

Повторная респираторная заболеваемость детей

И. М. ЛЫСЕНКО¹, М. Г. РОМАНЦОВ²

¹ УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

² ГОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

Recurrent Respiratory Diseases in Children

L. M. LYSENKO, M. G. ROMANTSOV

Vitebsk State Medical University, Belarus Republic, Vitebsk

I. I. Mechnikov North-Western Medical University, St. Petersburg

В обзоре, посвящённом повторной респираторной заболеваемости детей охарактеризована категория «часто болеющие дети» с повторными ОРЗ и представлена характеристика возбудителей. Описаны факторы, способствующие повторной респираторной заболеваемости, включающие генетически обусловленные причины (нарушения в состоянии здоровья матери); показана генетическая детерминированность повторных и рецидивирующих заболеваний, связанных с группами крови. Уделяется внимание развитию иммунного дисбаланса, проявляющегося изменениями в клеточном, гуморальном иммунном ответе и в факторах неспецифической резистентности, которые характеризуют изменения местного иммунитета у этой категории детей, формирующие развитие хронической патологии. Указывается на влияние атопических состояний и аллергических заболеваний на тяжесть респираторной патологии. Описана взаимосвязь и механизмы развития нейроэндокринной и иммунной систем. Показана коррекция нарушений иммунной резистентности часто болеющих детей циклофероном, что способствует снижению заболеваемости и длительности эпизодов повторных ОРЗ в течение года.

Ключевые слова: часто болеющие дети, повторная заболеваемость, вирусы, группы крови, иммунный дисбаланс, нейроэндокринная система, циклоферон.

The review deals with recurrent respiratory diseases in children. The concept of frequently ill children is characterized and the properties of the pathogens are described. The factors promoting development of recurrent respiratory diseases, including hereditary predisposition (mother health condition) are indicated and the genetic determination of the recurrent diseases associated with the blood group is shown. Development of immune dysbalance evident of changes in the cellular humoral immune response and in the factors of nonspecific resistance, that characterize changes in the local immunity in such children leading to chronic pathologic processes, is concerned. The effect of the atopic conditions and allergic diseases on the severity of respiratory pathology is stated. Interaction and mechanisms of development of neuroendocrine and immune systems are described. Cycloferon is shown to be useful in correction of impaired immune resistance in frequently ill children that promotes less frequent episodes and shorter terms of recurrent acute respiratory diseases per year.

Key words: frequently ill children, recurrent diseases, viruses, blood group, immune dysbalance, neuroendocrine system, cycloferon.

Более половины всей детской заболеваемости обусловлено группой часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей, которые составляют 1/8—1/4 часть детского населения. Уровень повторной респираторной заболеваемости (ПРЗ) наиболее высок в первые 5 лет жизни, в школьном возрасте он остается относительно стабильным у детей с ПРЗ, в то время как у эпизодически болеющих детей (ЭБД) он имеет значительную тенденцию к снижению. В целом у дошкольников с ПРЗ зарегистрировано 1/4—1/3 всех случаев заболеваний и половины от всех дней нетрудоспособности по уходу за больным ребенком. Многоаспектный анализ заболеваемости часто болеющих детей показал,

что у мальчиков её уровень существенно выше в возрастном периоде от 1 года до 6 лет, а заболеваемость в школьном возрасте выше у девочек [1, 2].

Возбудители повторных инфекций

В мире ежегодно гибнет от ОРЗ и их осложненной 2,2 млн человек, более частую этиологическую значимость представляют вирусы. Исследования (1996—2009 гг.) Центра по гриппу и ОРЗ, в которых были протестированы более 2000 изолятов респираторных вирусов (выделено 185 вирусов у детей из 20 разных городов) показали, что в 48,9% случаев были выделены аденовирусы, в 14,3% — вирусы герпеса, в 11,4% — РС-вирусы, в 14,6% — вирусы Коксаки В и в 9,4% случаев — вирусы ЕСНО. Это распределение не может с высокой достоверностью свидетельствовать о фактической заболеваемости детей соответствующими инфекциями, так как часто вирусы невозможно выделить и изо-

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Витебский ГМУ

лироваться. РС-инфекция чаще диагностировалась у больных младше 3 лет, герпесная — в возрасте от 1 года до 3 лет, аденовирусная — у детей первого года жизни, Коксаки В — от 4 до 14 лет. Доля гриппа А и В в структуре ОРЗ оказалась наиболее высокой у школьников 7—14 лет (20,9—13,5%), парагриппа — у детей младше 3 лет (13,4%), адено- и РС-вирусной инфекции — у пациентов 3—6 лет (8,2%) [3, 4].

Важную роль в заболеваемости ЧДБ детей играет энтеровирус, с наибольшей заболеваемостью в зимне-весенний период. Вирусный генез ОРЗ опасен в связи с возрастающей вероятностью дальнейшего бактериального инфицирования. ОРЗ является первопричиной многих случаев бронхолёгочной патологии, в том числе той, которая рецидивирует благодаря ассоциации с новым этиологическим фактором бактериального генеза. Если в порядке очередности два первых места у детей с ПРЗ занимают вирусные инфекции, то на третьем, четвертом и пятом местах находятся пневмонии, бронхиты и ангины, этиология которых в основном бактериальная. Среди основных возбудителей выделяют стафилококк, стрептококк и палочку Пфейфера. В свою очередь, бактериальные агенты часто сосуществуют с грибковыми, причём последние, развиваясь на фоне измененной вирусом иммунологической реактивности, сами провоцируют рецидивы заболеваний. Подавление системы иммунитета усугубляется, частота рецидивов — возрастает, а традиционные методы терапии утрачивают эффективность [1, 3, 4].

