

М.И. Ивардава

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей

Контактная информация:

Ивардава Марика Индикоевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-20-92, e-mail: makussa@mail.ru

Статья поступила: 15.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

Простудные заболевания, рецидивирующие инфекции уха, горла, носа, острые и хронические бронхолегочные инфекции — наиболее частые заболевания детского возраста. Несмотря на большой арсенал лекарственных средств, терапия рецидивирующих инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей не всегда оказывается эффективной. Особенно это касается группы длительно и часто болеющих детей. В данной статье анализируется необходимость применения иммуномодулирующей терапии частых респираторных инфекций верхних дыхательных путей в комплексной профилактике и лечении детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети, острая респираторная инфекция, полиоксидоний, лечение.

103

Дети в индустриально развитых странах часто страдают от рецидивирующих респираторных инфекций. Когда частота таких инфекций у детей превышает заболеваемость у сверстников, их закономерно относят к группе часто болеющих (ЧБД), то есть группе диспансерного наблюдения. В группе ЧБД частые острые респираторные инфекции (ОРИ) возникают из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма, не имеющих стойких органических нарушений в них [1]. А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким предложены критерии включения детей в группу часто болеющих (табл.) [2].

У детей старше 3-летнего возраста в качестве критерия включения в группу ЧБД можно использовать инфекционный индекс — соотношение суммы всех случаев ОРИ в течение года к возрасту ребенка. У редко болеющих детей инфекционный индекс составляет 0,2–0,3; у детей из группы ЧБД — 1,0–3,5.

При включении ребенка в группу ЧБД необходимо также учитывать:

- тяжесть каждого эпизода ОРИ;
- наличие осложнений ОРИ;

- необходимость применения антибактериальных препаратов при лечении ОРИ;
 - продолжительность интервала между эпизодами ОРИ.
- Частые ОРИ приводят к нарушению физического и нервно-психического развития детей, формированию невротических реакций, а ограничение возможности общения со сверстниками — к социальной дезадаптации. Прямые и косвенные расходы на лечение и уход за детьми с частыми ОРИ наносят существенный экономический ущерб не только семье ребенка, но и бюджету страны в целом. По разным оценкам, экономический ущерб, наносимый государству только одним случаем ОРИ, составляет от 3 до 5 тыс. руб. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, экономический ущерб бюджета Москвы от одного случая ОРИ в 2010 г. в среднем составил 10,2 тыс. руб., от 1 случая заболевания гриппом — 17–21 тыс. руб. При этом экономические затраты на каждого заболевшего, включающие в себя стоимость базового набора медикаментов, колеблются в пределах от 450 до 3 тыс. руб.

M.I. Ivardava

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Use of immunomodulators in acute respiratory infection treatment in frequently ill children

Respiratory infections, relapses of ear, nose, throat infections, acute and chronic bronchial infections — these are the most common infantile infections. Regardless the wide range of medications, treatment of recurrent ENT and respiratory infections is not always effective especially in the group of frequently ill children. This article contains analysis of the necessity of immunomodulation therapy of recurrent respiratory infections as a part of complex prophylaxis and treatment of infants.

Key words: children, acute respiratory infection, polyoxidonium, treatment.

Таблица. Критерии включения детей в группу часто болеющих [2]

Возраст ребенка, лет	Частота эпизодов ОРИ в год
До 1 года	≥ 4
1–3	≥ 6
4–5	≥ 5
Старше 5 лет	≥ 4

В последние годы намечается тенденция к нарастанию негативных явлений в состоянии здоровья детей и подростков. Происходит абсолютный и относительный рост заболеваемости детей, увеличивается частота хронических неинфекционных соматических заболеваний, характеризующихся вовлечением в патологический процесс нескольких органов и систем. Болезни органов дыхания занимают первое место в структуре заболеваемости у детей и взрослых. Прежде всего, это касается группы часто и длительно болеющих детей. Тяжелые и частые инфекции верхних дыхательных путей в детском возрасте во многих случаях приводят к нарушению общего развития ребенка, хронизации инфекционного процесса. Сопутствующие хронические заболевания дыхательной системы (аденоидит, тонзиллит и др.), а также высокая частота применения антибиотиков не только отражаются на тяжести и длительности болезни, но и приводят к появлению резистентных микроорганизмов, иммуносупрессии.

