

12. Persistence of immunity from 1 year of age after one or two doses of hepatitis A vaccine given to children in Argentina / C. Espul et al. // *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 27 августа 2012.
13. Decline in HAV-associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after the introduction of a universal hepatitis A vaccination program / G. Cervio et al. // *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 16 сентября 2011.
14. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Массовая вакцинация против гепатита А с использованием одной дозы вакцины — опыт Аргентины // В мире вирусных гепатитов. — 2 (2013). — С. 13—18. *Massovaya vaksinatziya protiv gepatita A s ispolzovaniem odnoy dozyi vaksiny — opyt Argentiny [Mass vaccination against hepatitis A with a single dose of vaccine — the experience of Argentina] / K.K. Kyuregyan, M.I. Mihaylov // V Mire Virusnyih Gepatitov [In the World of viral hepatitis]*. — №2 (2013). — С. 13—18. (In Russ).
15. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Взаимозаменяемость инaktivированных вакцин против гепатита А // В мире вирусных гепатитов. — 3 (2013). — С. 8—11. *Vzaimozamenyaemost inktivirovannyih vaksin protiv gepatita A [Interchangeability inktivirovannyih hepatitis A vaccines] / K.K. Kyuregyan, M.I. Mihaylov // V Mire Virusnyih Gepatitov [In the World of viral hepatitis]*. — №3, 2013. — С. 8—11. (In Russ).
16. Interchangeability of a hepatitis A vaccine second dose: Avaxim 80 following a first dose of Vaxta 25 or Havrix 720 in children in Turkey / A. Soysal, I. Gokçe, T. Pehlivan, M. Bakir // *Eur J Pediatr*. — 2007. — 166 : 533—539.

Рекуррентные инфекции органов дыхания у детей и программы иммунореабилитации

Т. А. ЧЕБОТАРЕВА¹, Л. Н. МАЗАНКОВА¹, А. П. ХОПЕРСКОВА¹, В. В. МАЛИНОВСКАЯ², В. Д. КОЛЬЦОВ², Г. С. БРАГИНА²

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, кафедра детских инфекционных болезней¹,
ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ², Москва

В статье предложена современная программа реабилитации детей с рекуррентными инфекциями респираторного тракта. В результате показано, что интерфероно- и иммунотерапия является важным компонентом комплексного подхода к реабилитации детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания, положительно влияющим на характер иммунологических отклонений. Использование указанной схемы позволяет сократить частоту эпизодов ОРИ и увеличить продолжительность клинически благополучного периода после ее проведения.

Ключевые слова: дети, рекуррентные инфекции, ОРИ, иммунитет, ЧБД, интерфероны, ВИФЕРОН®

Recurrent Respiratory Infections in Children and the Program Immunorehabilitation

T. A. Chebotareva¹, L. N. Mazankova¹, A. P. Hoperskova¹, V. V. Malinovskaya², V. D. Koltsov², G. S. Bragina²

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health, Department of Pediatric Infectious Diseases¹,
Institute of Epidemiology and Microbiology after N.F. Gamalei Ministry of Health², Moscow

The paper proposed a modern rehabilitation program for children with recurrent infections of the respiratory tract. As a result, it is shown interferon and immunotherapy is an important component of an integrated approach to the rehabilitation of children with recurrent respiratory infections, positively influencing to the nature of the immunological abnormalities. Using this scheme can reduce the frequency of episodes of ARI and increase the duration of clinically successful period after the experimentation.

Keywords: children, recurrent infections, acute respiratory infections, immunity, RIC, interferons, viferon

Контактная информация: Чеботарева Татьяна Александровна — д.м.н., проф. каф. детских инфекционных болезней, ведущий научный сотрудник отдела координации исследований Управления организации и координации научной деятельности ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ; 125993, Москва, ул. Баррикадная 2/1, т. (495) 949-17-22 (Chebotareva Tatiana — doctor of Medical Science, Department of Infectious Diseases, Professor. Leading researcher of the Office of the organization and coordination of research activities Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 123995, Moscow, Barricadnaya street, 2/1, t_sheina@mail.ru)

УДК 616.2:615.03

Высокий уровень заболеваемости и летальность от инфекционных заболеваний у детей представляет актуальную проблему, несмотря на достижения фундаментальной медицины и успешное внедрение в медицинскую практику инновационных технологий для улучшения качества их диагностики и лечения [1]. При этом в общей структуре инфекционной заболеваемости у детей по-прежнему доминируют острые респираторные вирусные инфекции (ОРИ), показатели заболеваемости которыми ежегодно остаются высокими и не имеют тенденции к снижению [2].