Значение здоровья родителей

Нарушение здоровья матери, как вследствие генетически обусловленных факторов, так и прямого токсического воздействия на плод, представляет непосредственный риск появления ПРЗ у детей. Выявлена следующая закономерность у матерей, родивших детей из группы ЧДБ: осложнения беременности в виде токсикоза первой и второй половины, преждевременное отхождение вод, слабость родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты — в 68% случаев. При этом токсикоз беременных наблюдался в два раза чаще, ревматизм, аллергические реакции и заболевания — в три раза чаще, чем у здоровых. Особенно опасны заболевания, перенесённые женщиной в третьем триместре беременности: они оказывают существенное влияние на плод и могут явиться одной из важных причин формирования в дальнейшем частой заболеваемости у ребенка [5—8].

На формирование группы ЧДБ детей определено влияет возраст матери: часто дети с ПРЗ рождаются от матери старше 30 лет, у которых высок процент невынашивания беременности, а также после предшествующих медицинских

абортов. Наименее опасным, оптимальным детородным возрастом считают 19—25 лет. Малая масса тела при рождении и недоношенность предрасполагают к повторным респираторным заболеваниям из-за лабильности иммунных и эндокринных процессов. Установлено, что среди ЧДБ более 10% недоношенных и более 40% рожденных с массой тела до 3 кг. У таких детей часто определяют признаки врожденной дистрофии, раннее формирование очагов хронической инфекции. Более чем у половины выявляются признаки внутриутробного инфицирования, клинически проявляющиеся в возрасте до трёх месяцев, а со второго полугодия жизни — рецидивирование респираторных инфекций.

Генетическая и патогенетическая основа ПРЗ

Работы, связанные с определением генетической детерминированности частых рецидивирующих респираторных заболеваний, немногочисленны. Дети с группой крови АВ (IV) чаще болеют ОРЗ, а с группой А (II) — преимущественно хроническими болезнями бронхиальной системы. У мальчиков вирусемия наблюдается чаще и бывает более стойкой. Дети с группой крови А (II) и особенно мальчики раннего возраста являются группой повышенного риска по возникновению хронических заболеваний лёгких и персистирующих вирусных инфекций. Существует наследственная предрасположенность к рецидивирующим инфекционным заболеваниям, о чем говорит большое число случаев сочетания частой заболеваемости ОРЗ и часто болеющих родителей в определённых семьях. Установлена закономерность: в семьях, в которых родители страдают хроническими заболеваниями, достоверно чаще встречаются дети с хронической патологией. При оценке значения простудных заболеваний членов семьи было выявлено, что доля часто болеющих ОРЗ среди детей с наличием данного фактора в разных возрастных группах колеблется от 60 до 80%. Здесь следует учитывать эпидемиологическую обстановку в квартире, где совместно проживают родители и дети [5, 8, 9].

В развитии рецидивирующих заболеваний органов дыхания выделяют роль желудочно-пищеводного рефлюкса (ЖПР) у 64% детей с респираторной патологией, а у 8,4% из них он был основной причиной болезни. Одной из анатомо-функциональных особенностей часто болеющих ОРЗ детей является чрезвычайно распространённая у них тимомегалия, её выделяют более чем у 20% детей. При этом функция вилочковой железы может оставаться нормальной, быть повышенной или инертной. Каждый случай индивидуален по взаимоотношениям с органами эндокринной системы. Поэтому патогенетическая основа повторной заболеваемости очень вариабельна и

многоформна. У ЧДБ нередко сочетание рецидивирующих воспалений среднего уха и аденоидных вегетаций, довольно часто встречаются бактериальные синуситы, изолированные или с поражением других отделов дыхательных путей. Такого характера синуситы нередко провоцируются стоматогенными очагами инфекции [3, 10—12].

Значения нарушений в системе иммунитета

Длительные и часто рецидивирующие повторные заболевания являются одной из причин, приводящих к иммунологическому дисбалансу. ПРЗ являются следствием приобретённых нарушений в системе иммунитета, таких как затяжная гипои́ммуноглобулинемия и вторичная комбинированная иммунная недостаточность, что, в свою очередь, ведет к снижению сопротивляемости к инфекциям, формирует склонность к рецидивирующим воспалительным заболеваниям, их переходу в хронические формы [5, 13—17].

Сведения о состоянии иммунного статуса у ЧДБ детей приведены рядом авторов, отмечающих в раннем возрасте недостаточность гуморального иммунитета типа дис- и гипоглобулинемии (у 72 из 1000 обследованных). При определении уровня иммуноглобулинов у 8% детей выявляется тот или иной дефект. При наиболее широком обследовании иммунологической системы дефекты её установлены в 50% случаев. По данным В. Ю. Альбицкого и А. А. Баранова, у ЧДБ наблюдается снижение уровня IgG. Недостаточность субкласса IgG2 у больных с патологией бронхолегочной системы может сопровождаться рецидивирующими воспалениями. Таким образом, IgG2 в большей степени обеспечивает резистентность дыхательных путей, как к вирусным, так и к бактериальным инфекциям. Недостаточность IgG2 способствует развитию повторных респираторных заболеваний. Отмечено колебание уровня IgM в зависимости от периода и тяжести заболевания, что можно объяснить также разной степенью антигенной стимуляции. Важная роль в существовании ряда защитных механизмов, способных распознавать, обезвреживать и удалять вредно действующие факторы, находящиеся в системе дыхательного аппарата, принадлежит иммунологическим реакциям, которые осуществляются лимфатической тканью, рассеянной в стенках бронхов, содержащей преимущественно В-лимфоциты, через плазматические клетки, вырабатывающие IgA.

IgA является одним из основных защитных механизмов респираторного тракта, способствуя специфическому антимикробному действию. Снижение уровня этого иммуноглобулина отрицательно сказывается на течении бронхолегочного процесса и не компенсируется повышением концентрации

IgG и IgM. Низкий уровень IgA не только влияет на течение воспалительного процесса, но и является причиной отсутствия эффекта от лечения. Частые заболевания верхних и нижних дыхательных путей, обострения хронических процессов нередко протекают на фоне достоверного снижения уровня IgA. А низкий уровень IgA создает опасность для развития аллергических заболеваний и индуцирует появление IgE. В отечественной и зарубежной литературе имеются данные о транзиторном дефиците IgA у детей 2—4 лет, которые отражают задержку созревания одного из важных звеньев иммунитета, обеспечивающего защиту от вирусных и бактериальных антигенов.