Отличительной особенностью заболеваний в настоящее время является не только увеличение антибиотикорезистентных штаммов среди возбудителей, но и роли условно-патогенной микробной флоры. Это определяется, в свою очередь, увеличением числа детей с иммуногенной недостаточностью, которые составляют группу ЧБД, многократно получающих самые разнообразные антибиотики. Создается порочный круг: частая заболеваемость на фоне снижения иммунобиологической защиты – использование антибиотиков – иммуносупрессия – увеличение частоты заболеваний и т.д.

При допустимой частоте ОРИ у детей формируется адаптивный иммунитет, однако слишком частые респираторные заболевания не проходят для ребенка бесследно. У ЧБД в подростковом возрасте чаще развиваются хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сосудистые дистонии; выше риск заболевания ревматизмом, гломерулонефритом и другими болезнями, нередко приводящими к инвалидизации. Доказана роль частых ОРИ у детей в развитии бронхиальной астмы [3].

Общеизвестны эндогенные факторы риска частых ОРИ: неблагоприятное течение беременности, недоношенность, ante- и интранатальная патология, поражение ЦНС, иммунодефицитные состояния, раннее начало искусственного вскармливания, инфицированность микробактериями туберкулеза. Более частым (по сравнению со сверстниками) ОРИ подвержены дети с экссудативно-катаральной и лимфатико-гипопластической аномалиями конституции. Эти дети имеют акцентированные анатомо-физиологические особенности, а именно склонность к более выраженной экссудативной фазе воспаления («экссудатики») и повышенную восприимчивость к инфекции («лимфатики»), которые нивелируются с возрастом, но являются причиной частых ОРИ в раннем детстве. К значимым экзогенным факторам риска можно отнести высокую контагиозность возбудителей ОРИ, наличие взрослых и других детей в семье с хроническими очагами

инфекции, пассивное курение, дефицитное по микронутриентам питание, раннее (в возрастном аспекте) начало посещения детских учреждений, экологические факторы (загрязнение воздуха, наличие в воде и продуктах питания ксенобиотиков) [4, 5].

Для того, чтобы доказать в каждом конкретном случае, что ребенок относится к группе ЧБД, необходимо проводить тщательный анализ данных анамнеза и клинических особенностей ребенка, результатов дополнительного углубленного обследования. Диспансерное наблюдение за детьми, у которых повторные респираторные инфекции обусловлены стойкими изменениями иммунитета (первичный или приобретенный иммунодефицит), анатомическими дефектами (пороки развития бронхолегочной системы, ЛОР-органов и др.), врожденными или приобретенными нарушениями элиминирующей функции слизистых (муковисцидоз, «несостоятельность» реснитчатого эпителия), энзимопатиями (дефицит α -1-антитрипсина) и т.д., должно проводиться в строгом соответствии с нозологической формой выявленной патологии.

ОРИ — наиболее частая патология раннего и дошкольного возраста. С началом посещения детских дошкольных учреждений респираторная заболеваемость резко возрастает, так что на первом году «организованной жизни» практически половина детей переносит 6 и более эпизодов ОРИ. В это же время формируется и группа ЧБД. Несмотря на то, что на втором-третьем годах посещения детских дошкольных учреждений заболеваемость снижается, 10–15% детей остаются в группе часто болеющих детей.

В зависимости от возраста, эпидемиологических и социальных условий удельный вес ЧБД может составлять от 1/7 до 1/3–1/2 всего численного состава детской популяции. При этом на долю ЧБД приходится до 68–75% всех случаев ОРИ, регистрируемых у детей. Среди детей раннего возраста, посещающих организованные коллективы, группа ЧБД может составлять более 40%, в то время как среди школьников частые ОРИ отмечаются менее чем у 15%. С учетом этого оценивать распространенность частой заболеваемости целесообразно в пересчете на численность возрастных групп, например 1–2 года, 3–7 лет, 8–9 лет и т.д.

