

О.Е. ИСРАФИЛОВА, д.м.н., профессор, Л.А. ХАРИТОНОВА,

ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» Росздрава, Москва

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ

ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

В статье обобщен опыт применения иммуномодулятора и репаранта Деринат, 0,25%-ного раствора для наружного применения у детей с ОРВИ. На примере трех разнородных групп показана не только лечебная эффективность препарата, но и возможность использования Дерината с профилактической целью.

Ключевые слова: иммунитет, дети, ОРВИ, Деринат

Заболевания дыхательных путей по-прежнему лидируют по обращаемости к врачу как среди взрослого, так и среди детского населения. Согласно данным литературы, в России ежегодно регистрируется около 50 млн случаев инфекционных заболеваний. По данным ВОЗ, от ОРВИ и их осложнений ежегодно умирает 4 млн детей в возрасте до 5 лет [1].

Среди основных причинно-значимых факторов увеличения частоты ОРВИ у детей выделяют физиологическую незрелость органов и систем, в частности иммунной системы (ИС); необоснованное использование антибиотиков и нарастающую в связи с этим антибиотикорезистентность; экологические факторы и высокую миграцию населения, способствующую появлению нового микроокружения [2].

Максимальная частота ОРВИ приходится на ранний возраст (от рождения до 3 лет). Известно, что здоровый ребенок в возрасте до 3 лет переносит 4–5 эпизодов ОРВИ в год. Примерно треть детей этого возраста болеют 1 раз в месяц и составляют группу часто болеющих ОРВИ детей [1, 2]. Между тем до настоящего времени не отработаны методы профилактики и иммуномодулирующей терапии ОРВИ у этой группы пациентов. В связи с этим исследования, проведенные в области изучения эффективности

неспецифических иммуномодуляторов (в частности, 0,25%-ный раствор Деринат) в комплексной терапии детей, часто болеющих ОРВИ, являются актуальными.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОРВИ

В настоящее время доказано, что у детей, часто болеющих ОРВИ, изменяется клеточный состав иммунограммы. Снижается содержание CD4, CD8, CD95, CD16 Т- и В-лимфоцитов. Изменяется содержание IgA, IgM, IgG. Нарушается фагоцитарная активность НГ за счет депрессии процессов поглощения и переваривания бактериальных антигенов. Выявляется существенный дефицит активно фагоцитирующих НГ. Повышение в процентном и абсолютном содержании CD95 регистрируется у 37% детей [5]. Имеет место снижение:

- индуцированной продукции сывороточного IFN- α и IFN- γ ;
- цитотоксической активности и продукции IFN- γ ;
- активности Th-клеток первого типа.

Все это уменьшает эффективность противовирусной защиты, способствует развитию бактериальных осложнений.

У детей, часто болеющих ОРВИ, предполагают наличие наследственно обусловленного «позднего старта» ИС (транзиторная семейная дисфункция).

Не менее важное значение восприимчивости детей к ОРВИ имеют физиологические (критические) периоды становления ИС ребенка, которые во многом определяют как течение, так и исходы инфекционных заболеваний в детском возрасте.

Так, склонность к генерализации инфекционных процессов в период новорожденности обусловлена неразвитой в этом возрасте системой фагоцитоза, недостаточной выработкой α - и γ -ИФН. Секреторный IgA новорожденный ребенок получает только с грудным молоком. Перевод ребенка на искусственное вскармливание в период новорожденности в разы увеличивает риск заболеваний ОРВИ.

В возрасте от 2 до 4 месяцев жизни первичный иммунный ответ обеспечивается синтезом IgM. Содержание материнских IgG-антител падает до критических значений. Все это обуславливает атипичное течение всех инфекций.

У детей в возрасте от 1 года до 2 лет постепенно нарастает синтез IgG AT, однако синтез IgG2- и IgG4-фракций, обеспечивающих защиту ребенка от пневмококка и гемофильной палочки, ограничен. Отмечается склонность к вирусно-бактериальным ассоциациям. ОРВИ осложняется пневмококковыми пневмониями.

В период первого вытяжения (возраст от 5–7 лет) концентрация IgG и IgM достигает взрослых значений, однако синтез sIgA снижен. Отмечается склонность к хронизации заболеваний.

