, 2008; 1: 11.

3. *Соловьёв В.Д., Хесин Я.Е., Быковский А.Ф.* В кн.: Очерки по вирусной цитопатологии. М.: Медицина, 1979; гл. 8: 262.

4. *Чебуркин А.В.* Патогенетическая терапия и профилактика острого инфекционного токсикоза. М.: РМАПО, 1997.

5. Учайкин В.Ф., Молочный В.П. Инфекционные токсикозы у детей. М.: РАМН, 2002.

6. *Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б.* Индукторы интерферона. В кн.: Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996; гл. 14: 222.

7. *Gresser I.* Interferon: an unfolding tale. J. Interferon

Cytokine Res. 2007; 27 (6): 447–452.

8. *Тазулахова Э.Б.* Индукция и продукция интерферонов. В кн.: Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996; 6: 71–87.

9. *Мур М., Даусон М.М.* Молекулярная биология индукции интерферонов. В кн.: Руководство по иммунофармакологии: Пер. с англ. Под ред. М.М. Дейла, Дж. К. Формена. М.: Медицина, 1998: 295.

10. *Тазулахова Э.Б. Сорокин А.М.* Система интерферона и естественные киллеры (ЕК). В кн.: Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996; гл. 7: 110.

11. *Janewey CAJ.* Approaching asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1989; 54: 1–13.

12. *Семенов В.Ф., Зверев В.В.* Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов. ЖМЭИ. 2007; 4: 96–104.

13. *Малиновская В.В.* Особенности системы интерферона в онтогенезе. В кн.: Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996; гл. 8: 118.

14. *Кешищян Е.С., Малиновская В.В.* Особенности системы интерферона у новорожденных. Обоснование применения препарата Виферон в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний. Вестн. пед. фармакологии и нутрициологии. 2006; 3 (3): 22–26.

15. *Мур М., Даусон М.М.* Интерферон и инфекционные заболевания. Роль эндогенного интерферона. В кн.: Руководство по иммунофармакологии: Пер. с англ. Под ред. М.М. Дейла, Дж. К. Формена. М.: Медицина, 1998: 301.

16. *Кузнецов В.П.* Современные концепции применения и производства медицинских препаратов интерферона. В кн.: Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996; гл. 11: 165.

17. *Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Малиновская В.В. и др.* Лечение хронических вирусных гепатитов у детей Вифероном. Педиатрия. 2001; 2: 61–65.