

Острые респираторные вирусные инфекции и их профилактика у детей с atopическими болезнями

Т.Б.Сенцова, И.И.Балаболкин, В.А.Булгакова, Т.Н.Короткова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

У 281 ребенка с atopическими болезнями проводилось изучение влияния вирусных инфекций на их развитие и течение. Обследование проводилось в разные периоды аллергического процесса. Показано, что повторные ОРВИ чаще способствуют развитию респираторных форм аллергии, а активность аллергического процесса в большей степени инициируется моновирусной инфекцией и в меньшей – смешанной. В статье представлены возможные меры профилактики и лечения ОРВИ у детей с различной аллергической патологией, показана профилактическая эффективность Гриппола и Инфлювака и терапевтическая активность ИРС19.

Ключевые слова: аллергические болезни, острые респираторные вирусные инфекции, профилактика, дети

Acute respiratory viral infections and atopic diseases in children

T.B.Sentsova, I.I.Balabolkin, V.A.Bulgakova, T.N.Korotkova

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

The authors studied the effect of viral infections on child development and course of the disease in a total of 281 children suffering from atopic diseases. The examination was carried out at various terms of the allergic process. It was shown that repeated acute viral respiratory infections (ARVI) more often promote development of respiratory forms of allergy, with the activity of the allergic process being largely initiated by a monoviral infection, and to a lesser degree by a mixed one. The authors present herein possible measures of prevention and treatment of ARVIs in children with various allergic pathology, also showing preventive efficacy of Grippol and Influvac, as well as therapeutic activity of IRS19.

Key words: allergic diseases, acute respiratory viral infections, prevention, children

Пациенты и методы

Аллергические болезни в настоящее время занимают ведущее место в структуре заболеваемости детского возраста [1]. Известно, что присоединившаяся острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) может быть причиной обострения аллергического воспаления [2, 3]. Однако существуют противоречивые сведения, показывающие, с одной стороны, связь между респираторными вирусными инфекциями и возникновением atopических реакций у детей, а с другой стороны, свидетельствующие об обратной связи между распространенностью аллергических болезней и частотой респираторных инфекций у детей в раннем возрасте [4]. До настоящего времени противоречивы и сведения о состоянии противовирусного иммунитета у детей с atopией, не до конца раскрыты механизмы участия различных цитокинов в процессе формирования иммунного воспаления [5, 6].

Целью работы явилось изучение влияния ОРВИ на возникновение и течение atopических болезней и разработка мер профилактики и лечения респираторных инфекций у детей с различными аллергическими заболеваниями.

Обследован 281 ребенок в возрасте от 1 до 16 лет, в том числе 153 ребенка с бронхиальной астмой, 67 – с сочетанными проявлениями бронхиальной астмы и atopического дерматита, 17 – с atopическим дерматитом, 44 – с поллинозом. Обследование проводилось как при обострении, так и в стадии ремиссии аллергического процесса. В группу сравнения были включены 40 практически здоровых детей с ОРВИ в возрасте от 3 до 15 лет без признаков atopии, госпитализированных в детскую инфекционную больницу №12 Москвы. Контрольную группу составили 16 практически здоровых детей.

Наряду с общепринятыми клинико-лабораторными методами диагностики, детям проводили комплексное вирусологическое (на основании выявления антигенов различных возбудителей в реакции непрямой иммунофлюоресценции) и иммунологическое обследование (табл. 1).

С целью оценки профилактической эффективности, иммуногенности и реактогенности были изучены субъединичные вакцины Гриппол («Иммунопрепарат», Россия) и Инфлювак (Solvay Pharma, Германия), использовавшиеся при вакцинации детей с аллергической патологией.

Вакцинацию против гриппа вакциной Гриппол проводили перед началом эпидемического подъема заболеваемости гриппом (сентябрь–ноябрь 2000 г.) детям в возрасте от 3,5 года до 16 лет с аллергическими болезнями, находившимся на

Для корреспонденции:

Сенцова Татьяна Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории вирусологии и серологической диагностики НИЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр., 2/62
Телефон: (095) 134-0350

Статья поступила 11.11.2003 г., принята к печати 02.07.2003 г.

Таблица 1. Иммунологические исследования

Показатели	Метод	Единицы измерения	Число детей	Количество исследований
Исследование уровня IgA1, A2 в слюне	Радиальная иммуно- диффузия по G.Manchini	г/л	40	40
Исследование уровней IgG, M, A в сыворотке крови	ИФА	МЕ/мл	227	319
Исследование уровня общего IgE в сыворотке крови	ИФА	МЕ/мл	227	319
Исследование уровня общего и аллерген- специфических IgE в сыворотке крови	MAST	МЕ/мл	53	66
Исследование уровня растворимого рецептора ИЛ-2 в сыворотке крови	ИФА	Е/мл	55	147
Исследование уровня ИЛ-4 в сыворотке крови	ИФА	пг/мл	64	156
Исследование уровня ИЛ-5 в сыворотке крови	ИФА	пг/мл	60	152
Исследование уровня ИЛ-8 в сыворотке крови	ИФА	пг/мл	65	157
Исследование уровня ФНО- α в сыворотке крови	ИФА	пг/мл	92	184
Исследование уровня ИФН- γ в сыворотке крови	ИФА	пг/мл	295	387
Исследование уровня растворимой фракции CD4 ⁺ в сыворотке крови	ИФА	пг/мл	108	200

стационарном лечении в аллергологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН. Под наблюдением находилось 45 детей (из них 20 с бронхиальной астмой), привитых вакциной Гриппол, контрольную группу составили 15 человек.

У 20 детей (в том числе 11 с бронхиальной астмой) в возрасте от 3,5 до 15 лет с аллергическими заболеваниями перед началом эпидемического подъема заболеваемости гриппом (сентябрь–октябрь 2000 г.) для иммунизации против гриппа была применена субъединичная вакцина Инфлювак.

Под нашим наблюдением находилось 30 детей, страдающих atopической бронхиальной астмой, в возрасте от 3 до 15 лет. Легкое течение болезни имело место у 3, среднетяжелое – у 24, тяжелое – у 3 детей. У 9 больных бронхиальной астмой сопутствовал atopический дерматит, у 11 – аллергический ринит. У 10 детей был диагностирован хронический тонзиллит, у 8 при клиническом обследовании выявлены признаки бронхиальной инфекции (бронхит), у 2 повторные отиты. Развитие бронхиальной астмы у пациентов было связано с сенсибилизацией к аллергенам домашней пыли (49,9%), *Dermatophagoides pteronyssinus* (36,5%), *Dermatophagoides farinae* (13,7%). Острая респираторная инфекция вызывала обострение астмы у всех больных со средней частотой от $7,5 \pm 0,5$ до $9,2 \pm 0,6$ в год (рис. 1).