В силу имеющихся анатомо-физиологических особенностей, организм ребенка не обладает достаточным уровнем резистентности к возбудителям инфекционных заболеваний [3]. Характерными возрастными отличиями иммунитета ребенка являются: относительная незрелость

макрофагально-фагоцитарного звена и склонность к незавершенному фагоцитозу, сниженная продукция интерлейкинов и интерферонов, низкая цитотоксическая активность лимфоцитов и естественных киллеров. Помимо этого, у детей раннего возраста ослаблены процессы активации системы комплемента, синтез антител имеет отсроченный характер, имеет место сниженная концентрация IgA. Все перечисленные факторы обуславливают склонность детей к частым респираторным заболеваниям, их более тяжелому течению и развитию осложнений.

В реализации респираторной инфекции у детей приобретают существенное значение сочетание, с одной стороны, возрастных особенностей иммунитета (незрелость, «поздний старт», отсутствие предшествующего иммунологического опыта), кратковременность противовирусного иммунитета, а с другой — высокой контагиознос-

Таблица 1. Интерфероновый статус детей в возрасте от 2 до 6 лет, проживающих в регионах с разным уровнем загрязнения окружающей среды

Показатели, МЕ/мл	Регион с умеренным уровнем загрязнения окружающей среды	Регион с очень высоким уровнем загрязнения окружающей среды	P_{1-2}	Норма ¹
ИФН сыв.	4 [4;8]**	6 [4;8]**	> 0,05	< 4
ИФН-альфа инд.	320 [160;514]	64 [24;96]	< 0,05	64–256
ИФН-гамма инд.	8 [8;64]	4 [2;4]*	< 0,05	16–64

* — $p < 0,001$ по сравнению с нормой; ** $p < 0,05$ по сравнению с нормой; ¹ — норма, разработанная в лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

ти респираторных патогенов. Помимо этого, к заболеванию ОРИ предрасполагают: неблагоприятное перинатальное развитие, наличие персистирующих инфекций и хронических инфекционных очагов, соматическая патология, аллергические заболевания, а также воздействие техногенных факторов и высокой антропогенной нагрузки больших городов, вследствие чего возникают стойкие или преходящие нарушения в иммунной системе ребёнка. Всё это повышает риск инфицирования респираторными вирусами и создаёт предпосылки к более тяжёлому течению и развитию осложнений ОРИ у детей [4].

Тенденцией сегодняшнего дня является превалирование в общей детской популяции детей с различными нарушениями в состоянии здоровья. По мнению ведущих специалистов, только 10–15% детей рождённых здоровыми сохраняют такое состояние здоровья на момент поступления в дошкольные учреждения и школы, а в дальнейшем этот процент ещё более снижается [5]. Дети с хронической соматической патологией, различными аллергическими заболеваниями, включая бронхиальную астму, имеющие очаги хронической инфекции, иммунодефицитные состояния, а также часто и длительно болеющие, имеют потенциально высокий риск инфицирования респираторными вирусами. Респираторные инфекции у этих детей в ряде случаев сопровождаются развитием осложнений, усугубляющих течение основных заболеваний.

Детей, подверженных частым респираторным инфекциям, в отечественной педиатрии, принято называть часто болеющими (ЧБД). Используемый в нашей стране термин «ЧБД» соответствует понятию «пациенты с рекуррентными ОРЗ» в зарубежной литературе [6]. Часто болеющим признаётся ребёнок, имеющий в зависимости от возраста, более 4–6 эпизодов ОРИ в год. Однако, необходимо отметить, что «ЧБД» — это не диагноз и не нозологическая форма. В соответствии с классификацией, часто болеющие дети относятся ко II группе здоровья и представляют собой особую группу диспансерного наблюдения [4]. Респираторные инфекции у детей данной группы возникают вследствие частых контактов с больными ОРИ (эпидемиологические причины), а также могут быть результатом раннего посещения организованных коллективов на фоне транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма. Важно, что высокая восприимчивость и подверженность ЧБД респираторным инфекциям не связана со стойкими врожденными или приобретёнными патологическими состояниями. Однако нельзя упускать из виду тот факт, что именно частые