Для своевременной диагностики и адекватного подбора лекарственных средств (ЛС) при ОРВИ необходимо учитывать эти возрастные особенности развития ИС в детском возрасте.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ 0,25%-НОГО РАСТВОРА ДЕРИНАТ У ДЕТЕЙ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОРВИ

Иммуномодуляторы – это группа ЛС, которая одинаково используется как при лечении, так и при профилактике острых респираторных заболеваний. Выбор оптимального иммуномодулирующего препарата из большого числа иммуностропных средств, действующих на разные уровни повреждения в ИС (фагоцитарный, клеточный, гумораль-

ный), – сложная задача. О применении у часто болеющих детей различных иммуностропных средств опубликовано много работ, однако результаты проводимых исследований противоречивы и не всегда могут достоверно свидетельствовать об их эффективности. В то же время назначение неспецифической иммуностимулирующей терапии без учета формулы иммунологических расстройств может привести к еще большему дисбалансу в ИС.

С целью коррекции функционального потенциала мукозальной защиты применяются иммуномодуляторы местного действия.

Первыми барьерами на пути антигена являются полости рта и носа. Именно в верхних отделах респираторного тракта после ингаляционной антигенной стимуляции запускаются локальные защитные реакции. Для обозначения связи между этими реакциями предложен термин «местный иммунитет слизистых оболочек», или «мукозальный иммунитет» (Freihorst J., 2001; Boyton R.J., 2002).

Слизистые оболочки действуют как единая система, в которой выделяют два участка:

- индуктивный (лимфоидная ткань), в котором протекают процессы распознавания и презентации антигена. Формируется популяция антигенспецифических лимфоидных клеток;
- эффекторный (непосредственно слизистая оболочка), где накапливаются Т-лимфоциты, обеспечивающие защиту слизистых оболочек [2, 3].

Таким образом, особенности цитологической и морфологической картины слизистых оболочек носа и полости рта позволяют определить степень адаптации их к неблагоприятным воздействиям внешней среды. С целью коррекции функционального потенциала мукозальной защиты применяются иммуномодуляторы местного действия. Одним из таких ЛС является отечественный природный иммуномодулятор – 0,25%-ный раствор для наружного применения Деринат (ЗАО «ФП «Техномедсервис»).

Деринат – натриевая соль нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты, обладает иммуномодулирующим, регенераторным и противовоспалитель-

ным свойствами. Стимулирует фагоцитоз, Т- и В-звенья ИС. Оказывает выраженное противовоспалительное действие, уменьшает образование токсинов, способствует элиминации возбудителя инфекции на первом этапе ее внедрения [6, 7].

Деринат, ускоряя энергетический метаболизм внутри клетки, увеличивает синтез РНК и ДНК, чем повышает активность фагоцитов [7]. Положительно влияет на состояние местного и общего иммунитета:

- увеличивает выработку лизоцима и секреторного IgA;
- нормализует содержание IgM и IgG в сыворотке крови;
- активизирует макрофаги и дендритные клетки;
- регулирует продукцию цитокинов и количество НК-клеток, что клинически проявляется противовоспалительным эффектом;
- повышает содержание CD8+.

Снижение реакций апоптоза, уменьшение образования токсинов и повышение скорости восстановления морфологических повреждений в тканях свидетельствуют о цитопротективном действии Дерината.

Высокая степень безопасности Дерината подтверждена многочисленными результатами доклинического изучения [4]. Доказана его безвредность как профилактического средства у 100% здоровых людей. Показано в эксперименте на животных, что даже в дозе 1 000 мг/кг Деринат не вызывает их гибели.

Производитель препарата Деринат – ЗАО «ФП «Техномедсервис», Россия. Выпускается: Р №002916/02, 0,25%-ный раствор для наружного и местного применения Деринат.

Цель настоящего исследования: определить эффективность 0,25%-ного раствора Деринат для профилактики и лечения ОРВИ у часто болеющих детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2011 по 2012 г. на кафедре педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета Росздрава (завкафедрой – д.м.н., про-

фессор А.М. Запруднов), а также на клинических базах медицинского холдинга «Андреевские больницы – Неболит» (главврач – к.м.н. А.И. Кожушков) наблюдались 84 ребенка, часто болеющих ОРВИ и получающих Деринат (мальчиков – 54, девочек – 30), и 80 детей (мальчиков – 45, девочек – 39), часто болеющих ОРВИ и не получающих Деринат. Все дети были разделены на три группы.

1-ю (а) группу составили 26 часто болеющих ОРВИ детей в возрасте от 2 до 3 лет, которым был назначен 0,25%-ный раствор Деринат с профилактической целью за 1 месяц перед первичным посещением ими детского сада: мальчиков было 16, девочек – 10. Интраназально назначался Деринат по 2 капли в каждую ноздрю 2 раза в день на протяжении 30 дней.

1-ю (б) группу (контрольную) составили 30 детей того же возраста: 17 мальчиков и 13 девочек, которым не проводилась медикаментозная подготовка перед началом посещения детского сада.