ИРС19 (Solvay Pharma, Германия) применяли эндоназально по 1 ингаляционной дозе в каждую половину носа 2 раза в день в течение 1 мес. Лечение ИРС19 проводилось на фоне противовоспалительной терапии инталом или тайледом у детей при легком и среднетяжелом и ингаляционными глюкокортикостероидами (бекотид, фликсотид, пульмикорт) при тяжелом течении бронхиальной астмы. Контрольную группу составили 10 детей с бронхиальной астмой, получавших только базисную противовоспалительную терапию. В течение 6 мес после лечения в основной и контрольной группах регистрировались число обострений заболеваний ЛОР-органов, частота интеркуррентных острых респираторных вирусных заболеваний, а также средняя продолжительность острого периода инфекционных заболеваний и обострений бронхиальной астмы.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка иммунного статуса

Проведенное исследование показало, что развитию аллергии, особенно респираторных ее форм, способствуют повторные ОРВИ, бронхиты, пневмонии, что подтверждают исследования других авторов [7–9]. Более 70% детей с аллергической

патологией в течение года более 4-х раз переносят респираторные инфекции, что позволяет их отнести к группе часто болеющих детей. Более чем у 40% детей с бронхиальной астмой и дермореспираторным синдромом первый приступ затрудненного дыхания возникает на фоне ОРВИ. Последующие приступы более чем у 50% таких детей также связаны с ОРВИ.

При оценке этиологической структуры ОРВИ у детей с аллергической патологией и без нее была выявлена одинаковая частота встречаемости моновирусной и смешанной вирусной инфекции в обеих группах (рис. 2). Все дети одинаково часто болели гриппом, парагриппом, РС – и аденовирусной инфекцией. По-видимому, заболеваемость ОРВИ у наших пациентов в основном зависела от эпидемиологической ситуации.

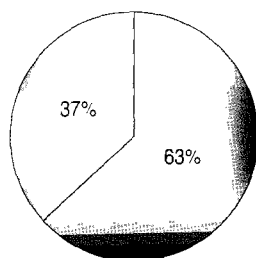
Анализ частоты ОРВИ в зависимости от времени года свидетельствует о наиболее неблагоприятной эпидемиологической ситуации в осенне-зимний период. ОРВИ в этот период встречались в 2–2,5 раза чаще, чем в зимне-весенний период. Осенью и зимой обычно отмечались вспышки гриппозно-парагриппозной инфекции, а РС-вирусная инфекция как причина ОРВИ с одинаковой частотой регистрировалась в течение всего года. Таким образом, заболеваемость ОРВИ у детей с аллергической патологией подчинена общим эпидемиологическим закономерностям, характерным для данного периода времени, и отражает общую заболеваемость гриппом и парагриппом среди всех групп населения. Преобладание РС-вируса в ассоциациях с другими инфекциями определяет круглогодичность заболеваемости, независимо от времени года.

По нашим данным, обострение бронхиальной астмы при присоединении ОРВИ происходило в 88,4% случаев, atopиче-



Рис. 1. Характеристика обострений хронической инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов у детей до и после лечения ИРС19.

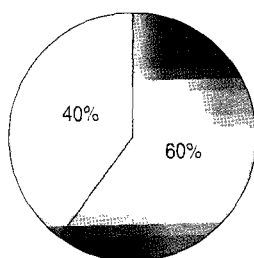
ОРВИ у детей с аллергической патологией (n = 240)



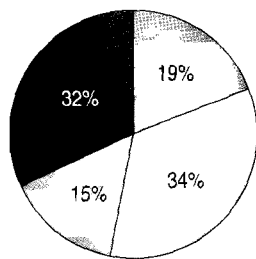
Микст-инфекция

Моноинфекция

ОРВИ у детей без аллергической патологии (n = 40)



Этиология моновирусной ОРВИ у детей с аллергической патологией (n = 151)



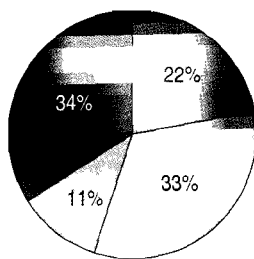
Грипп

Парагрипп

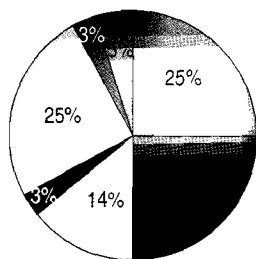
РС-вирус

Аденовирусы

Этиология моновирусной ОРВИ у детей без аллергической патологии (n = 24)



Этиология микст-вирусной ОРВИ у детей с аллергической патологией (n = 89)



Грипп-парагрипп

Грипп-РС

Грипп-аденовирус

Парагрипп-РС

РС-аденовирус

Парагрипп-РС-аденовирус

Этиология микст-вирусной ОРВИ у детей без аллергической патологии (n = 16)

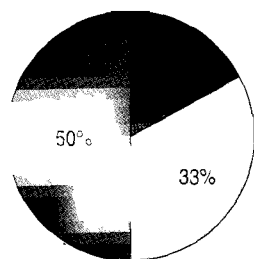


Рис. 2. Этиологическая структура ОРВИ у обследованных детей.

ского дерматита – в 78,6%. При дермореспираторном синдроме обострение респираторной аллергии наблюдалось в 57,37% случаев, а кожных проявлений – в 82,45%. Активация аллергической патологии чаще была инициирована моновирусной, реже смешанной вирусной инфекцией.