респираторные инфекции у детей в последующем способны выступать в качестве триггерного фактора формирования у них хронической бронхо-легочной патологии, в том числе бронхиальной астмы [7]. Установлено, что у детей, наблюдающихся в группе ЧБД, в дальнейшем значительно чаще выявляются хронические заболевания носоглотки и лёгких, чаще встречаются и тяжелее протекают аллергический ринит, бронхиальная астма, выше частота аутоиммунных и ряда других заболеваний [8].

По данным ведущих специалистов России удельный вес ЧБД в детской популяции составляет от 15 до 50% и зависит от возраста, эпидемиологических, экологических, социально-экономических и других факторов [9]. При этом пик заболеваемости ОРИ отмечается у детей ясельных групп в дошкольных учреждениях и у учащихся младших классов школ, что по срокам совпадает с началом посещения детьми организованных детских коллективов и большим количеством «новых контактов».

Другим немаловажным аспектом проблемы ЧБД является риск неадекватной, а зачастую шаблонной трактовки данного состояния, когда под маской ЧБД в течение длительного времени может не диагностироваться более серьёзная, в том числе хроническая патология (пороки развития бронхо-легочной системы, муковисцидоз, бронхиальная астма и др.). Поэтому в каждом случае для уточнения причин высокой восприимчивости к респираторным инфекциям требуется проведение серьёзного и углубленного обследования детей этой диспансерной группы с обязательным уточнением семейного анамнеза, особенностей течения каждого эпизода ранее перенесённой ОРИ [6].

Существует две основные точки зрения на причины частых респираторных инфекций. Первая — дисфункция иммунной системы, проявляющаяся при воздействии внешних факторов (неблагоприятная экологическая обстановка, высокая антропогенная нагрузка, социально-бытовое неблагополучие и т.п.). При этом важно, что иммунные сдвиги у ЧБД носят транзиторный характер, следовательно, их нельзя рассматривать как проявления иммунодефицита. Вторая причина — это генетическая предрасположенность, которая также реализуется в результате воздействия вышеперечисленных неблагоприятных внешних факторов. По мнению некоторых авторов, у ряда детей с частыми ОРИ высока вероятность наличия наследственно обусловленного «позднего старта» иммунной системы, в пользу чего свидетельствует их семейный анамнез — указание на наличие высокой заболеваемости ОРИ у одного или обоих

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

родителей в детском возрасте, частота которой снижалась по мере их «взросления» [9].

Иммунологические отклонения у ЧБД тесно связаны с возрастными особенностями созревания и становления иммунной системы ребёнка. Изменения в иммунном статусе, по данным разных авторов, имеют от 15 до 39% ЧБД [10]. При этом, результаты исследований последних лет демонстрируют наличие у ЧБД даже в период клинического благополучия и при отсутствии признаков ОРВИ отчётливых изменений межклеточного взаимодействия компонентов иммунной системы [11]. Повышение восприимчивости ЧБД к респираторным возбудителям обусловлено особенностями иммунного ответа: его смещение в сторону Th2-типа на фоне угнетения местного иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей, о чём свидетельствует снижение уровня IgA в слюне. Установлено, что у ЧБД спонтанная гиперпродукция провоспалительных интерлейкинов (IL-2, IL-4), в том числе интерлейкинов, участвующих в хронизации воспаления (IL-6 и IL-8), сопровождается повышением их концентраций в сыворотке крови, дисиммуноглобулинемией, снижением клеточной цитотоксичности (уменьшением числа активированных CD8DR+ клеток), а также увеличением количества клеток, экспрессирующих индуцирующие апоптоз рецепторы [3]. Кроме того, у подавляющего большинства ЧБД выявляются нарушения в системе интерферонов (ИФН). Доказано, что у 80% ЧБД вдвое снижена способность иммунокомпетентных клеток к синтезу гамма-интерферона в сравнении с редко болеющими детьми. Установлено, что даже при адекватном содержании сывороточного ИФН в этой группе детей наблюдается снижение индуцированной продукции альфа- и гамма-интерферонов, что отражает недостаточность резервных возможностей интерфероногенеза [11,12]. У детей с частыми респираторными инфекциями также имеет место дисфункция в системе фагоцитоза, характеризующаяся уменьшением числа фагоцитирующих нейтрофилов и клеток, экспрессирующих молекулы адгезии (CD 11b), что во многом объясняет их высокую восприимчивость к повторным респираторным инфекциям и склонность к развитию бактериальных осложнений.