2-ю (а) группу составили 22 часто болеющих ОРВИ ребенка с осложненным хроническим фарингитом в возрасте от 1 до 3 лет: 14 мальчиков и 8 девочек, которым 0,25%-ный раствор Деринат назначался ингаляционно через небулайзер в разведении физиологическим раствором 1:1 по 2 ингаляции в день общим курсом 10 дней.

Контрольную 2-ю (б) группу составили 20 часто болеющих детей: 10 мальчиков и 10 девочек, не получающих препарат Деринат.

3-ю (а) группу составили 36 детей с острым назофарингитом в период дентации (от 9 месяцев до 1,5 года): мальчиков – 24, девочек – 12. Деринат назначался в виде орошений глотки 0,25%-ным раствором 4–6 раз в день (10 дней).

Контрольную 3-ю (б) группу составили 30 детей: 15 мальчиков и 15 девочек, не получающих лечение Деринатом.

Всем детям было проведено исследование интерферонового (сывороточный, спонтанный, α- и γ-ИНФ) и иммунного (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, ЕК-Т, CD25, CD56, CD95, C3, C4, IgA, IgM, IgG, IgE, ЦИК, НСТ-тест, стимулированный НСТ-тест, рассчитывались Лейк/Т-лимфоциты, CD4/CD8-индексы) статусов до и после лечения Деринатом.



Деринат® - с простудой и гриппом расправиться рад!



Деринат®



Рег. ул. Р. № 002916/02

- Воздействует на причину заболевания
- Восстанавливает поврежденную вирусами слизистую
- Восстанавливает и укрепляет иммунитет
- Сокращает сроки заболевания
- Предупреждает развитие осложнений
- Разрешен к применению детям с рождения
- К применению у беременных женщин противопоказаний нет

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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что у всех наблюдаемых детей достоверно менялись в сторону снижения показатели α - и γ -ИФН. Наибольшая частота таких изменений отмечалась в 1 (а), 1 (б), 2 (а) и 2-й (б) группах детей (19–73,1 и 18–81,8%; 18–69,2 и 16–72,3% соответственно).

У часто болеющих ОРВИ детей (1-я (а-б) и 2-я (а-б) группы) изменения в интерфероновом статусе характеризовались подавлением показателей α - и γ -ИФН при сохраненных показателях сывороточного ИФН, что свидетельствовало о срыве компен-

саторных реакций, обеспечивающих противовирусную защиту (табл. 1).

У детей 3-й (а) и 3-й (б) групп в большей степени менялись в сторону уменьшения показатели α -ИФН и увеличивались достоверно показатели сывороточного ИФН.

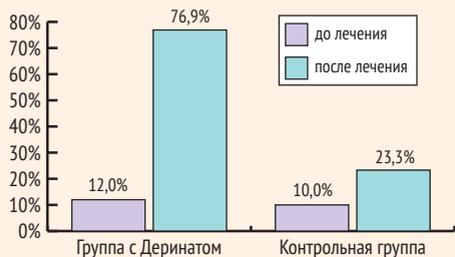
Те же закономерности наблюдались при изучении абсолютных и относительных показателей иммунного статуса в исследуемых группах. При этом у трети (34,6/33,3%; 38,5/36,7%) детей 1-й (а) и 1-й (б) и практически у половины (45,6/45,0%; 45,6/45,0%) пациентов 2-й (а) и 2-й (б) групп отмечалось повышение уровня антигенпрезентирующих Т-лимфоцитов (CD3), Т-супрессоров (CD8) на фоне снижения Т-хелперов (CD4), естественных киллеров, IgA, НСТ-теста, стимулированного НСТ-теста, что подтвердило ранее высказанное предположение о срыве компенсаторных реакций в клеточном звене ИС у часто болеющих ОРВИ детей. У детей 3-й (а) и 3-й (б) групп, напротив, отмечалась достоверная активация Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров

Таблица 1. Частота интерферонового статуса в зависимости от возраста у детей (%)