Среди инфекционных агентов, вызывающих обострение респираторной аллергии, приоритет принадлежал вирусам гриппа, РС-вирусу и аденовирусу, кожных проявлений – вирусам парагриппа и гриппа (рис. 3). Аденовирусная инфекция встречалась с большей частотой у детей с бронхиальной астмой. РС-вирус, по-видимому, имеет ведущее значение при

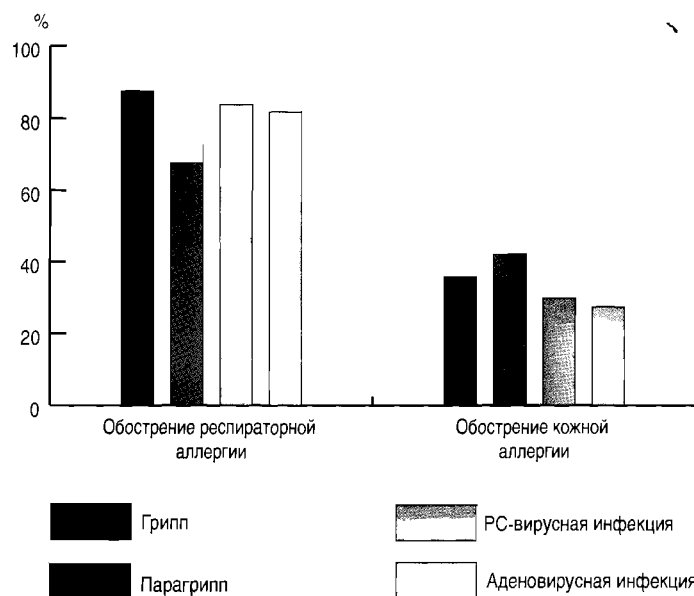


Рис. 3. Частота выявления вирусного возбудителя при обострении респираторных и кожных проявлений аллергии в связи с ОРВИ.

смешанной вирусной инфекции, обуславливая обострение аллергической патологии в большей степени, чем другие инфекционные агенты (рис. 2).

Результаты вирусологических исследований у обследованных детей показали значительную персистенцию вирусов гриппа, парагриппа, аденовирусов. Причем выявлена четкая зависимость между интенсивной персистенцией различных вирусов и частотой возникновения ОРВИ у детей в течение года (рис. 4). Иными словами, чем чаще ребенок с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом болеет ОРВИ, тем в большей степени у него имеется персистенция различных вирусов. С другой стороны, длительная и массивная персистенция различных вирусов в организме ребенка определяет частоту острой респираторной заболеваемости (более 6 раз) в течение года. Установленный факт имеет принципиальное значение для обоснования проведения иммунопрофилактики у детей с аллергической патологией.

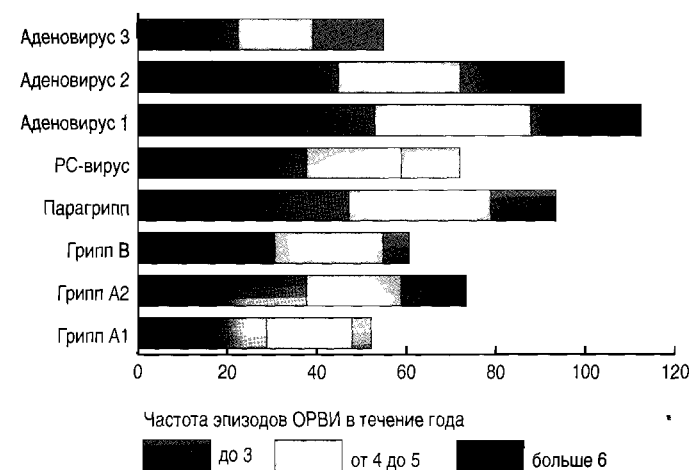


Рис. 4. Частота выявления персистенции вирусов в зависимости от частоты эпизодов ОРВИ в течение года у детей с атопией (в процентах положительных результатов обнаружения вирусных антигенов в смывах из носоглотки обследуемых детей).

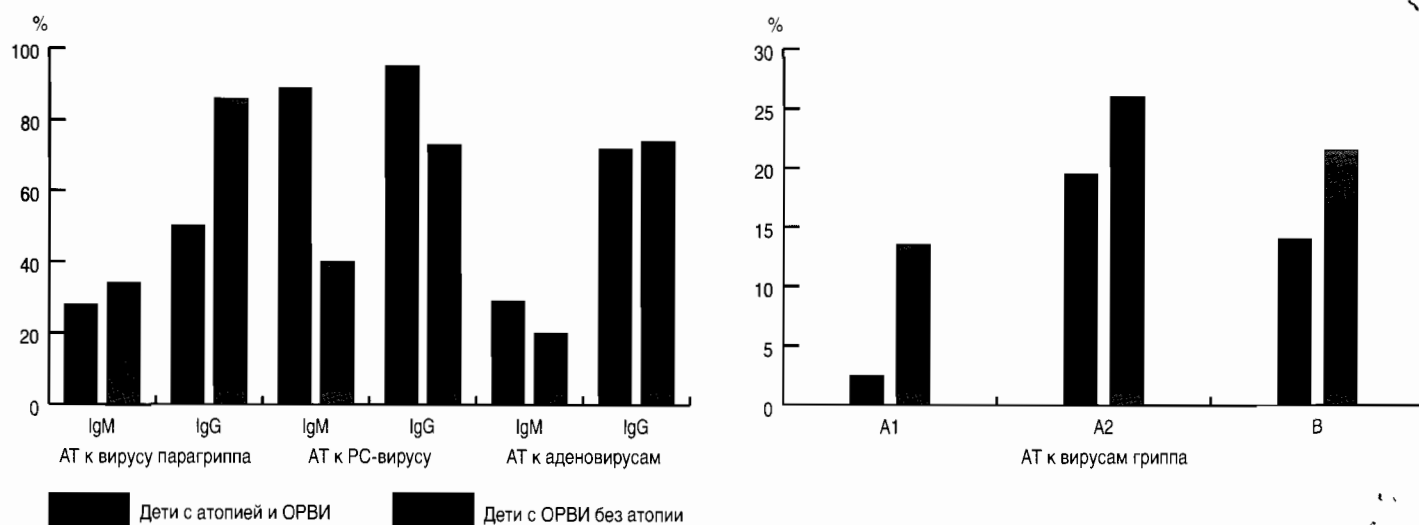


Рис. 5. Частота выявления антител (АТ) к респираторным вирусам у обследованных детей (частота обнаружения антител к вирусам гриппа оценивалась по выявлению титра антител 1 : 64 и выше).

Помимо клинических проявлений аллергической патологии при вирусной инфекции были отмечены и изменения в иммунном ответе.

