

Коррекция иммунного дисбаланса у детей, часто болеющих повторными респираторными инфекциями

Л. А. ХАРИТОНОВА, О. Е. ИСРАФИЛОВА, М. Г. РОМАНЦОВ

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва
ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

Correction of Immunity Dysbalance in Children with Frequent Recurrent Respiratory Infection

L. A. KHARITONOVA, O. E. ISRAFILOVA, M. G. ROMATSOV

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Актуальной медицинской и социальной проблемой педиатрии являются дети, часто болеющие острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Частые ОРИ способствуют снижению иммунной резистентности организма, срыву компенсаторно-адаптивных механизмов, нарушению физического и нервно-психического развития ребёнка, его социальной дезадаптации, формированию хронической патологии органов дыхания. Отмечена высокая эффективность циклоферона, применяемого с целью коррекции иммунного и интерферонового ответа у часто болеющих детей.

Ключевые слова: часто болеющие дети, иммунитет, ОРИ, циклоферон.

Children with frequent recurrent acute respiratory infections represent an actual medical and social problem. Frequent respiratory infections provoke the host lower immunity, disturbance of the compensatory-adaptative mechanisms, impairment of the physical and neuropsychic development of the child, the social disadaptation, chronic pathologic processes in the respiratory organs. High efficacy of cycloferon in correction of the immune and interferon responses in the frequently ill children was noted.

Key words: frequently ill children, immunity, acute respiratory infection, cycloferon.

Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) у детей наиболее частая причина обращения к врачу, их удельный вес достигает 90% среди всех острых инфекций верхних дыхательных путей. Количество детей, часто болеющих ОРИ, колеблется в пределах от 15 до 50% среди всех детей, представляя собой не только медицинскую, но и социальную проблему, поскольку частые ОРИ могут нарушать физическое и нервно-психическое развитие детей, способствуют затяжному и осложнённому течению инфекционного процесса с формированием хронических воспалительных заболеваний [1–3].

Ранее в группу часто болеющих детей (ЧБД) относили детей, исходя из критериев, предложенных А. А. Барановым и В. Ю. Альбицким, которые основаны на «допустимой» частоте ОРИ в течение года в зависимости от возраста ребёнка (табл. 1) [4].

В современных условиях в категорию ЧБД следует включать «пациентов с рекуррентным

(повторным ОРЗ), болеющих 8 и более раз в год» [5]. Кроме того, в категории ЧБД необходима дифференциация на группы с выделением «истинно ЧБД» с индексом резистентности выше 0,5, продолжительном и осложнённом течении, наличии сопутствующих заболеваний, болеющих повторными ОРИ 8 и более раз в год. К группе «условно ЧБД» необходимо относить и лиц с индексом резистентности 0,4–0,49, болеющих повторными ОРИ не более 5 раз в год [6].

Основной функцией иммунной системы (ИС) является способность поддерживать постоянную внутреннюю среду организма путём распознавания и элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы как экзогенного (бактерии, вирусы, химические вещества и др.), так и эндогенного происхождения (эмбриональные, злокачественные и подвергшиеся старению клетки). У ЧБД изменяется клеточный состав иммунограммы: снижается содержание СД4, СД8, СД95, СД16 Т- и В-лимфоцитов, изменяется содержание IgA, IgM и IgG. Нарушается фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) за счёт депрессии процессов поглощения и переваривания бактериальных ан-

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 11799 Москва, ул. Островитянова, д. 1. РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Таблица 1. Критерии включения детей в группу ЧДБ (В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов, 1986)

Возраст детей	Частота ОРИ (эпизодов/год)
1-го года жизни	4 и более
До 3 лет	6 и более
4—5 лет	5 и более
Старше 5 лет	4 и более

тигенов; выявляется существенный дефицит активно фагоцитирующих НГ. Имеет место также снижение индуцированной продукции сывороточного интерферона (IFN- α и IFN- γ , цитотоксической активности и продукции IFN- γ); а также активности Th-клеток (хелперов) первого типа. Все это уменьшает эффективность противовирусной защиты, способствует развитию бактериальных осложнений [7—9].

У «истинно» ЧДБ предполагают наличие наследственно обусловленного «позднего старта» иммунной системы (транзиторная семейная дисфункция). Причиной частых ОРИ может быть незрелость иммунной системы ребёнка, проявляющаяся количественным и/или функциональным дефицитом Т-лимфоцитов, временным дефицитом иммуноглобулинов классов А и G. Для своевременной диагностики и адекватного подбора лекарственных средств (ЛС) при ОРИ необходимо учитывать эти возрастные особенности развития ИС в детском возрасте.