Хотя определение ЧБД достаточно четкое, цифры распространенности частой заболеваемости могут различаться очень сильно, что связано с изучаемой группой детей и методикой обследования. Сведения, получаемые из диспансерных карт детских поликлиник (ф. 30), обычно дают более низкие цифры распространенности (1–5%), чем при анкетировании родителей и тем более сплошном осмотре детей, особенно посещающих детские дошкольные учреждения. Это объясняется тем, что родители не всегда обращаются к врачу с легкими случаями ОРИ у детей, забывают о них, тогда как в детских дошкольных учреждениях они фиксируются достаточно полно [1, 6]. Кроме того, в самых тяжелых случаях родители детей с ОРИ и гриппом вызывают «Скорую помощь».

Таким образом, частые ОРИ у детей — существенная медико-социальная и экономическая проблема, требующая комплексного подхода к решению и определяющая актуальность и необходимость объединения усилий медиков, семьи и государства.

В последние годы появилось значительное количество препаратов, которые специалисты используют в качестве иммунокорригирующих или иммуномодулирующих в группе ЧБД для профилактики и лечения ОРИ. При этом становится понятным, что максимальный профилактический эффект может быть достигнут при умелом сочета-

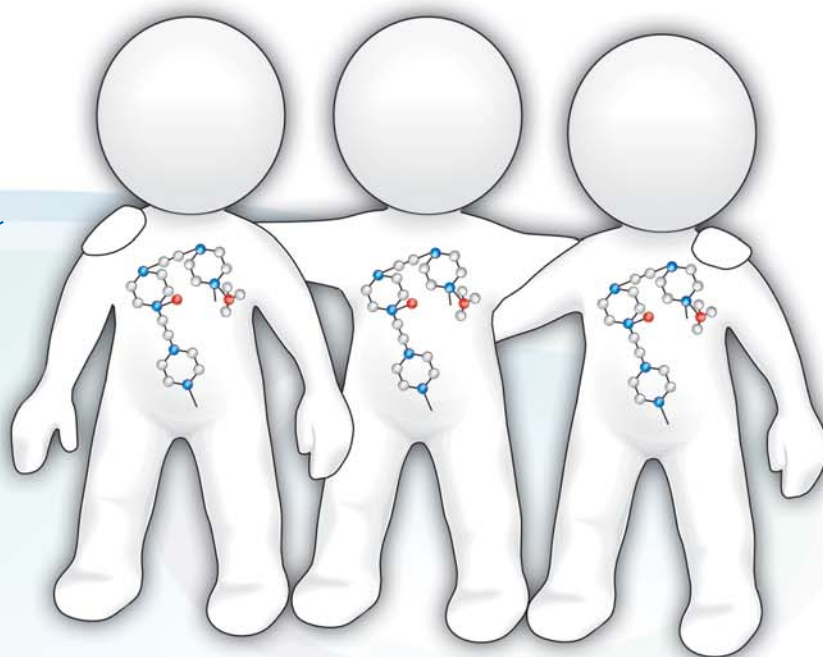
Инновационный препарат комплексного действия

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

АЗОКСИМЕРА БРОМИД

• ИММУНОМОДУЛЯТОР • ДЕТОКСИКАНТ • АНТИОКСИДАНТ

ЛЁГКИЙ СПОСОБ ПОМОЧЬ ДЕТСКОМУ ИММУНИТЕТУ!



Рекомендован Президиумом Российской Ассоциации
Аллергологов и Клинических Иммунологов



НПО
ПЕТРОВАКСФАРМ

Препараты будущего – сегодня

+7 (495) 410 66 34
ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ

117587, г. Москва, ул. Днепропетровская, д. 2
Тел./Факс: +7(495) 984-2753/54
E-mail: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru

нии препаратов неспецифической иммунопрофилактики и вакцинации против основных респираторных вирусных и бактериальных инфекций.