Исследование противовирусного иммунитета показало, что частота выявления иммуноглобулинов класса G к гриппу и парагриппу у детей с atopией была ниже, чем у здоровых детей, к РС-вирусу и аденовирусам – не отличалась от данных контрольной группы, а уровень их был достаточно высоким (рис. 5). Следовательно, иммунитет к таким возбудителям, как РС- и аденовирусы, у детей с аллергической патологией был достаточным, а заболеваемость этими инфекци-

ями во многом определяется эпидемиологической ситуацией и контагиозностью самих возбудителей. Антительный иммунный ответ в отношении вирусов гриппа и парагриппа у детей с аллергической патологией следует считать недостаточным, что вызывает необходимость в проведении соответствующих иммунопрофилактических мероприятий.

Особую группу составили дети с РС-вирусной инфекцией. Уровень IgM к РС-вирусу у детей с аллергическими заболеваниями не только был выше, чем у детей без клинических проявлений респираторно-вирусных инфекций, но и выше, чем в группе исходно здоровых детей с ОРВИ, что, видимо,

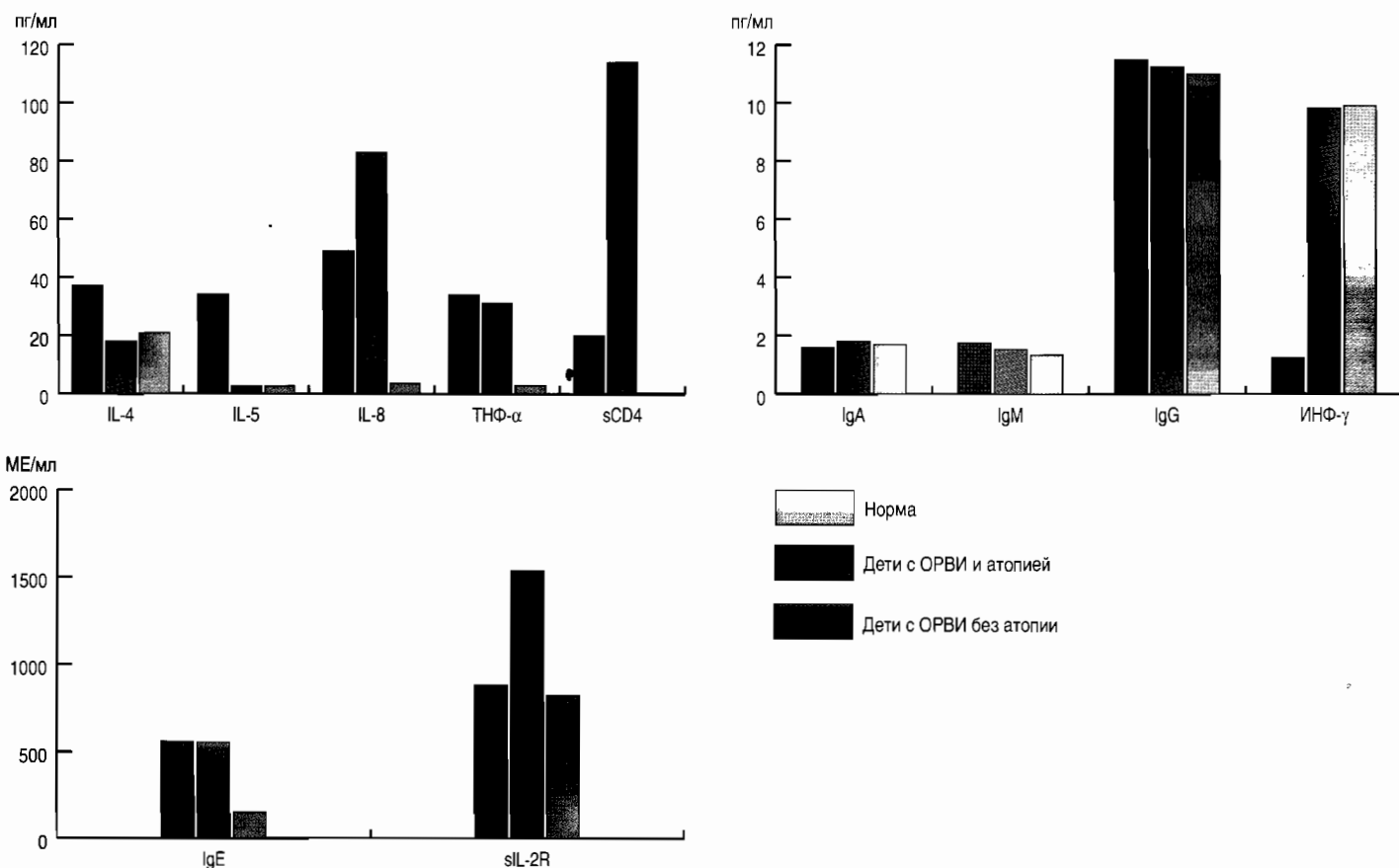


Рис. 6. Показатели иммунного ответа у обследованных детей с atopией и ОРВИ.

Таблица 2. Динамика титров антител к вирусам гриппа А и В через 30 дней после вакцинации Грипполом

Штаммы вируса гриппа	Исходный титр антител	Исследуемые группы	Число обследованных	Число детей с 4-кратной сероконверсией, %	Среднегеометрические титры		Кратность нарастания титров
					исходный	после вакцинации	
А(Н1N1)	< 20	привитые	26	100*	1 : 13	1 : 618*	47,5*
		контрольная группа	9	27	1 : 13	1 : 32	2,5
	> 40	привитые	19	77*	1 : 40	1 : 288*	7,2*
		контрольная группа	6	0	1 : 80	1 : 80	1,0
А(Н3N2)	< 20	привитые	10	84*	1 : 16	1 : 160*	10*
		контрольная группа	4	10	1 : 10	1 : 13	1,3
	> 40	привитые	35	51*	1 : 37	1 : 268*	7,2*
		контрольная группа	11	0	1 : 40	1 : 40	1,0
В	< 20	привитые	5	92*	1 : 16	1 : 254*	15,8*
		контрольная группа	2	15	1 : 16	1 : 16	1,0
	> 40	привитые	41	72*	1 : 34	1 : 289*	8,5*
		контрольная группа	13	9	1 : 34	1 : 34	1,0

* $p < 0,005$ по сравнению с контрольной группой

связано с биологическими свойствами РС-вирусов и высокой их иммуногенностью.