ИФН Группы детей	ИФН		Референтные значения
	n (%)	n (%)	
Сывороточный			
	2,0 ± 0,54	1,6 ± 0,54	2–8
1-я группа/контроль	19 (73,1)/25 (83,3)	7 (26,9)/5 (16,7)	
2-я группа/контроль	17 (77,3)/12 (60,0)	5 (22,7)/8 (40,0)	
3-я группа/контроль	30 (83,3)/24 (80,0)	6 (16,7)/6 (20,0)	
Спонтанный			
	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,02	0–2
1-я группа/контроль	17 (65,4)/23 (76,7)	9 (34,6)/7 (23,3)	
2-я группа/контроль	16 (72,7)/15 (75,0)	6 (27,3)/5 (25,0)	
3-я группа/контроль	29 (80,6)/21 (70,0)	7 (19,4)/9 (30,0)	
ИФН- α			
	240,0 ± 80,0*	160 ± 0,83*	320–640*
1-я группа/контроль	7 (26,9)/6 (20,0)	19 (73,1)/24 (80,0)	
2-я группа/контроль	4 (18,2)/7 (35,0)	18 (81,8)/13 (65,0)	
3-я группа/контроль	9 (25,0)/8 (26,7)	27 (75,0)/22 (73,3)	
ИФН- γ			
	16,0 ± 2,0*	15,2 ± 1,83*	64–128*
1-я группа/контроль	8 (30,8)/8 (26,7)	18 (69,2)/22 (73,3)	
2-я группа/контроль	6 (27,3)/6 (30,0)	16 (72,3)/14 (70,0)	
3-я группа/контроль	28 (77,8)/25 (83,3)	8 (22,2)/5 (16,7)	

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к референтным значениям.

Рисунок 1. Динамика показателей интерферонового статуса у часто болеющих детей в возрасте от 2 до 3 лет, получавших 0,25%-ный раствор Деринат с профилактической целью в течение 30 дней



(CD8), а также НСТ-теста, стимулированного НСТ-теста, что свидетельствовало об адекватном иммунном ответе на местный воспалительный процесс, обусловленный прорезыванием зубов.

После лечения препаратом Деринат из детей 1-й (а) группы заболели ОРВИ в течение первого месяца посещения детского сада только 15%, в отличие от контрольной группы, где заболели ОРВИ более половины (16–53,3%) детей. Среди заболевших 1-й (а) группы не было выявлено случаев осложненного течения ОРВИ, тогда как в контрольной группе у каждого пятого ребенка ОРВИ осложнилась отитом и у двух детей – пневмонией. В анализах интерферонового статуса отмечалось восстановление показателей первичного звена иммунного ответа (α - и γ -ИФН; НСТ-теста, ЕК) у большинства (20–76,9%) детей 1-й (а) группы и только у четверти (7–23,3%) детей 2-й (б) группы. Такую эффективность использования Дерината с профилактической целью при подготовке в детский сад можно объяснить высокой проникающей способностью ЛС внутрь клетки без разрушения клеточных мембран и длительным (более 72 часов) удерживанием препарата как центральными, так и периферическими органами-мишенями (костный мозг; селезенка, печень и кровь). При ежедневном введении Дерината создаются условия для активации клетками-мишенями макрофагов, что способствует восстановлению функции фагоцитоза, α - и γ -ИФН и в более поздние сроки Т-звена ИС (рис. 1).

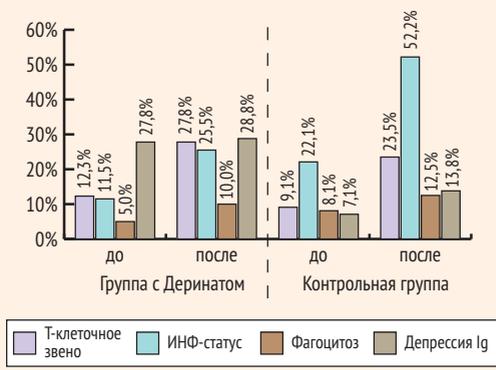
У детей, где ОРВИ протекала на фоне хронического фарингита (2-я (а) группа), отмечалось досто-

верное укорочение сроков заболевания до 5–7 дней. Заболевание протекало у большинства (19–86,3%) в легкой форме, осложнение в виде отита было отмечено только у одного (4,5%) ребенка, у половины (10–45,5%) нивелировались признаки хронического фарингита, в отличие от детей 2-й (б) группы, где отмечалось затяжное течение ОРВИ до 10–13 дней. У каждого четвертого (5–25,0%) ребенка выявлялось тяжелое течение заболевания, и у каждого пятого (4–18,2%) ОРВИ осложнялась отитами. Признаки хронического фарингита сохранялись у большинства (17–85,0%) детей.

Те же закономерности выявлялись в динамике иммунологических показателей. Так, у большинства (15–68,2%) детей 2-й (а) группы нормализовались показатели фагоцитоза и интерферонового статуса. У трети (6–27,3%) отмечалась нормализация Т-клеточного звена. Депрессия IgM и секреторного IgA сохранялась у трети (6–27,3%) пациентов. У детей 2-й (б) группы отмечалась нормализация показателей интерферонового статуса – у половины (10–50%), фагоцитоза (2–10%) и Т-лимфоцитов – у трех больных (13,8%). Сохранялась депрессия IgM и секреторного IgA практически у всех (19–86,4%) детей (рис. 2).