Одним из таких препаратов является азоксимера бромид (Полиоксидоний) (регистрационный номер 002935/02; 002935/03; 002935/04) — высокомолекулярный препарат с широким спектром фармакологического действия, не имеющий аналогов в мире. Представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 кД; по химическому строению близок к веществам природного происхождения. Обладает иммуномодулирующим, дезинтоксикационным, антиоксидантным, противовирусным и мембранопротекторным действием. В основе механизма иммуномодулирующего действия лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров, а также стимуляция антителообразования. Препарат не нарушает естественных механизмов торможения иммунных реакций, не истощает резервных возможностей кроветворной системы.

Препарат можно назначать пациентам как с уже обнаруженными, так и невыявленными нарушениями иммунного статуса (т.е. основанием для назначения является клиническая картина).

Наряду с иммуномодулирующим действием препарат обладает выраженной детоксикационной активностью, которая определяется его высокомолекулярной природой. Азоксимера бромид — водорастворимый полимер, молекула которого состоит из 1000 элементарных звеньев. В длинной полимерной цепи имеется большое количество слабо заряженных групп (N-оксидные группы), которые обеспечивают высокую адсорбционную способность полимера. Каждая молекула способна образовывать комплекс со множеством малых молекул и, в частности, с молекулами эндо- и экзотоксинов и выводить их из организма.

Важной особенностью препарата, принципиально отличающей его от других иммуномодуляторов, является возможность применения для лечения не только хронических, но и острых инфекционных процессов вирусной, бактериальной, грибковой этиологии. Как уже отмечалось, это связано с наличием не только иммуномодулирующих, но и детоксикационных и антиоксидантных свойств, которые особенно наглядно проявляются при лечении токсико-септических состояний. Применение данного препарата довольно быстро уменьшает интоксикацию у таких больных. Наряду с нормализацией иммунологических параметров происходит понижение уровня общего и связанного билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, повышение гемоглобина, увеличение в крови общего белка и альбумина.

Применение азоксимера бромида значительно повышает эффективность этиотропной терапии. По возбудителю наносится по сути «двойной удар»: с одной стороны, антибиотик действует бактерицидно или бактериостатически, а с другой — иммуномодулятор повышает киллерную способность фагоцитов и способствует таким образом элиминации возбудителя из организма. Это ведет к снижению количества потребляемых антибиотиков и сокращению числа койко-дней.

Препарат существенно снижает чувствительность клеток к повреждающему действию лекарственных средств (антибиотиков, цитостатиков, противовирусных, гормональных препаратов и др.). Обладая гепатопротекторным эффектом, он защищает печень от действия токсических веществ, улучшает ее функциональную активность, препятствует развитию печеночной недостаточности.

Полиоксидоний хорошо зарекомендовал себя как средство иммунореабилитации: его целесообразно применять для восстановления иммунитета после перенесенного тяжелого инфекционного заболевания, особенно при наличии каких-либо осложнений, неполном выздоровлении и т.д. Перспективным является его применение для профилактики острых респираторных заболеваний, особенно в группах ЧБД.

При анализе результатов комплексной терапии дисбактериозов кишечника показано, что препарат способствует угасанию бактериально-грибковой сенсibilизации, наличие которой обуславливает длительное течение заболевания и развитие резистентности грибов и бактерий к традиционным методам терапии. Он также стимулирует репаративные и регенераторные процессы при переломах, ожогах, язвах.

Препарат хорошо переносится, не дает побочных эффектов, не обладает антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, тератогенного и канцерогенного действия.

Указанное лекарственное средство принимается один раз в сутки и позволяет достигать высокой комплаентности к лечению. Выпускается в трех формах: таблетки, суппозитории, инъекции. Инъекции допущены к использованию у детей с 6-месячного возраста, суппозитории — у детей старше 6 лет и взрослых, таблетки — у подростков в возрасте старше 12 лет и взрослых.

Способы применения выбираются врачом в зависимости от заболевания, тяжести состояния, возраста и массы тела больного. Парентерально (внутримышечно или внутривенно капельно) в дозе 0,1–0,15 мг/кг ежедневно, через день или 2 раза в нед, курсом (№ 5–10). Возможно интраназальное использование препарата: ежедневно в суточной дозе 0,15 мг/кг в течение 5–10 дней, по 1–3 капли в один носовой ход через 2–3 ч (не менее 3–4 раз в сут); а также сублингвально: по всем показаниям — ежедневно, в суточной дозе 0,15 мг/кг в течение 10 дней, для лечения дисбактериоза кишечника — в течение 10–20 дней [7].