Было проведено исследование иммунного статуса у здоровых детей при ОРВИ, что позволило в дальнейшем сравнить аналогичные показатели у детей с atopией (рис. 6). У здоровых детей была выявлена активация как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Повышение растворимой фракции CD4⁺, отражающей хелперную активность, и сывороточных Ig A, M, G, является иммунологически оправданным феноменом и свидетельствует об адекватной реакции организма на воздействие вирусного инфекционного возбудителя. У здоровых детей с ОРВИ выявлена гиперпродукция IgE. По-видимому, это является следствием поликлональной стимуляции различных иммуноглобулинов в ответ на острую вирусную инфекцию. У здоровых детей с ОРВИ в большей степени имеет место активация макрофагального звена иммунитета, а также хемотаксиса и фагоцитоза, осуществляемого нейтрофилами. Данное положение подтверждается выявлением максимальных концентраций интерлейкина-8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Следовательно, у здоровых детей элиминация вирусов, определяющих развитие ОРВИ, достигается преимущественно за счет полноценного функционирования моноцитарно-фагоцитарного звена иммунитета. Обнаружено увеличение растворимого рецептора ИЛ-2 в 2 раза по сравнению с нормативными показателями, уровень интерферона- γ (ИНФ- γ) не превышал аналогичных данных в контрольной группе. Следовательно, у здоровых детей при развитии ОРВИ отмечались дискоординационные изменения в продукции цитокинов Th₁-лимфоцитами. Напротив, уровни ИЛ-4 и ИЛ-5 у здоровых детей с ОРВИ не отличались от данных контрольной группы и практически соответствовали их значениям. Таким образом, у детей с ОРВИ интенсивность клеточного иммунитета достигалась за счет преобладания функционирования Th₁-лимфоцитов.

При развитии ОРВИ у детей с аллергической патологией изменения иммунного ответа носили несколько иной характер. Подобно группе здоровых детей с проявлениями ОРВИ у детей с atopией также имело место повышение уровня Ig A, M, G и растворимой фракции CD4⁺ в сыворотке крови, однако активация факторов клеточного иммунитета не была столь выраженной, чем у детей без atopии (уровень растворимой фракции CD4⁺ был ниже в 6 раз). Общими закономерностями в иммунном ответе у здоровых детей и детей с аллергической патологией можно считать одинаковую интен-

сивность и направленность факторов гуморального иммунитета, включая и IgE. Клеточный иммунный ответ у детей с аллергической патологией в ответ на вирусную инфекцию был недостаточным. В отличие от здоровых детей у них процессы фагоцитоза, контролируемые ИЛ-8, были также не столь выражены. Интенсивность макрофагальной иммунной реакции у детей с atopией была достаточной (уровень ФНО- α не отличался от данных группы сравнения и нормативных показателей). Таким образом, у детей с аллергическими болезнями при развитии ОРВИ возникает дисбаланс в соотношении гуморальных и клеточных иммунных факторов, а также макрофагально-гранулоцитарных составляющих фагоцитарных реакций. Это, с одной стороны, позволяет организму частично справиться с процессами элиминации вирусного возбудителя, а с другой стороны, этот процесс не может рассматриваться как достаточный и полный. Анализ изменений в цитокиновом статусе у детей с аллергической патологией показал, что уровни ИНФ- γ были значительно сниженными не только по сравнению с данными группы сравнения, но и с нормативными данными. Содержание растворимого рецептора ИЛ-2 у детей с atopией было ниже, чем у здоровых детей с ОРВИ.

Известно, что иммунная система обладает значительными компенсаторными возможностями, при которых недостаточность одного фактора компенсируется гиперпродукцией другого [10]. Проведенные исследования отчетливо показали, что недостаточность эндогенного ИНФ- γ у обследованных детей сопровождается увеличением медиаторов фагоцитарных реакций (ФНО- α и, частично, ИЛ-8). Однако в отличие от здоровых детей интенсивность продукции и, соответственно, функционирования этих цитокинов у детей с аллергическими болезнями нельзя признать достаточно полноценной.

Согласно современным представлениям, некоторые вирусы (вирус простого герпеса, аденовирусы, вирус гриппа, РС-вирус и др.) обладают способностью кодировать белки, используемые ими для противодействия иммунным реакциям

Таблица 3. Динамика иммуноглобулинов А, М, G, Е у детей с бронхиальной астмой на фоне применения вакцины Гриппол

	IgA, М ± m, г/л		IgM, М ± m, г/л		IgG, М ± m, г/л		IgE, М ± m, МЕ/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Дети с БА, n = 20	0,147	0,145	0,252	0,172*	1,199	1,172	673,3	399,58*
Норма	0,142 ± 0,03		0,107 ± 0,03		1,099 ± 0,16		до 150	

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

Таблица 4. Динамика цитокинов у детей с бронхиальной астмой до и после применения вакцины Гриппол

	sIL-2R, М ± m, ед/мл		ИЛ-4, М ± m, пг/мл		ИЛ-5, М ± m, пг/мл		ИЛ-8, М ± m, пг/мл		ФНО-α, М ± m, пг/мл		ИФН-γ, М ± m, пг/мл		sCD-4, М ± m, пг/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Дети с БА, n = 20	727,25	1065,0*	31,09	16,16**	27,5	28,35	50,87	122,23**	47,16	26,4**	0,1	5,3**	32,76	50,76**
Норма	823,0 ± 107,03		20,8 ± 0,21		2,77 ± 0,2		3,61 ± 0,42		3,03 ± 1,13		9,6 ± 0,9		0,38 ± 0,01	

Сокращения здесь и в табл. 7: sIL-2R – растворимый рецептор ИЛ-2, ИЛ – интерлейкин, ФНО-α – фактор некроза опухолей-α, ИФН-γ – интерферон-γ; sCD-4 – растворимая фракция CD4+

*p < 0,05; **p < 0,001 по сравнению с исходными данными

организма, что может вести к блокированию связывания анти-вирусных цитокинов с клеточными рецепторами, а также передачи внутриклеточных сигналов, влияющих на природу иммунного ответа [11, 12]. Данное свойство вирусов чрезвычайно важно в плане объяснения феномена персистенции их в организме хозяина. Анализ полученных результатов показал, что у детей с аллергическими заболеваниями, часто болеющих ОРВИ (4–8 раз в год) по сравнению с детьми, менее часто болеющими ОРВИ (1–3 раза в год), отмечается снижение уровня растворимого рецептора ИЛ-2, ИЛ-5, ФНО-α. Возможно, это связано с «истощением» процессов иммунорегуляции, а также с влиянием самих вирусных возбудителей на различные представители цитокиновой системы путем кодирования различных белковых молекул. Тем не менее у часто болеющих ОРЗ детей с аллергической патологией отмечалась большая активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета при ингибировании иммунорегуляторов Th₁-системы. Другими словами, у детей с аллергической патологией и частыми ОРВИ недостаточная активность хелперов I типа явилась, по-видимому, следствием гиперпродукции ИЛ-4.