Повторные инфекции верхних дыхательных путей преимущественно вирусной природы не характерны для гуморальных иммунологических дефицитов. Наиболее важными факторами, способствующими развитию рецидивов инфекции дыхательных путей, являются депрессия иммунной системы и повреждение мукоцелиарной системы вирусами и бактериями, определившими, что у ЧДБ детей выявлены нарушения противовирусного иммунитета в виде понижения антителообразования к большинству антигенов. У таких пациентов, как в острый период, так и при выздоровлении, титры гуморальных антител были значительно ниже, чем можно объяснить высокую восприимчивость детей к респираторным вирусам. В результате взаимодействия антигена с антителом происходит образование первичных иммунных комплексов, которые являются важным звеном в патогенезе, обеспечивающим восстановление и формирование специфической невосприимчивости при повторной инфекции. Нормальная реакция организма отражает синтез и связь циркулирующих иммунных комплексов с антигеном с последующим включением разных механизмов защиты. Временная циркуляция иммунных комплексов является частью физиологического иммунологического процесса. С другой стороны, персистирование ЦИК происходит либо вследствие продолжающейся антигенной стимуляции, либо в результате снижения функции рецепторов клеток. Доказано, что при повторных инфекционно-аллергических заболеваниях уровень ЦИК повышается. Комплемент — медиатор многих иммунологических реакций, он принимает активное участие в защите респираторного тракта от действия инфекции. Отсутствие или снижение одного или нескольких компонентов системы комплемента обуславливают повышенную восприимчивость организма к острым заболеваниям респираторного тракта [3, 5, 8, 18, 19].

Одним из факторов неспецифической защиты организма является лизоцим. Наличие лейкоцитарного лизоцима — важное условие функциональной полноценности фагоцитов. Лизоцим

является активатором многих иммунологических механизмов антителообразования. Установлено его активирующее влияние на пролиферативную способность лимфоцитов. Уровень лизоцима сыворотки крови в большинстве случаев зависит от числа лейкоцитов в крови. Выходу лизоцима из лейкоцитов способствует насыщение организма витаминами А, Е, С, В. Антибактериальные препараты, особенно антибиотики, задерживают его в лейкоцитах. Дисбактериоз кишечника также способствует снижению его активности.

Отмечается рост аллергических заболеваний у детей, их тяжесть состояния влияет на частоту повторных респираторных заболеваний. Отмечена важная роль реагинзависимых IgE-антител в развитии аллергических заболеваний и повторных острых заболеваний респираторного тракта. Группа детей часто и длительно болеющих респираторными инфекциями гетерогенна и большую часть её составляют дети, страдающие различными аллергическими проявлениями. Причём определение уровня общего IgE у ЧДБ детей имеет большое диагностическое и прогностическое значение [3]. Прогнозирование предрасположенности ребенка к аллергии возможно пренатально по уровню IgE в амниотической жидкости.

В развитии любого инфекционно-воспалительного процесса существенную роль играет состояние клеточного иммунитета. У детей с ОРЗ в период острых проявлений болезни отмечено снижение количества Т-клеток и угнетение их функциональной способности. Дети, у которых в начале заболевания отмечено снижение количества Т-лимфоцитов, имеют склонность к развитию осложнений. Низкие уровни Т-клеток, а также их угнетение под влиянием инфекции, видимо, являются одной из причин частой респираторной заболеваемости, что может рассматриваться как признак вторичного иммунодефицита. Одновременно в остром периоде выявлено снижение количества Т-супрессоров по сравнению с их содержанием у эпизодически болеющих детей. Кроме того, отмечено повышение количества О-лимфоцитов и макрофагосуппрессирующих факторов на фоне снижения уровня В-лимфоцитов. В результате блока и повреждения рецепторов происходит утрата иммунной компетенции частью Т- и В-клеток или происходит усиленный выброс некомпетентных в иммунном отношении лимфоцитов из лимфоидных органов или костного мозга. С другой стороны, уменьшение количества Т-клеток может рассматриваться и как защитно-приспособительная реакция организма, в результате которой появляется возможность усиленной продукции иммуноглобулинов и антител.

При повторных респираторных заболеваниях происходит нарушение интерферонообразования, причиной которого может быть снижение

активности неферментных катионных белков нейтрофилов комплемента и В-лизинов. При уменьшении выработки гормонов и медиаторов тимуса могут происходить изменения тимусзависимого иммунитета. Причиной незавершенности нормальных фаз воспалительного процесса персистенции вирусных инфекций, обострения хронических очагов инфекции может быть нарушение функции Т-лимфоцитов. В отечественной и иностранной литературе уделяется большое внимание субпопуляциям Т-лимфоцитов человека, несущим на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагменту IgG и Fc-фрагменту IgM. Они способствуют осуществлению иммунорегуляторных функций Т-лимфоцитов человека.

Для часто болеющих детей с atopическими состояниями и аллергическими заболеваниями характерно функциональное изменение Т-лимфоцитов, снижение их количества в периферической крови, наблюдающееся за счёт уменьшения Т-лимфоцитов. Аналогичные результаты получены с использованием моноклональных антител, они показывают снижение ОКТ-8 клеток у ЧДБ лиц с atopической бронхиальной астмой или atopическим дерматитом. У ЧДБ детей отмечалось снижение Т-активных клеток по сравнению со здоровыми детьми, аналогичная зависимость отмечена у больных бронхиальной астмой [5].