У «ложно» ЧДБ не удается найти нарушений иммунной системы, выходящих за рамки физиологических особенностей. При этом одна из причин высокой распространённости повторных инфекций у них кроется в контактах с больными в организованных коллективах. Кроме того, неправомерно частое назначение антибиотиков детям при неосложнённых формах ОРИ маскирует клинические проявления транзиторных иммунодефицитов. В связи с этим назначение при лечении или профилактике ОРИ неспецифических иммуномодуляторов является патогенетически обоснованным [1, 6].

Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Т-хелперов (Th1 и Th2) иммунного ответа. Ведущую роль в этом играют лекарственные средства, относящиеся к группе индукторов эндогенного интерферона (ИИФН), способных индуцировать при их введении в организм интерфероны 1- и 2-го типов. Помимо этиотропного действия, ИИФН обладают выраженной иммуномодулирующей активностью, стимулируют или подавляют синтез про- и противовоспалительных цитокинов, являющихся регуляторами цитокиновой сети, что позволяет отнести их к бифункциональным препаратам. ИИФН активируют макрофаги, цитотоксические клетки, Т- и В- лимфоциты и естественные киллеры. Они формируют стойкую резистентность ор-

ганизма к вирусам, которая сохраняется в течение длительного времени после их выведения [10, 12].

Динамика качественного состава и интенсивности маркёров прогрессирования иммунокомплексной патологии у ЧДБ, на фоне приёма иммуномодуляторов, описана в работе И. В. Сарвилиной и М. Г. Романцова [13]. В частности, приём циклоферона повышает интенсивность компонентов Rho-Ras-сигнальных путей при значимом снижении количества белков старения в протеомном профиле крови, что указывает на эффективную работу индуцируемого циклофероном интерферона- γ , т.е. контроль противовирусного действия препарата. Это позволяет повысить эффективность и безопасность применения препаратов за счёт выявления мишеней при разработке средств иммунокоррекции у этой группы детей.

В связи с этим индукторы ИФН, представляя самостоятельный класс гетерогенных по составу высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, объединённых способностью «включать» систему интерферона и вызывать в клетках и организме в целом синтез собственных (эндогенных) интерферонов, являются препаратами первого выбора при коррекции дисфункции иммунного ответа у ЧДБ [6, 14, 15].

ИИФН отличаются между собой не только по химической структуре, но и по влиянию на различные иммунциты. Так, амиксин индуцирует синтез ИФН главным образом Т-клеток, тогда как циклоферон, действуя на В-клетки, макрофаги и нейтрофилы, стимулирует выработку как ИФН- α (1 тип), так и ИФН- γ (II тип), что обеспечивает ему более широкий спектр противовирусной защиты, с сохранением уровня эндогенного ИФН- α и ИФН- γ до 72 часов. Препарат обладает высокой биодоступностью, отсутствием негативных реакций и высокой доказательной базой, что делает его препаратом выбора в детской практике [12, 16].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности циклоферона при его применении для коррекции иммунного ответа у часто болеющих респираторными инфекциями детей.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 98 детей, часто болеющих повторными ОРИ, в возрасте от 3 до 14 лет, из них 54 мальчика и 44 девочки. Проведено клиническое наблюдение за детьми, исследование у них уровня ИФН (сывороточного, спонтанного, α - и γ -интерферонов), а также показателей клеточного и гуморального иммунного ответа и показателей

Таблица 2. Показатели продукции интерферонов в зависимости от возраста у детей, $M \pm m$

ИФН	Группы по возрасту (лет)				Норма
	I группа (1–3)	II группа (4–7)	III группа (8–11)	IV группа (12–14)	
Сывороточный	2,0	2,4±0,54	3,33±2,4	2,33±2,4	2–8
Спонтанный	1,8	1,8±0,02	11,96±10,0	1,9±0,01	0–2
α	240,0±80,0*	223,5±0,83*	226,67±93,3*	236,7±83,3*	320–640*
γ	16,0*	15,2±1,83*	13,33±2,7*	15,33±3,7*	64–128*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – $p < 0,05$ по отношению к референтным значениям

Таблица 3. Показатели продукции интерферонов в зависимости от возраста у детей, $M \pm m$