Исследования показали, что у детей с аллергической патологией при респираторных инфекциях отмечается недостаточность мукозального иммунитета ротоглотки, в частности снижен уровень секреторного IgA.

Таблица 5. Доля лиц с защитным титром антител (больше 1 : 40) у наблюдаемых детей после вакцинации Инфлюваком

Штаммы вируса гриппа	Исследуемые группы	n	Из них с титрами 1 : 40 и выше до вакцинации, %	после вакцинации, %
A(H1N1)	привитые	20	43,2 ± 5,4	82,5 ± 4,7*
	контрольная группа	10	40 ± 5,7	42,1 ± 6,4
A(H3N2)	привитые	20	74,5 ± 5,4	97,3 ± 5,4*
	контрольная группа	10	73,3 ± 5,9	76,7 ± 5,4
B	привитые	20	90,5 ± 3,4	99,4 ± 5,4*
	контрольная группа	10	86,7 ± 3,8	89,9 ± 5,4

*p < 0,05 по сравнению с контрольной группой

Таблица 6. Динамика уровней иммуноглобулинов А, М, G, Е у детей с бронхиальной астмой на фоне применения вакцины Инфлювак

	IgA, М ± m, г/л		IgM, М ± m, г/л		IgG, М ± m, г/л		IgE, М ± m, МЕ/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Дети с БА, n = 11	0,126	0,128	0,239	0,111**	1,266	1,259	339,78	206,6*
Норма	0,142 ± 0,03		0,107 ± 0,03		1,099 ± 0,16		до 150	

*p < 0,05; **p < 0,001 по сравнению с исходными данными

Таблица 7. Динамика цитокинов у детей с бронхиальной астмой до и после применения вакцины Инфлювак

	sIL-2R, М ± m, ед/мл		ИЛ-4, М ± m, пг/мл		ИЛ-5, М ± m, пг/мл		ИЛ-8, М ± m, пг/мл		ФНО-α, М ± m, пг/мл		ИФН-γ, М ± m, пг/мл		sCD-4, М ± m, пг/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Дети с БА, n = 11	822,29	1097,0*	32,12	21,76**	25,51	26,05	47,81	76,12**	39,4	27,8*	0,46	4,78**	82,5	26,5**
Норма	823,0 ± 107,03		20,8 ± 0,21		2,77 ± 0,2		3,61 ± 0,42		3,03 ± 1,13		9,6 ± 0,9		0,38 ± 0,01	

*p < 0,05; **p < 0,001 по сравнению с исходными данными

Оценка эффективности профилактики и лечения ОРВИ

Нами было установлено, что у детей с аллергической патологией, привитых вакциной Гриппол уже через 10 дней после прививки, отмечалось статистически достоверное нарастание доли лиц с защитным титром антител (1 : 40 и выше) ко всем трем штаммам вируса гриппа по сравнению с соответствующими показателями до иммунизации. Через 30 дней после прививки доля лиц с защитным титром антител по сравнению с соответствующими показателями до иммунизации выросла (табл. 2). Иммунологические исследования выявили снижение общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови у 64%, отсутствие динамики у 30%, незначительное повышение у 6% привитых детей. После вакцинации отмечалось достоверное снижение в сравнении с исходными данными уровней IgM, ИЛ-4. У всех детей наблюдалась тенденция к повышению эндогенного ИФН-γ, хотя содержание его в сыворотке крови и не достигало нормы. Было выявлено повышение уровней ИЛ-8, растворимого рецептора ИЛ-2 и растворимой фракции CD4⁺, что свидетельствует об активации клеточного иммунитета, а также активации Th₁ у привитых детей. Таким образом, вакцинация Грипполом приводила к нормализации в соотношении Th₁/Th₂ за счет увеличения активности Th₁-лимфоцитов (табл. 3, 4).

При оценке реактогенности вакцины Гриппол не было зарегистрировано общих и местных реакций на введение вакцины.

Среди привитых вакциной Инфлювак детей отмечалось статистически достоверное нарастание доли лиц с защитным титром антител (1 : 40 и выше) ко всем трем штаммам вируса гриппа через 30 дней после прививки по сравнению с соответствующими показателями до иммунизации (табл. 5). Иммунологические исследования до и после вакцинации выявили достоверное снижение содержания IgM и общего IgE в сыворотке крови. Исследования уровня некоторых цитокинов через 1 мес после вакцинации выявили тенденцию к повышению уровня эндогенного ИФН-γ, повышение титров ИЛ-2 и ИЛ-8, снижение – ИЛ-4 и ФНО-α (табл. 6, 7). В отличие от детей, вакцинированных Грипполом, у привитых Инфлюваком детей было выявлено снижение по сравнению с исходным уровнем растворимой фракции CD4⁺.

Вакцинация против гриппа вакцинами Гриппол и Инфлювак не ухудшала показатели проходимости бронхов. Клинически явных обострений аллергической патологии в связи с вакцинацией выявлено не было.