Особый интерес представляют исследования клинической эффективности азоксимера бромида и его влияние на показатели иммунной системы у ЧБД [8, 9]. В исследование были включены дети в возрасте от 2 до 15 лет. Основную группу составили 30 детей с давностью заболевания больше года, частотой эпизодов ОРВИ больше 6 раз в год, частотой обострений сопутствующих заболеваний за последние 6 мес — 4 и более раз. Группа контроля включала 30 детей с частотой ОРВИ менее 6 раз в год. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Дети наблюдались в течение года до и после назначения препарата. Для объективизации оценки состояния больных был введен «индекс тяжести обострений», который рассчитывался как сумма числа дней болезни и числа дней антибактериальной терапии в месяц у одного больного. Эффективность лечения оценивали по частоте ОРВИ и числу обострений сопутствующих заболеваний. Препарат азоксимера бромид назначали в дозе 0,1–0,15 мг/кг массы тела на введение, внутримышечно через день в течение 10 дней [8, 9].

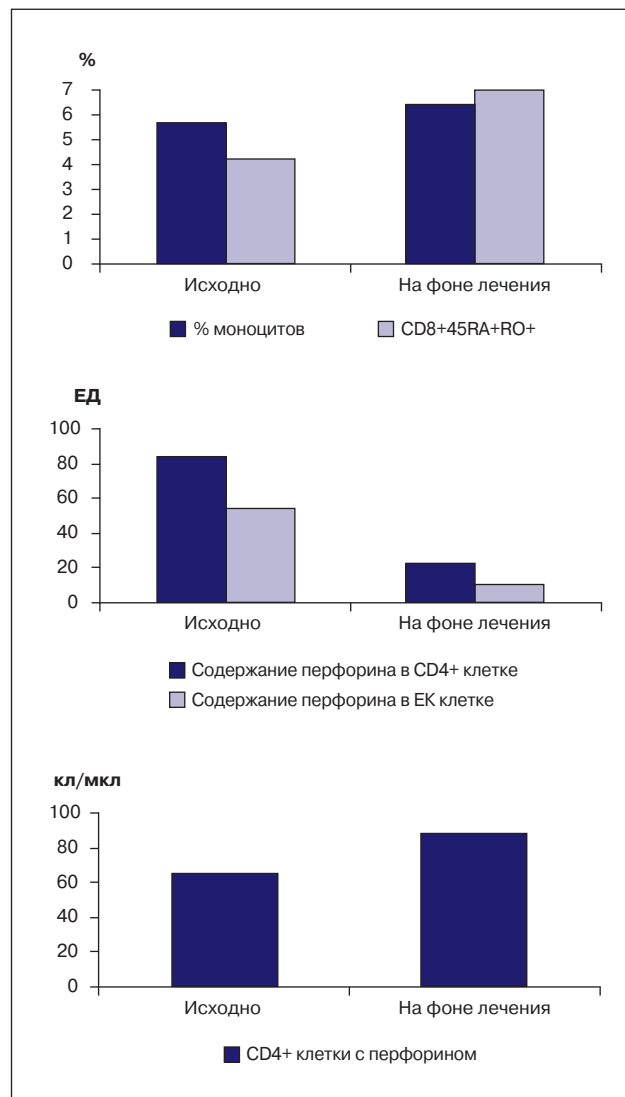
В течение 6 мес наблюдения в контрольной группе (традиционная схема лечения) частота ОРВИ осталась прежней у 14 (47%) человек, в основной группе — эффекта от терапии не отмечено лишь у 7 (23%) пациентов. На фоне терапии иммуномодулятором среднее число случаев ОРВИ у одного ребенка снизилось до 0,4; частота обострений хронического фарингита — до 0,45; индекс тяжести обострений — до 10. В контрольной группе значения указан-