При частых заболеваниях респираторного тракта выявляются изменения и местного иммунитета, что влияет на длительность, степень тяжести и прогноз заболевания, характер осложнений. Устойчивость организма к инфекциям зависит в большей степени от состояния местных иммунных механизмов. Резистентность слизистых оболочек определяет титр секреторных антител, концентрации иммуноглобулинов, интерфероновую активность лейкоцитов, количество лизоцима, вирусных ингибиторов, образующихся локально в этой области. Важную роль в секрете верхних дыхательных путей играет IgG. Отмечено увеличение концентрации IgG в секрете у детей, страдающих ОРЗ.

При тонзиллитах, отитах в остром периоде воспалительного процесса возрастает содержание IgM в респираторном тракте. Секреторный компонент IgA (sIgA) является доминирующим классом иммуноглобулинов в секретах респираторного и желудочно-кишечного трактов. IgA усиленно секретируется при местном воспалении, отличается от сывороточного наличием секреторного компонента и является одним из важных средств защиты дыхательного аппарата. Низкие уровни IgA или его отсутствие в слюне являются обычной формой первичных иммунодефицитов и встречаются у детей с рецидивирующими инфекциями и atopическими заболеваниями. Несмотря на то что секреторные иммуноглобулины являются лишь частью общего механизма защиты организма про-

тив инфекции, снижение секреторного IgA может свидетельствовать об иммунодефиците в ответ на вирусную инфекцию при рините или ОРЗ. Размножение и локализация вируса в слизистой респираторного тракта вызывает нарушения местного иммунитета. Напряжённость специфического иммунитета возрастает при повторных контактах с вирусом и бактериями, что свидетельствует о наличии иммунной памяти в механизме продукции сывороточных антител. Этим объясняется большая устойчивость детей старшего возраста к вирусным заболеваниям. Недостаток местных антител может привести к «носителю» даже при наличии системного иммунитета, а локальная вирусная инфекция может продолжаться без клинических проявлений заболевания [19, 20].

Большая роль в устойчивости слизистых оболочек к инфекции придается лизоциму, который синтезируется в респираторном тракте клетками моноцитарно-макрофагального ряда и бронхиальных желез. Лизоцим действует совместно с IgA-антителами и комплементом. Синтез sIgA и лизоцима контролируется одним механизмом. Снижение концентрации лизоцима в секретах даже при высоком уровне sIgA обуславливает уязвимость слизистой к действию повреждающих факторов.

Сохранение постоянства внутренней среды организма контролирует фагоцитарная система. Одним из показателей состояния естественной резистентности организма является фагоцитарная активность нейтрофилов, тест информативен, но применение его у ЧДБ детей не нашло должного широкого применения. Показатели НСТ-теста бывают повышены при заболеваниях вирусной этиологии. Частота и тяжесть ОРЗ зависит от дефектов иммунитета, наследственной предрасположенности, ряда экологических факторов, а состояние эндокринной системы — менее изучено [4, 6, 21—25].

Роль эндокринной системы

Основой гомеостатической регуляции является взаимозависимые (так же как в фило- и онтогенезе) иммунная и эндокринная системы. О взаимосвязи иммунной и эндокринной систем свидетельствуют исследования, в которых показано, что у тимэктомированных или иммунологически незрелых животных разных видов нарушается половая дифференциация, функционирование гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Замедленное эндокринное созревание у животных закономерно приводит к значительному снижению иммунологической компетентности [9, 24].

При воздействии на детский организм неблагоприятных экологических условий, ионизирующего излучения, ряда социальных факторов особое значение приобретает возникновение компенсаторных и адаптационно-приспособи-

тельных механизмов наиболее жизненно важных и радиочувствительных органов и тканей для уменьшения нежелательных эффектов. В этих условиях возможно изменение функциональной активности гипофизарно-тиреоидной и адреналовой систем, активно участвующих в основных адаптационных процессах [6, 7, 18, 26].

Взаимосвязь нейроэндокриной и иммунной систем исследована на уровне функции вилочковой железы, которая вырабатывает тимозины — специфические полипептидные гормоны, ответственные за дифференцировку Т-лимфоцитов и их субпопуляций. В области гипоталамуса и желудочков мозга выявляется тимозин. Хирургическое или фармакологическое воздействие на нейроэндокринную систему влияет на тимусзависимый иммунитет, неонатальная тимэктомия животных изменяет секрецию гормонов гипофиза (СТГ, АКТГ, пролактина, гонадотропинов), а введение гормонов вилочковой железы устраняет эти изменения [15, 16, 24, 27—32].

Глюкокортикоиды (ГК) ингибируют синтез лимфокинов, как и стресс повышают восприимчивость к заболеваниям. Иммунный ответ организма может изменять электрофизиологическую активность и катаболизм норадреналина в некоторых структурах гипоталамуса. Установлена связь повреждений задних отделов гипоталамуса с иммуносупрессивным действием на функцию макрофагов, которое проявляется нарушением лизосомальной активности и их поглотительной способности [7, 8, 19, 20, 33—35].

Установлено наличие противовоспалительного действия у СТГ. Введение СТГ ускоряет развитие вилочковой железы, селезёнки, лимфатических узлов и восстанавливает антимикробные свойства сыворотки крови животных, сопротивляемость которых была снижена предварительным введением АКТГ [6, 11, 18, 26, 36].

Особую значимость приобретают исследования по проблеме функционирования нейроэндокринно-иммунной системы и её фрагмента — взаимосвязи ГК и иммунитета. Иммунологические эффекты ГК следует рассматривать в трёх направлениях: действие на кинетику циркулирующих лейкоцитов, на функциональное состояние лейкоцитарных клеток и на сосудистый эндотелий. Введение ГК сопровождается в первые 4—6 часов снижением количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и повышением нейтрофилов в периферической крови. Введение ГК угнетает кооперативный иммунный ответ путём торможения миграции лимфоцитов из тимуса. Перераспределительный эффект ГК более затрагивает Т-хелперные лимфоциты и в меньшей степени — популяции Т-супрессорных и В-лимфоцитов. Физиологическая концентрация кортизола в крови оказывает сдерживающее действие на миграцию стволовых клеток [4, 5, 9, 24].