Таким образом, иммунная система ЧБД, не имеющая грубых врождённых и приобретённых дефектов, характеризуется крайней напряжённостью процессов иммунологического реагирования, нарушением межклеточных взаимодействий и истощением компенсаторных возможностей на фоне частого и массивного антигенного воздействия на детский организм [10]. В связи с этим, профилактика ОРВИ на основе применения препаратов с противовирусными и иммунокорригирующими эффектами в этой группе детей приобретает особую актуальность.

По мнению Самсыгиной Г. А. и многих отечественных ученых, в лечении часто болеющих детей большое значение имеет отечественный препарат ВИФЕРОН®, представляющий рекомбинантный $\alpha 2b$ -интерферон в комплексе с антиоксидантами. Введенные в ВИФЕРОН® токоферол ацетат и аскорбиновая кислота усиливают его противовирусную активность более чем в 10 раз и усиливают действие интерферона на Т- и В-лимфоциты [12].



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРВИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 001142/02

P N 000017/01

Виферон Суппозитории



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

Лекарственные формы препарата ВИФЕРОН® в виде ректальных суппозиториях, мази и геля обеспечивают простые, безопасные и безболезненные способы его введения. Препарат можно назначать как в острый период ОРИ, так и для иммунореабилитации всем ЧБД, в том числе и пациентам с аллергией.

Программы реабилитации детей с рекуррентными инфекциями респираторного тракта включают организацию рационального режима дня, полноценный и достаточный по длительности сон, исключение переутомления и перевозбуждения, обязательные без переохлаждения прогулки, ограничение посещения мест большого скопления людей, исключение пассивного табакокурения детей в семье и полноценное питание [10]. Современная программа реабилитации для данного контингента детей от 1 года до 18 лет включает патогенетически обоснованные лечебные средства с иммуномодулирующими эффектами. В частности, проф. Нестеровой И. В. и соавторами (ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов, Минобрразования России, Москва; ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава России, г. Краснодар; ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва) разработана схема комбинированной терапии системного и местного применения препарата ВИФЕРОН® с пролонгированным и гибким режимом дозирования. Системная терапия начинается с введения суппозитория в дозе 1 000 000 МЕ 1 раз в сутки с постепенным снижением дозы каждые 20 дней до 150 000 МЕ, курс от 2,5 до 4х месяцев. Локальная терапия в виде смазывания носовых ходов и ротоглотки 5—7 раз в день проводится препаратом ВИФЕРОН® гель в течение 2,5 месяцев. Использование указанной схемы позволяет сократить частоту эпизодов ОРИ в год в среднем в 5 раз, увеличить продолжительность клинически благополучного периода с 7—10 дней до лечения до 100—150 дней после ее проведения, улучшить показатели лимфоцитарного звена иммунитета, нормализовать показатели уровней общих иммуноглобулинов в крови, увеличить индуцированную продукцию альфа-интерферона в 2 раза и гамма-интерферона в 2,5 раза [13].

Таким образом, интерферон- и иммунотерапия является важным компонентом комплексного подхода к реабилитации детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания, положительно влияющим на характер иммунологических отклонений и, как следствие, на снижение частоты ОРИ.