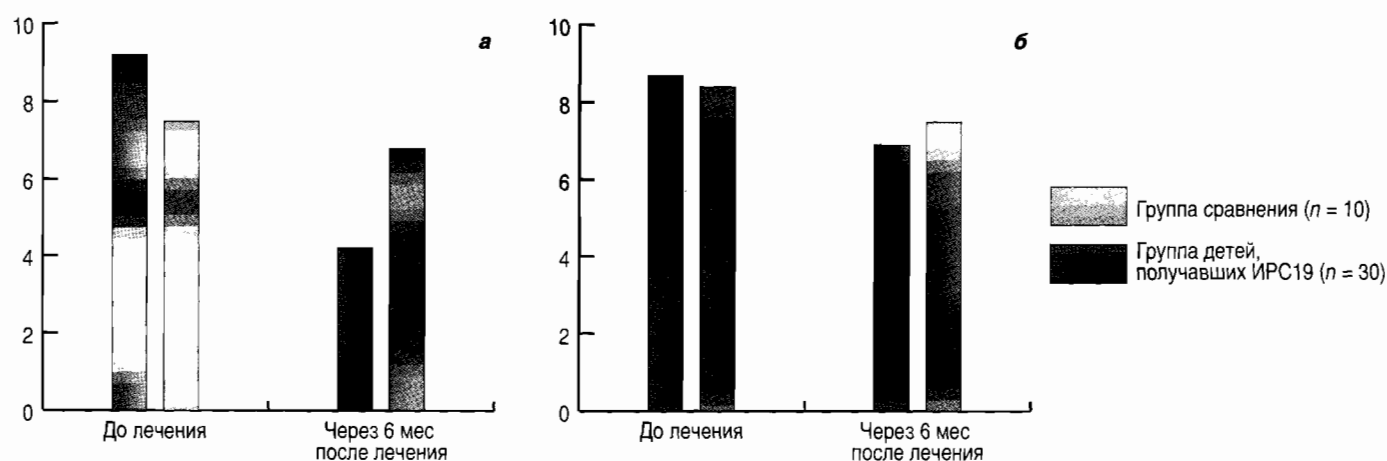


Рис. 7. Динамика частоты острых респираторных заболеваний (а) и числа обострений бронхиальной астмы (б) у детей при применении ИРС19.

Результаты клинических наблюдений в течение 12 мес после вакцинации свидетельствуют о достоверном снижении количества частоты ОРВИ и обострений бронхиальной астмы у привитых детей. Так, частота ОРЗ снизилась в 2,2 раза, а количество обострений бронхиальной астмы – в 1,4 раза.

Для профилактики вирусных инфекций и обострения хронических очагов инфекции верхних дыхательных путей видится перспективным путь местного – интраназального применения препаратов. Это позволяет избежать всасывания препарата и его системного метаболизма. Кроме того, системный путь введения ограничивает проникновение препарата в воспаленные ткани очага инфекции, что особенно важно с учетом нарушения общей циркуляции именно в этих зонах.

Одним из препаратов такого действия является ИРС19. Это иммуномодулирующий респираторный спрей – лизат инaktivированных бактерий, содержащий 19 штаммов наиболее часто встречающихся возбудителей заболеваний дыхательных путей: *Haemophilus influenzae*, *Streptococci pyogenes*, *faecalis*, *pneumoniae*, *Neisseriae catarrhalis*, *flava* и *perflava*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gafkya tetragena*, *Moraxella catarrhalis*, *Micrococcus pyogenes*.

Областью применения ИРС19 являются различного рода инфекции верхних дыхательных путей, в том числе рецидивирующие [13].

Важным терапевтическим эффектом применения ИРС19 в настоящем исследовании было снижение частоты и длительности интеркуррентных острых респираторных вирусных инфекций у детей в основной группе в два и обострений бронхиальной астмы в 1,3 раза ($p < 0,05$) (рис. 7).

Применение ИРС19 способствовало снижению частоты обострения хронической инфекции верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой в 3 раза ($p < 0,001$), причем продолжительность их уменьшилась в 1,8 раза ($p < 0,001$) (рис. 7).

В контрольной группе детей с бронхиальной астмой, получавших только базисную терапию, снижения респираторной заболеваемости отмечено не было (рис. 7).

Исходно низкие показатели содержания компонентов IgA в слюне (sIgA1 и sIgA2), выявленные у обследованных нами детей, как уже отмечалось в предыдущих разделах работы, свидетельствуют о недостаточности мукозального иммунитета у детей с аллергической патологией. На фоне лечения ИРС19

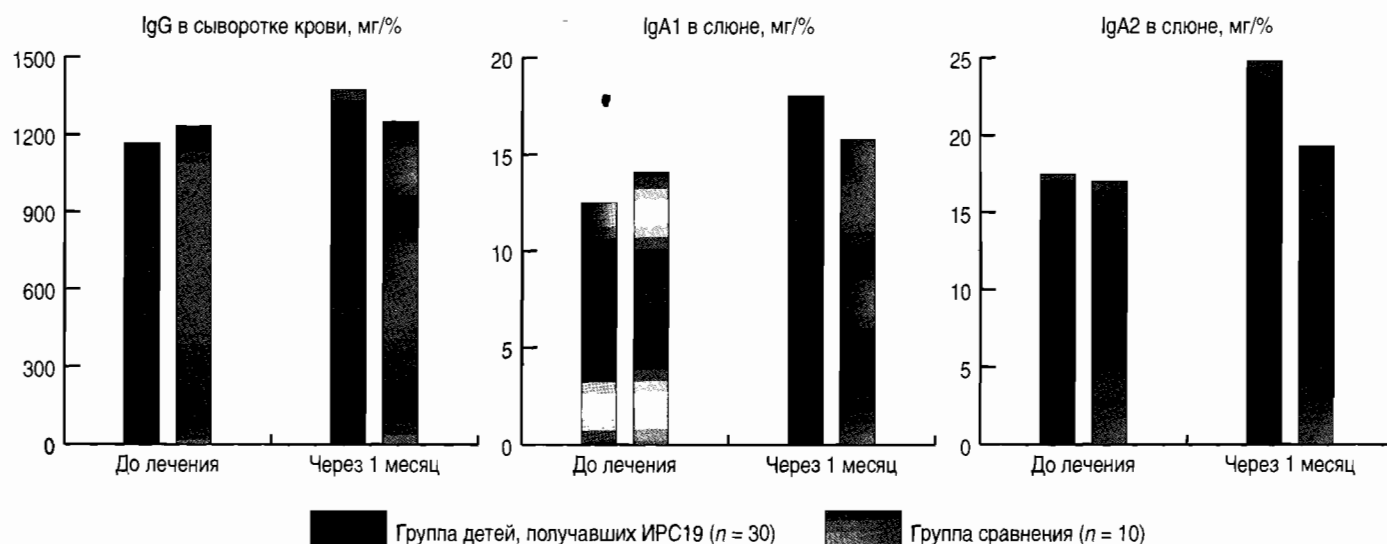


Рис. 8. Содержание иммуноглобулина G в сыворотке крови и секреторного иммуноглобулина A в слюне у детей, получавших ИРС19.