Показатели	I группа (0–3 лет)	II группа (4–7 лет)	III группа (8–14 лет)	Референтные значения
	$n=25$	$n=38$	$n=24$	
CD3	3,96±0,75*	2,46±0,15*	2,50±0,45*	0,9–2,2
CD4	1,14±0,56	1,44±0,14	1,26±0,10	0,6–1,9
CD8	1,39±0,19*	1,89±1,02*	1,14±0,27*	0,3–0,8
CD19	1,36±0,43*	0,62±0,1*	0,72±0,37*	0,12–0,45
CD3 DR	0,08±0,005	0,08±0,04	0,06	0–0,1
HLA-DR	1,37±0,43*	0,58±0,09	2,63±1,49*	0,15–0,5
CD16	0,64±0,47*	1,76±1,25*	0,37±0,05	0,3–0,6
ЕК-Т	0,06 ±0,02*	0,04±0,02*	0,12	0–0,1
Лейкоц./Т-лимф. индекс	2,42±0,27*	2,93±0,19*	2,23	4–7
НСТ-тест	11	15,0±4,91	2,0	12–30 усл. ед
НСТ-стим	30*	32,55±6,11*	10,0*	40–95 усл. ед
CD4/CD8	1,54±0,21	1,74±0,29	1,13±0,17*	1,2–2,5
С3	164±18	183,5±7,90	142,0±44,0	90–180 мг/ДЛ
ЦИК	173±6	195,0±34,98*	219,0±49,0*	50–200
С4	34±2	32,50±1,27	28,0±2,0	10–40
IgA	0,64±0,15*	1,99±0,79	1,20±0,36	0,7–5 г/л
IgM	0,45±0,11	1,87±0,84	0,85±0,17	0,2–2,0 г/л
IgE	164 ±163 *	132,63 ±68,10*	10,25±3,05	0–100 ед/мл
IgG	—	10,78±1,69	—	7–20 г/л

неспецифической резистентности (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, ЕК-Т, CD25, CD56, CD95, С3, С4, IgA, IgM, IgG, IgE, ЦИК, НСТ-тест, НСТ-стим). Рассчитывались индексы (лейкоциты/Т-лимфоциты, CD4/CD8) до и после лечения циклофероном. Препарат назначали в таблетках, в суточной возрастной дозировке согласно инструкции по медицинскому применению.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета «Statistica 6.0». Различия среднеарифметических величин считали достоверными при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа рассчитывали соответствующие коэффициенты, достоверными считали результаты при $p < 0,05$. Значения ранговой корреляции (Спирмена) значимые различия ($p < 0,05$) составляли при $r > 0,82$.

Результаты исследований

Среди ЧБД преобладали дети до 7 лет, дети младшего школьного и подросткового возраста болели примерно в одинаковых соотношениях (71 – 72,4%; 13 – 13,3%; 13 – 13,3% соответственно). У всех наблюдаемых нами детей отмечено снижение показателей продукции α - и γ -интерферонов (табл. 2).

Достоверно менялись абсолютные и относительные показатели иммунного статуса. При этом у детей отмечалось повышения уровня антигенпрезентирующих Т-лимфоцитов (CD3), Т-супрессоров (CD8) на фоне снижения Т-хелперов (CD4), естественных киллеров, IgA, НСТ-теста, что свидетельствует не только о физиологической недостаточности факторов им-

мунного ответа, но и срыве компенсаторных реакций. Эти изменения сопровождались повышением иммунорегуляторного индекса в сторону иммуносупрессии и повышением показателя циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), что указывает на формирование хронического воспалительного процесса (табл. 3).

После лечения циклофероном восстановление показателей иммунного ответа (ИФН- α и γ ; IgA; НСТ-теста, ЕК) наблюдалось у 54 из 63 (85,7%) детей дошкольного возраста, также отмечалась нормализация отдельных показателей иммунного ответа у 9 (9,1%) нормализовались показатели Т-хелперов, у 19 (19,4%) – ИФН- γ , у 43 (43,9%) человек – НСТ-тест.

Анализ причин низкой эффективности лечения циклофероном у детей школьного возраста показал, что только у 47 (48,1%) наблюдаемых нами детей ОРИ протекала в классическом варианте, в остальных случаях имело место осложнённое течение заболевания, что требовало либо повторного курса применения препарата, либо комбинации с иммуностропными средствами.