ных параметров составили 0,9; 0,8 и 16, соответственно [8, 9]. Таким образом, было установлено, что применение иммуномодулятора приводило к почти двукратному снижению риска развития ОРВИ и обострений хронического фарингита, индекса тяжести обострений — в 1,6 раза. В исследовании также оценивалось влияние иммуномодулятора на показатели клеточного иммунитета. Клинико-иммунологическое обследование длительно и часто болеющих детей показало, что в возрасте 2–15 лет у 20% детей отмечается снижение относительного и абсолютного количества CD3+ клеток, у 10% детей — снижение относительного и абсолютного количества CD 16+ клеток, у 23–50% — снижение относительного и абсолютного количества CD4+ клеток в сравнении с практически здоровыми сверстниками. В результате исследования автором была выявлена обратная связь между числом CD3+, CD4+, CD 16+ клеток и частотой эпизодов ОРВИ в год, наличием очагов хронической инфекции. Однако, большинство авторов не изучали особенности субпопуляционного состава Т и В клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+ клетки). При изучении динамики активированных лимфоцитов выявлены следующие изменения: после курса лечения увеличилась доля активированных CD8+CD45RA+RO+ лимфоцитов — с 4,2 до 7,0%; снизилось абсолютное число CD4+ клеток, содержащих перфорин, — с 16,6 до 8,8 кл/мкл ($p < 0,05$). Кроме того, отмечалось снижение содержания перфорина в ЕК клетках (CD3-CD16+/56+) и цитотоксических CD4+ клетках ($p < 0,05$). Выявлено повышение относительного числа моноцитов и величины индуцированной хемилюминесценции при изначально низких значениях этих показателей (рис.). Указанные изменения могут быть связаны с повышением цитотоксической активности Т клеток и выбросом перфорина из клеток, что описано впервые [8, 9]. Вместе с этим, повышение числа активированных лимфоцитов свидетельствует о стимулирующем влиянии азоксимера бромида на клеточное звено иммунной системы.

Суммарно у 70% больных отмечен хороший и удовлетворительный эффект от проведенной терапии, у 30% — частота ОРВИ и обострений сопутствующих заболеваний оставалась без изменений. Во время терапии у одного из пациентов отмечались повышение температуры тела до 37,7°C и головная боль, не потребовавшие дополнительного лечения; у двух детей — боль в месте введения препарата.

Результаты исследования позволяют заключить, что профилактическое назначение иммуномодулятора вне периода обострения у часто и длительно болеющих

Рис. Характеристики клеточного иммунитета у детей до и на фоне назначения Полиоксидония



детей в 2–2,5 раза снижает частоту ОРВИ, обострения хронического фарингита, индекса тяжести обострений. Применение Полиоксидония в дозе 0,1–0,15 мг/кг массы тела у детей безопасно, практически не вызывает побочных эффектов, поэтому может быть рекомендован в комплексной терапии ЧБД курсами с интервалом 6 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). — М., 2000. — 268 с.
2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети: клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 2003. — 89 с.
3. Союз педиатров России. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М., 2004. — С. 21–22.
4. Armstrong D., Cohen J. Infection diseases // Mosby. — 1999; 4: 2.11–2.12.
5. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // РМЖ. — 2002; 10 (3): 125.
6. Stiehm E.R. Immunologic disorders in infants and children. 4th edition. — W.B. Saunders company, 1996. — P. 321–324.

7. Александрова В.А., Рябчук Ф.Н. Полиоксидоний в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов у детей. В сб.: Механизм действия и клиническое применение полиоксидония (Вып. 3). — М., 2004.
8. Чувиров Д.Г., Ярцев М.Н. Изучение переносимости и клинической эффективности препарата Полиоксидоний у детей с повторными инфекциями дыхательных путей. Материалы 4-го Конгресса «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии», 29–31 мая 2001 г. — М.: ВИНТИ, 2001. — С. 307.
9. Чувиров Д.Г. Клинико-иммунологическая эффективность применения полиоксидония, липоида и биостима у детей с повторными инфекциями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 23 с.