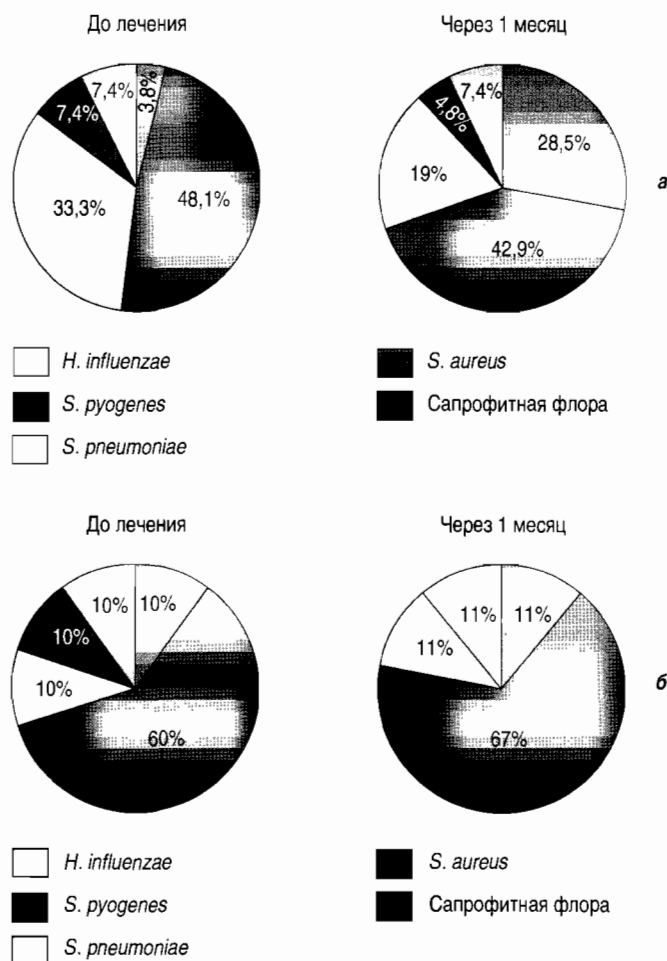


Рис. 9. Характеристика микрофлоры носа и зева до и после лечения ИРС19 (а) и в группе сравнения (б).

показатели содержания компонентов IgA в слюне значительно повышались (рис. 8).

У детей, получавших ИРС19, отмечалось повышение содержания IgG ($p < 0,001$) и тенденция к снижению уровня общего IgE в сыворотке крови ($p < 0,001$). Кроме того, исследование содержания некоторых цитокинов выявило, как было отмечено и в предыдущих разделах работы, значительно более высокий исходный уровень ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ФНО- α , растворимого CD4, сниженное содержание растворимого рецептора ИЛ-2, выраженный дефицит ИФН- γ . После лечения ИРС19, как у детей с изолированной бронхиальной астмой, так у детей с дермореспираторным синдромом, мы отмечали достоверное снижение титров ИЛ-4, ИЛ-5 ($p < 0,05$), значительное снижение (практически в 2 раза) уровня ФНО- α ($p < 0,001$), тенденцию к повышению ИЛ-8 (недостоверно, $p = 0,12$), увеличение содержания растворимого рецептора к ИЛ-2 и ИФН- γ ($p < 0,001$). Выявленные изменения в системе цитокинов опосредуют, как известно, и перестройку клеточного звена иммунитета, что мы наблюдали на примере повышения содержания растворимой фракции CD4 ($p < 0,001$).

Исследование состава микрофлоры у больных бронхиальной астмой детей показало, что количество патогенной флоры после лечения ИРС19 снизилось (рис. 9). Уменьшилось число больных с высевом *S. aureus*, *S. pneumoniae*,

H. influenzae, увеличилось количество выделителей сапрофитной флоры. Исходя из этих данных, можно полагать, что терапевтический эффект ИРС19 в значительной мере опосредуется на уровне изменений микробиоценоза верхних дыхательных путей и что это, вероятно, связано с изменениями в иммунном ответе.

Побочных действий при применении препарата ИРС19 мы не наблюдали, было отмечено улучшение показателей функции внешнего дыхания у наблюдавшихся больных.

Таким образом, применение ИРС19 у детей с бронхиальной астмой в комплексной терапии основного заболевания способствует уменьшению частоты интеркуррентных респираторных инфекций. Достижимый под влиянием препарата ИРС19 терапевтический эффект может быть связан с позитивными изменениями в иммунном ответе слизистых оболочек и гуморальном иммунитете. Наш опыт применения ИРС19 свидетельствует о целесообразности его использования в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей.

Таким образом, при использовании иммунофармакотерапии у детей с аллергическими болезнями нами было выявлено уменьшение частоты интеркуррентных ОРЗ, более легкое их течение, уменьшение тяжести течения основного заболевания, позитивные изменения в иммунной системе.

Литература

- Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 1985; 176.
- Bardin P.G., Johnston S.L., Pattemore R.K. Viruses as precipitants of asthma symptoms. Physiology and mechanism. Clin Exp Allergy 1992; 22: 809.
- Cyprac D., Busse W.W. Role of viral infections in asthma. J Immunol Allergy Clin North Am 1993; 13: 745.
- Illi S.E., von Mitsch S., Lan. Bergmann R., Niggemann B., Sommerfeld C. The role of Early Childhood Infections Diseases in Development of Asthma up to School Age. ACI International 2001; 13: 99-106.
- Gruber C., Nilsson L., Björkstén B. Do early childhood immunizations influence the development of atopy and do they course allergic reactions? Ped Allerg Immunol 2001; 12(6): 296-310.
- Hoelt P.G. Infections and the development of allergy. Toxicol Letters 1996; 86: 205-10.
- Martinez F.D. Role of viral infection in the inception of asthma and allergies during childhood; could they be protective? Thorax 1994; 49: 1189.
- Nilsson L., Gruber C., Granstrom M., et al. Respiratory viruses and exacerbation of asthma in adult. Br Med J 1993; 307: 982.
- Silwerman M. Markers of early asthma. Parallel session «Asthma and allergy – early markers and predictors» at International Pediatric Respiratory and Allergy Congress. April 1-4, 2001, Prague, Czech Rep.
- Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций. 1998; 98.
- Fiedler M.A., Wernke-Dollies K., Stark J.M. Respiratory syncytial virus increases IL-8 gene expression and protein release in A549 cells. Am J Physiol 1995; 269: 1865.
- Garafalo R., Mei F., Espejo R., et al. Respiratory syncytial virus infection of human respiratory epithelial cells up-regulates class I MHC expression through induction of IFN-beta and IL-1 alpha. J Immunol 1996; 157: 2506.
- Богомилский М.П., Маркова Т.П., Гаращенко Т.И. и соавт. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора со свойствами вакцин ИРС19 в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Детский доктор 2000; 2: 11-4.