Показана способность ГК тормозить хемотаксис нейтрофильных лейкоцитов и выход протеолитических энзимов из клетки. Высокие и малые дозы ГК оказывают литический эффект на Т-лимфоциты, иммуносупрессивное действие на Т- и В-лимфоциты. Кортикостероиды тормозят реакцию бласттрансформации лимфоцитов на митоген, угнетают пролиферативный ответ Т-клеток на митоген, блокируя продукцию интерлейкина-2. Высокие дозы ГК снижают сывороточные иммуноглобулины А и G [16, 25, 26, 32, 37].

В пуле лимфоцитов, не имеющих поверхностных маркёров для Т- и В-лимфоцитов, выделяют натуральные клетки-киллеры НК и клетки с антителозависимой цитотоксичностью, которые изменяются под действием ГК. Антидиуретический эффект ГК достигается блокадой интерлейкина-1, продуцируемого моноцитарно-макрофагальными клетками. Под действием ГК угнетается бактерицидная активность моноцитов. Высокие дозы ГК предотвращают агрегацию нейтрофилов, подавляя образование интерферона. Прослежена взаимосвязь между функцией щитовидной железы и фагоцитарной активностью клеток: при гипертиреозидных состояниях обнаружена активация, при гипотиреозе — угнетение фагоцитоза [1, 2, 5, 9, 38].

Угнетение функции щитовидной железы ведёт к снижению интенсивности интерферонообразования лейкоцитами крови. Лечение трийодтиронином в течение 1—1,5 месяцев приводит к нарастанию титров интерферона в сыровотке больных. Гипотиреоз сопровождается подавлением неспецифических гуморальных факторов защиты, таких как бактерицидная, комплементарная и лизосомальная активность клеток.

Собственные исследования

Нами проводятся исследования по идентификации взаимоотношений вышеперечисленных параметров здоровых и ЧДБ детей с выявлением отличий во взаимодействии и установлении корреляции между ними. Это явилось научным обоснованием назначения детям иммуотропных препаратов. С целью оздоровления применялись разные способы и методы стимуляции защитных сил организма. Использованы иммуномодуляторы различных групп, в зависимости от медикаментозного воздействия отмечалось снижение заболеваемости у детей на 20—30%, а в ряде случаев — в 3—5 раз.

Патогенетической основой инфекций верхних дыхательных путей, заболеваний ЛОР-органов является нарушение иммунной реактивности организма с угнетением местного иммунитета (дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета), который лежит в основе противинфекционной резистентности [4, 5, 24].

Комплексная реабилитация детей должна включать в себя: закаливающие мероприятия, ра-

циональную диетотерапию, фитотерапию и медицинские препараты.

Предметом нашего выбора явился метилглюкамин акридоната (циклоферон) — ранний индуктор эндогенного интерферона смешанного типа. Препарат применен нами для экстренной профилактики во время начинающегося подъёма заболеваемости ОРЗ у ЧДБ детей в сочетании с немедикаментозными методами лечения, закаливающими процедурами, фито- и диетотерапией, поскольку препарат подавляет репродукцию широкого спектра респираторных возбудителей и оказывает иммунокорректирующее влияние на систему иммунитета [4, 24].

Все дети имели 2-ю группу здоровья. Среди пациентов преобладали лица с А(II) и В(III) группами крови, что совпадает с данными литературы. В случаях В(III) группы среди клинических проявлений преобладал обструктивный синдром, а у детей с А(II) группой — респираторные заболевания осложнялись пневмонией. С небольшим исключением (5%) дети имели среднее, гармоничное физическое развитие. Контрольную группу составили дети, которые реабилитировались при помощи традиционных методов лечения.

При изучении клеточного иммунитета, выявлено, что при отсутствии разницы в процентном соотношении Т-клеток ($p > 0,05$), снижение абсолютного количества Т-общих лимфоцитов и их субпопуляций — достоверно ($p < 0,05$). Соотношение СД4/СД8 склоняется в сторону преобладания Т-клеток с супрессорной активностью. Для уточнения механизмов функционирования иммуно-эндокринной системы нами изучен характер коррелятивных взаимосвязей между уровнем гормонов, с одной стороны, и факторами иммунитета — с другой.

Выявлена прямая положительная коррелятивная связь между СТГ и Т-супрессорными клетками ($r = 0,55$), IgA ($r = 0,3$), IgG ($r = 0,2$), ТТГ ($r = 0,45$). Между СТГ и кортизолом, IgM — отрицательная взаимосвязь ($r = -0,5$ и $r = -0,1$ соответственно). Такая же обратная связь у СТГ с Т3-гормоном ($r = -0,1$), при отсутствии её у Т4.

Несмотря на то что изучение взаимосвязей между иммунной и эндокринной системами проводилось нами с целью подбора новых путей реабилитации ЧБД, мы не можем не отметить выявленную закономерность. У здоровых детей обнаружена прямая корреляционная зависимость между кортизолом и Тх-клетками, тогда как с остальными субпопуляциями связь обратная.

Нами подтверждено мнение о том, что поддержка иммунного статуса взаимосвязана с функцией гипофизарно-надпочечниковой системы. Это выражается связью гормонов с клетками, осуществляющими антителогенез и участвующими, в свою очередь, в регуляции гуморальных

функций. Выявлено, что АКТГ положительно коррелирует с В-лимфоцитами ($r=0,5$) и отрицательно — со всеми классами иммуноглобулинов.