При расчёте коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявлена высокая связь между течением ОРИ и эффективностью лечения циклофероном. У детей с неосложнённым течением ОРИ отмечена высокая прямая корреляционная

связь ($r=0,87$; $p<0,01$), а при сочетании ОРИ с отитами и пневмонией — отмечена средняя корреляционная зависимость ($r=0,37$; $p<0,05$). Детям с осложнённым течением ОРИ назначался повторный курс циклоферона с интервалом в 2 недели. Были получены достоверные изменения в иммунном и интерфероновом ответах с высокой степенью корреляционной связи ($r=0,76$; $p<0,05$).

Частые ОРИ у детей раннего возраста обусловлены физиологическими особенностями иммунной системы — супрессорной направленностью иммунного ответа, незрелостью факторов местного иммунитета. Повторные ОРИ у них сопровождаются срывом компенсаторных функций, однако эти явления крайне редко сопровождаются хронизацией воспалительного процесса. Из осложнений ОРИ чаще встречаются отиты. Очевидно, что это обуславливает высокую эффективность лечения циклофероном у детей этого возраста.

Чем старше становится ребенок, тем большее влияние на течение ОРИ оказывают, кроме физиологических особенностей, факторы окружающей среды. ОРИ осложняются не только бактериальными инфекциями верхних дыхательных

путей (тонзиллиты, аденоидиты и др.), но и пневмониями, с изменением факторов местной иммунологической защиты и/или подавлением / активацией гуморального звена ИС (IgM, IgG, активацией комплемента по классическому пути — С3, С4, С5 и др.). Очевидно, что именно этим обусловлен недостаточный эффект одного курса циклоферона в соответствующих группах детей. В случаях осложнённого течения ОРИ у ЧБД необходимо проведение повторных курсов циклоферона с интервалом в 2 недели. Во всех случаях назначения циклоферона дети переносили препарат хорошо. Непредвиденных негативных эффектов выявлено не было.

Таким образом, отмечена высокая эффективность циклоферона при его применении для коррекции иммунного ответа у часто болеющих детей. При включении в комплексную терапию ЧБД повторными ОРИ циклоферона отмечается быстрая нормализация показателей неспецифического звена иммунитета. Проведение повторных курсов циклоферона часто болеющим детям с осложнённым течением ОРИ обеспечивает предотвращение хронизации патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романцов М.Г., Еришов Ф.И. Клиническая характеристика часто болеющих детей. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: 2009; 30—42.
2. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Погорелова Л.В. Острые респираторные инфекции у детей. Ростов/Дон. 2012; 150—180.
3. Краснов В.В. Инфекционные болезни в практике педиатра. Нижний Новгород. 2008; 204—218.
4. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Под ред. А. А. Баранова, Б. С. Каганова, А. В. Горелова. М.: 2004; 76—82.
5. Брейди М. Респираторные вирусные инфекции / Под ред. Д. Марри. Инфекционные болезни у детей. М.: 2006; 604—629.
6. Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Синдром «часто болеющий ребенок» / Под ред. М. Г. Романцова. Синдром воспаления дыхательных путей у детей. Краснодар. 2012; 136—152.
7. Горностаева Ю.А. Тактика ведения больных с частыми простудными заболеваниями. Справ поликлин врач 2007; 2: 7—9.
8. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: 2003.
9. Moss M.H. Immunotherapy: first do no harm. Immunol Allergy Clin North Am 2005; 25: 2: 421—439.
10. Абатуров А.Е. Роль интерферона в защите респираторного тракта Здоровье ребенка. 2007; 5: 13—17.
11. Сологуб Т.В., Романцов М.Г. Клиническая характеристика противирусных препаратов: интерфероны и их индукторы / Под ред. О. И. Киселева, Л. М. Цыбаловой, В. И. Покровского. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. М.: 2012; 395—401.
12. Еришов Ф.И. Индукторы интерферонов / Под ред. О.И.Киселева, И.Н.Жилинской. Вопросы общей вирусологии. С-Пб.: 2007; 290—301.
13. Сарвелина И.В., Романцов М.Г. Протеомный профиль и неспецифическая иммунопрофилактика ОРЗ у часто болеющих детей. Вестник РАМН 2012; 2: 69—74.
14. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Экстренная и неспецифическая профилактика, этиотропная и патогенетическая терапия гриппа и ОРВИ у детей. С-Пб.: 2012; 27.
15. Saunders P., Smith F., Schusky R. *Echinacea purpurea* L. in children: safety, tolerability, compliance, and clinical effectiveness in upper respiratory tract infections. Can J Physiol Pharmacol 2007; 85: 11: 1195—1199.
16. Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Двадцать лет успеха на фармацевтическом рынке. Фармацевтическая промышленность. 2013; 4: 4—6.