Достоверную значимость влияния на все звенья ИС у детей с осложненным течением ОРВИ можно объяснить особенностями фармакокинетики

Рисунок 2. Динамика показателей интерферонового статуса у часто болеющих ОРВИ детей с осложненным хроническим фарингитом в возрасте от 1 до 3 лет, получавших 0,25%-ный раствор Деринат ингаляционно через небулайзер в течение 10 дней



Дерината. Последний, проникая в клетку, активирует ее общий метаболизм, что способствует восстановлению и активации биосинтеза собственных нуклеиновых кислот и тем самым обеспечивает противовирусную защиту. Очевидно, именно этим механизмом действия Дерината обусловлено сокращение длительности заболевания по сравнению с контрольной группой.

Более медленное восстановление показателей иммунного статуса у детей с осложненным течением ОРВИ можно объяснить недостаточной длительностью назначения Дерината. Несмотря на то что препарат обладает кумулятивной способностью, снижение выработки Т-лимфоцитов и синтез В-лимфоцитами IgM и секреторной фракции IgA усугубляются физиологической недостаточностью иммунного ответа у детей раннего возраста (супрессорная направленность). Продление назначения препарата Деринат до 4 недель позволило нивелировать эти изменения у большинства детей.

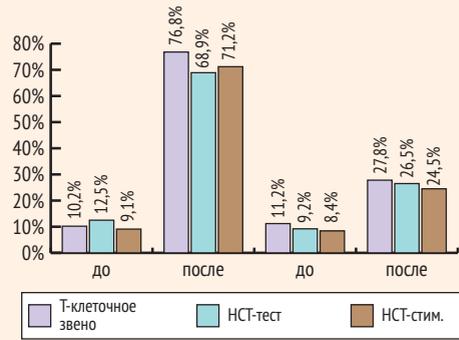
Интересные данные были получены у детей 3-й (а) группы, где показатели α -ИНФ возвращались к норме у большинства (23–76,7%), а у детей 3-й (б) группы – только у 12 (40,0%) человек. Кроме того, у пациентов 3-й (а) группы на фоне лечения Деринатом уменьшался отек и гиперемия десен. В иммунном статусе более чем у половины (27–75,0%) детей нормализовались показатели Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), а также НСТ-теста, стимулированного НСТ-теста. Это отличалось от 3-й (б) группы, где данные показатели нормализовались только у трети (8–26,7%) детей к концу прорезывания зубов. Такая клиническая и лабораторная динамика у детей 3-й (а) группы может быть обусловлена способностью активации Деринатом как про-, так и противовоспалительных цитокинов как на системном, так и на местном уровне (рис. 3).

Во всех случаях препарат Деринат переносился хорошо. Побочных эффектов выявлено не было.

ВЫВОДЫ

Отмечается высокая клиническая и лабораторная эффективность препарата Деринат у детей, часто болеющих ОРВИ. Наиболее значимое влияние на все

Рисунок 3. Динамика показателей иммунного статуса у детей с острым назофарингитом в период дентации в возрасте от 9 месяцев до 1,5 года, получавших 0,25%-ный раствор Деринат в виде орошений глотки в течение 10 дней



звенья иммунного ответа выявлено при использовании ЛС с профилактической целью при подготовке ребенка в детский сад. Эффективность Дерината зависит от длительности применения, тяжести заболевания. Во всех случаях наблюдения 0,25%-ный раствор Деринат способствует снижению частоты осложненных форм течения ОРВИ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Овчеренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г., Самохин И.В., Кряжев А.В. Иммунная система слизистых оболочек и ассоциированная лимфоидная ткань: механизмы взаимодействия в норме и при патологии, пути коррекции // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. — 2008. — №4 (15). — С. 25–27.
2. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1993. — 276 с.
3. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. Изд. 3-е, испр. и доп. — М.: Научная книга, 2007. — 243 с.
4. Кусельман А.И. Клиническая эффективность препарата Деринат в педиатрической практике // Terra medica nova. — 2006. — №3. — С. 21–25.
5. Королева О.И. Клиническое значение показателей функциональной активности нейтрофилов ротовой полости при различных вариантах бронхита у детей старшего школьного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2005. — 23 с.
6. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. — М.: Научная книга, 2007. — 243 с.
7. Мамаева М.А. Часто болеющие дети: простые решения сложной проблемы // Пятиминутка. — 2007. — №1.