У здоровых детей обнаружена обратная связь АКТГ и кортизола, что подтверждается влиянием кортизола на синтез иммуноглобулинов (положительная связь). Установлены положительные корреляции АКТГ с Т-0-лимфоцитами ($r=0,8$), указывающие на значение АКТГ в поддержании оптимального уровня Т-клеток. У этих же пациентов выявлена разнонаправленность взаимосвязей обеих форм гормонов щитовидной железы с АКТГ. Для поддержания гомеостаза необходима содружественная реакция Т-лимфоцитов и Т-супрессорных клеток, определённый баланс Тх/Тс.

Частое выявление энтеровирусов как у ЧБД, так и у здоровых детей свидетельствует о значительном количестве носителей этих вирусов в популяции. Респираторные вирусы в осадке мочи выявляются чаще у часто болеющих детей, по сравнению со здоровыми лицами. Более высокий процент обнаружения в целом вирусных антигенов в клетках осадка мочи у часто болеющих, преобладание антигенов РС-вируса и вируса гриппа, очевидно, отчасти может объяснить тяжёлое, рецидивирующее течение вирусных инфекций у детей обследуемой группы, превалирование в период заболевания таких синдромов, как гипертермический, обструктивный бронхит и проч.

Респираторная патология у трети детей сопровождалась ярко выраженным обструктивным синдромом, в раннем периоде детства у них были проявления псевдоаллергии.

При анализе характера течения остальных респираторных заболеваний отмечены наиболее часто встречающиеся формы: бронхит — у 72% (у 20% с обструктивным синдромом), гипертермический синдром — у 63% (с фебрильными судорогами у 31% обследованных детей), астенический — у 50%, лимфопролиферация — у 42%, вегетативная дисфункция — около 70% случаев.

У пациентов обеих групп выявлен палочкоядерный сдвиг ($p<0,05$), нейтропения ($p<0,05$), эозинофилия ($p<0,05$), склонность к лейкопении ($p>0,05$), лимфоцитозу ($p>0,05$), анемизации организма ($p>0,05$).

Нами выявлена взаимосвязь между ЦИК и иммуноглобулинами всех классов, это позволяет предположить, что одним из пусковых механизмов ПРЗ является цитотоксическое действие иммунных комплексов, в состав которых могут входить иммуноглобулины. При высоком уровне ЦИК иммуноглобулины, как правило, были низкими.

При анализе клеточного звена иммунитета установлено, что в группе ЧБД имеется Т-лимфопения и В-лимфоцитоз, дисбаланс Тх/Тс с преобладанием Т-супрессорных клеток, снижение Т-активной субпопуляции лимфоцитов.

Иммунологические нарушения часто сопутствовали изолированному повышению ТТГ и сочетанию повышенного выброса ТТГ с гиперпродукцией гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4) — как компенсаторная реакция детского организма для поддержания гормонального гомеостаза. И наоборот, иногда явления лабораторного гипотиреоза, увеличение щитовидной железы, высокий уровень ТТГ и нарушение баланса в системе СТГ — инсулин наблюдались параллельно с нарушениями иммунитета.

Нами показано, что у часто болеющих ПРЗ, наряду с потерей привычных корреляций, появились новые защитно-приспособительные реакции для предупреждения иммуно-эндокринной недостаточности. Они выражаются в исчезновении значительной связи между СТГ и Тс, в стимулирующем эффекте СТГ на гуморальный иммунитет, в изменении характера связей между гормонами передней доли гипофиза и иммунными факторами.

Отмечались коррелятивные взаимосвязи между Т- и В-лимфоцитами ($r=0,61$ и $r=0,7$), Тх и В-клетками ($r=-0,4$ и $r=-0,6$), ЦИК и IgM ($r=0,5$). У В- и Т-лимфоцитов с супрессорной активностью, В-клеток и IgG, Тх и IgG — отмечались отрицательная связь, а у Тх и IgM она положительна.

Отсутствие связи между В-лимфоцитами IgA и IgM может помочь в объяснении патогенеза ПРЗ, склонности к персистенции инфекции и хронизации процесса. Усилия, направленные на восстановление утраченных связей, помогут улучшить конечный результат — уменьшение частоты заболеваний.

Учитывая сведения иммунограмм, используя формулы В. В. Ткаченко, нами рассчитаны индекс напряжённости иммунитета (ИНИ) и интегральный показатель неспецифической иммунологической резистентности (ИПНР), как у здоровых, так и у часто болеющих детей.

$$P = G / K,$$

где P — ИНИ; G — IgG (г/л); l — абсолютное количество лейкоцитов; K — нормировочный коэффициент = 100; $p=0,3-0,5$.

Для прогнозирования времени начала и длительности очередного заболевания, периодичности его возникновения мы впервые у детей предложили использовать данные ИНИ.

Интегральный показатель неспецифической резистентности (ИПНР) рассчитывается по формуле:

$$P1 = (K_i (a_i - a_j)) / (a_i - a_j),$$

где $i = 1, 2, \dots, 7$; P1 — ИПНР; K_i — относительный статистический вес того показателя (константа); a_i — величина того показателя у пациента в момент исследования; a_j — известная из практики величина того показателя, соответствующая

Эффективность применения циклоферона в сочетании с рефлексотерапией

Показатели	До лечения	После лечения
Кратность/год	7,9±1,2	4,5±1,2*
Общая продолжительность/год	88,5±3,6	40,3±2,7*

Примечание. * — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения.

ющая наименьшей резистентности организма; a_1 — известная из практики величина того показателя, соответствующая наибольшей резистентности организма; $PIN = 110-140$.

Применение на практике расчёта показателей напряжённости иммунитета и неспецифической резистентности позволило нам прогнозировать тяжесть течения и частоту повторения респираторных заболеваний, время начала очередного курса реабилитации.

В зависимости от данных лабораторного и клинического обследования каждому пациенту подобрана индивидуальная схема реабилитации, которая обязательно включает в себя фоновое лечение (массаж и фитотерапию по характеру ИС) в сочетании с курсом циклоферона.