Литература/References:

1. Топтыгина А.П., Солдатенкова Н.А., Алешкин В.А. Использование иммунокорректора Полиоксидония при иммунизации детей вакциной приорикс // Иммунология. — 2005. — №5. — С. 308—311.
Topotygina A.P., Soldatenkova N.A., Aleshkin V.F. Ispolzovanie immunokorrektora Polioksidoniya pri immunizatsii detey vaksinoi Prioriks // Immunologiya. — 2005. — №5. — S. 308—311.
2. Осидак Л.В., Дриневский В.П., Цымбалова Л.М. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков // Под ред. Осидак Л.В. 2-е изд. доп. — СПб.: Информ Мед., 2010. — 216 с.
Osidak L.V., Drinevskiy V.P., Tsybalova L.M. et al. Ostrye respiratornye infektsii u detey i podrostkov // Pod red. Osidak L.V. 2-e izd. Dop. — Spb.: Inform Med, 2010. — 216 s.
3. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 2003. — 48 с.
Zaplatnikov A.L. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie immunoterapii i immunoprofilaktiki virusnykh i bakterialnykh zabolevaniy u detey: Avtoref. diss...dokt.med.nauk. — M., 2003. — 48 S.
4. Доскин В.А., Макарова З.С. Диспансеризация, лечение и реабилитация детей раннего и школьного возраста: Руководство для врачей. — Владос-Пресс, 2008. — 492 с.
Doskin V.A., Makarova Z.S. Dispanserizatsiya, lechenie i reabilitatsiya detey rannego i shkol'nogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachey. — Vlado-Press., 2008. — 492 s.
5. Костинов М.П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. — М.: Медицина для всех, 2006. — 176 с.
Kostinov M.P. Immunokorreksiya vaksinal'nogo protsessa u lits s narushennym sostoyaniem zdorovia. — M.: Meditsyna dlya vseh, 2006. — 176 S.
6. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. — 2005. — №1. — С. 66—73.
Samsygina G.A. Chasto boleyushchie deti: problemy patogeneza, diagnostiki i terapii // Pediatriya. — 2005. — №1. — S. 66—73.
7. Мачарадзе Д.Ш. Вирусы и астма: больше вопросов чем ответов // Лечащий врач. — 2009. — №10. — С. 1—5.
Macharadze D.Sh. Virusy i astma: bolshe voprosov chem otvetov // Lechashiy vrach. — 2009. — №10. — S. 1—5.
8. Зайцева О.В., Зайцева С.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2008. — Т.5, №1. — С. 54—60.
Zaytseva O.V., Zaytseva S.V. Bronkhial'naya astma i respiratornye infektsii u detey // Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii. — 2008. — T.5, №1. — S. 54—60.
9. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: Современная фармакотерапия. — М., 2006. — 192 с.
Romantsov M.G., Ershov F.I. Chasto boleyushchie deti: Sovremennaya farmakoterapiya. — M., 2006. — 192 S.
10. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе // Педиатрия. — 2010. — Т.89, № 2. — С. 137—145.
Samsygina G.A., Koval G.S. Problemy diagnostiki i lecheniya chasto boleyushchih detey na sovremennom etape // Pediatriya. — 2010. — T.89, № 2. — S. 137—145.
11. Захарова И.Н., Чебуркин А.В., Малиновская В.В. и др. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, №6. — С. 38—45.
Zakharova I.N., Cheburkin A.V., Malinovskaya V.V. i dr. Znacheniye sistemy interferonov v formirovaniy immunnogo otveta u detey s ostrymi respiratornymi virusnymi infektsiyami // Voprosy prakticheskoy pediatrii. — 2009. — T. 4, №6. — S. 38—45.
12. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю. Виферон: руководство для врачей. — Москва, 2007. — 87 с.
Malinovskaya V.V., Delenyan N.V., Arinenko R.Yu. Viferon: rukovodstvo dlya vrachey. — Moskva, 2007. — 87 S.
13. Нестерова И.В., Ковалева И.В., Кleshchenko Е.И., Чудилова Г.А. и соавт. Оптимизация тактики интерферон- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями // Педиатрия. — 2014. — Т.93, № 3. — С. 66—72.
Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kleshchenko E.I., Chudilova G.A. I soavt. Optimizatsiya taktiki interferono- i immunoterapii v reabilitatsii immunocomprometirovannykh detey s povtornymi respiratornymi i gerpeticheskimi virusnymi infektsiyami // Pediatriya. — 2014. — T.93, № 3. — S. 66—72.