Предложенные схемы реабилитации достаточно продолжительны, требуют большого внимания и участия в оздоровительном процессе родителей и значительной затраты ими времени, что подходит не для всех семей, так как часть из них желает «немедленного», быстрого результата. В результате проведённого курса лечения добились сокращения частоты ПРЗ на 50%, продолжительности их на 30–40%, средней длительности одного эпизода — на 30% (показатели в результате лечения традиционными методами были равны соответственно: 30–35, 25–30, 20–25%).

Таким образом, разработанный нами новый подход к оценке состояния здоровья, формированию групп риска склонности к ПРЗ, частоты их возникновения, тяжести и длительности течения у детей-дошкольников, а также по профилактике, лечению, реабилитации часто болеющих детей основан на глубоком изучении гормонального профиля и иммунного статуса ребёнка, данных анамнеза и клинического обследования.

Применение циклоферона в сочетании с рефлексотерапией предотвратило вспышку вирусных инфекций в зимне-весенний период (таблица), способствовало снижению заболеваемости в 1,8 раза, уменьшило в 2,2 раза длительность эпизодов заболеваний и число дней с временной утратой трудоспособности у родителей пациентов. Эти мероприятия привели к снижению экономических затрат.

У сорока детей, получавших комплексную терапию, после первого курса лечения отмечена нормализация или тенденция к нормализации показателей иммунологического статуса и, как следствие, изменение гормонального статуса. У

20 пациентов при улучшении клинической картины лабораторные показатели не изменились, им был предложен повторный курс терапии. При повторных курсах заболеваемость у детей снизилась уже в 2 раза, уменьшилась длительность отдельного эпизода на 2–3 дня, уменьшились проявления синдрома лимфаденопатии.

Таким образом, в комплексную терапию, вне зависимости от характера иммуногормональных нарушений, рекомендуется включать циклоферон (в дозе 10 мг/кг массы тела в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 сутки, далее 1 раз в 3 дня, до 15 приёмов), повторные курсы целесообразно проводить через три недели при сохранении нарушений в иммуногормональном статусе.

Ранее [39] показана эпидемиологическая эффективность циклоферона: индекс эффективности 2,9 при колебаниях от 2,4 до 3,4, при показателе защиты от 58,5 до 67,1%, снижение (в 2,9 раза) заболеваемости ОРЗ. У больных ОРЗ, осложнённым лакунарной ангиной, нормализация температуры (в первые 48 часов) отмечена у 88% больных, против 24% пациентов, получавших антибиотики. Показано снижение (в 2,4–4,4 раза) заболеваемости ОРВИ (при использовании циклоферона), как у детей, так и у подростков. Наблюдалась смена структуры ОРЗ среди заболевших детей, увеличивались лёгкие, уменьшались тяжёлые и осложнённые (в 4,3 и более раза) формы заболеваний. Была подтверждена клиническая эффективность экономическим критерием «затраты-эффективность». Наблюдалось уменьшение (в 1,4 раза) числа обострений бронхиальной астмы и частоты ОРЗ (в 2 раза) у детей, больных бронхиальной астмой. Содержание $IFN-\gamma$ коррелирует со степенью тяжести аллергической патологии, отмечено повышение чувствительности клеток к кортикостероидам в его присутствии. $IL-4$, $IFN-\alpha$ и $IFN-\gamma$ участвуют в регуляции синтеза IgE . $IL-4$ активизирует его продукцию, а $IFN-\alpha$ и $IFN-\gamma$ ингибируют синтез IgE . Эффект от терапии циклофероном бронхиальной астмы составил 71%, сохранялся в течение полугода после окончания терапии, повышая (в 2 раза) способность лейкоцитов к синтезу $IFN-\alpha$ и $IFN-\gamma$.

Часто и длительно болеющие дети должны находиться под диспансерным наблюдением весь период реабилитации. Критерием ранней диагностики иммунологических нарушений, выявления склонности детей к ПРЗ, формирования «группы риска» часто и длительно болеющих, а

также оценки качества проведённого лечения, стабильности параметров гормонограммы и иммунитета (с целью прекращения диспансерного наблюдения) могут быть данные, полученные при расчёте ИНИ и ИПНР.

Метод основан на изучении иммуногормональных взаимоотношений и выбора мер воздействия, имеет определённую этапность. Скрининговое тестирование детей проводится при помощи анкеты ВОЗ и карты скрининга, предложенной нами. Комплексное, первичное клинико-лабораторное тести-

рование отобранных детей, определение характера иммуногормональных нарушений, подбор профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий проводится в условиях детской поликлиники (4 курса по 10 сеансов в течение первого года). Реабилитационные и профилактические мероприятия проводятся пролонгированными методами фитотерапии (поликлиника — семья), 2 курса по 10 сеансов — во второй год, циклоферон — по схеме. Поддерживающая терапия 2 раза в год (семья) — на третий год (весна, осень) — циклоферон.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Войтович Т. Н.* Этиологические и патогенетические факторы развития и течения повторных респираторных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 Акад. мед. наук, НИИ педиатрии. М.: 1992; 36.
2. *Инфекционные болезни у детей / Под редакцией Д. Марри.* М.: 2006.
3. *Рациональная фармакотерапия инфекционных болезней детского возраста / Под редакцией М. Г. Романцова и соавт.* М.: 2009.
4. *Романцов М. Г., Горячева Л. Г.* Противовирусные и иммуноотропные препараты в детской практике. Издание 1. СПб.: 2007.
5. *Новиков П. Д., Новиков Д. К.* Клиническая иммунология. Витебск, 2006.
6. *Fovensky J., Vigas M., Lokaj J.* Effect of growth hormone on the metabolic activity of phagocytes of peripheral blood in pituitary dwarfism and acromegaly. *Endocrinol Exp* 2002; 16: 129—134.
7. *Sakiz E., Guillemin R.* Intere effects of purified hypothalamic TRF on the acute secretion of TSH and АСТН. *Endocrinology* 2000; 74: 797—801.
8. *Tarro G.* Virus immunodeficiency. *Clin Europ* 2005; 24: 1: 42—42.
9. *Лысенко И. М.* Частая респираторная заболеваемость у детей. Витебск, 2012.
10. *Agarwal M. K.* Comparative studies on heterogeneity of glucocorticoid and mineralosteroid receptors. Multiple molecular forms of steroid hormone receptors. *Amsterdam* 2007; 93—112.
11. *Rinne U. K.* Experimental electron microscopic studies on neurovascular link between the hypothalamus of neuroendocrinology. *Internat. Symposium on Neurosecretion* 2000; 220—231.
12. *Rubin B. K.* The evaluation of the child with recurrent chest infections. *Pediatr Infect Dis* 2000; 4: 1: 88—98.
13. *Alexis M. N., Stylianopoulou F., Kitrako E.* The distribution and properties of the glucocorticoid receptor from the rat brain and pituitary. *J Biol Chem* 2003; 258: 8: 4710—4714.
14. *Allansmith M. R., Ebersole J. L., Burns C. A.* JgA anti-bodies levels in human tears, saliva and serum. One the secretory immune system. *New York.* 2003; 766—768.
15. *Blaszczyk E., Kulczyk K. B.* Ocena stame odpornosci komorkowej i humoralnej w przebiegu nawracajacych i przewleklych chorob oskrzeli i pluc u dzieci przed i po immunostymulacji levamisolem. *Wiad Lek* 2005; 38: 7: 495—499.
16. *Daniele R. P.* Cell-mediated immunizing in pulmonary disease. *Hum Pathol* 2006; 17: 2: 154—160.
17. *Davis L.* Immunological adjuvants of natural origin and their adverse effects. *Adverse Drug React Acute Poison Rev* 2006; 5: 1: 1—21.
18. *Leesher T. A., White R. M., Broder S.* X-Linked hypogammaglobulinemia and isolated GH-deficiency. *New Engl J Med* 2000; 302: 1429—1434.
19. *Jackson R. A., Haynes B. F., Burch W. M. et al.* T-Cells in new onset Graves'disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 59: 187—190.
20. *Tell G. P., Haour F., Saez S. M.* Hormonal regulation of membrane receptors and cell responsiveness. A review. *Prog Endocrinol Metabolism* 2002; 27: 10: 1566—1592.
21. *Адо А. Д.* Патофизиология фагоцитов. М.: 1961; 238—241.
22. *Верецагина Г. В., Леонова Л. Н., Керова А. Н.* Гормональный баланс здоровых людей (радиобиологический анализ). *Мед радиол* 2001; 2: 16-20.
23. *Ветров В. П., Большакова П. С., Танерова Л. Н.* Многофакторная оценка риска возникновения заболеваний у детей. *Педиатрия* 2004; 4: 64—67.
24. *Фомин В. В., Козлова С. Н., Князев Ю. А.* Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях у детей. *Свердловск,* 1991; 1985; 235.
25. *Fauce A. S.* Mechanisms of corticosteroid action of lymphocyte subpopulation. *Clin Exp Immunol* 2000; 241: 54—62.
26. *French M. A. H., Harrison G.* Serum Ig G subclasses in patients with an increased susceptibility to respiratory tract infection. *Austral N Z J Med* 2007; 17: 4: 402—406.
27. *Bierregaard P.* Housing standards, social group and respiratory infections in children of Upernavik, Greenland. *Scand J SocMed* 2003; 11: 3: 107—111.
28. *Bottoms G., Toetsch D.* Subcellular distribution of the corticosterone fraction in brain, thymus, heart and liver of the rat. *Proc Soc Epp Biol Med* 2001; 124: 2: 662—665.
29. *Botton R. W., Hlava G. L.* Salivary IgA cariogenic microorganisms in children. Correlation with caries activity. *The secretory Immune system.* New York. 2003; 789.
30. *Cross R. J., Markesberg W. R., Roszman T. L.* Hypothalamic-immune interaction. Neuromodulation of natural killer activity by lesioning of the anterior hypothalamus. *Immunology* 2004; 51: 399—405.
31. *Cornillic P. I., Lanwerune I. M., Corboel L.* Atypical bronchial cilie in children with recurrent respiratory tract infections. A comparative ultrastructural study. *Pathol Res Pract* 2004; 178: 6: 595—604.
32. *Dalli E., Barbieri C., Salvati L.* Aspetti clinic e volutazione delle'immunita'umorale in bambini con in fezioni recidivanti dell'apparato respiratorio trattat[con una sospensione diantigeni battericiper uso arale *Aggiornpediat* 2007; 38: 1: 9—13.
33. *Tietz N. W.* Клиническая оценка лабораторных тестов. М.: 2003; 480.
34. *Verhoeven G. F. M., Wieson J. D.* The syndroms of primary hormone resistance. *Metabol Clin Exper* 2008; 28: 3: 253—289.
35. *Szocs A., Scipkes J., Acs M.* Infective repetale ale cailor respiratorii superiore ca factor determinant in cronicizarea proceselor otitice ea sugar si copil mic. *Oto-Rhino-Laring* 2003; 28: 4: 283—288.
36. *Fernald G. W., Almond V. R., Henderson F. W.* Cellular and humoral immunity in recurrent respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res* 2003; 17: 9: 753—758.
37. *Digeon M., Laver M., Riza I.* Detection on circulating immune complexes in human sera by simeplified assays with polyethyleneglycol. *J Immunol Meth* 2007; 16: 165—183.
38. *Иванов В. И.* Традиционная медицина. Опыт отечественной и восточной народной медицины в современной лечебной практике. М.: 1991; 425.
39. *Синдром часто болеющий ребенок. Синдром воспаления дыхательных путей у детей /Под ред. М. Г. Романцова.* Краснодар. 2012; 136—152.