

# Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра

О. В. ЗАЙЦЕВА

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава РФ

В статье изложены современные представления о возрастных физиологических особенностях иммунитета у детей. Особое внимание уделено этапности и специфике формирования гуморального и клеточного иммунитета, отмечены «критические» периоды риска развития инфекционных заболеваний и другой патологии. Определены факторы, влияющие на становление иммунитета, среди которых грудное вскармливание, полноценное питание, разнообразные программы закаливания, а также опасность нерациональной антибиотикотерапии. Отмечена роль препаратов интерферона для увеличения функциональной активности иммунной системы и темпов восстановления иммунологических нарушений.

**Ключевые слова:** дети, иммунитет, интерфероны

## Infection and Immunity: Current Issues in Pediatric Practice

O. V. Zaytseva

Moscow State University of Medicine and Dentistry

The article contains current data on the age-dependent physiological features of children's immunity. Special attention is given to the specific stages of humoral and cell mediated immunity formation, critical periods of increased risk of infections and other pathology are noted. Also, the article defines the factors affecting immune system development, such as breastfeeding, balanced nutrition, different types of cold training and harmfulness of irrational antibiotic therapy. Particular reference is made to the role of interferons in increasing functional activity of the immune system and the improvement of immune disturbances.

**Keywords:** children, immunity, interferons

**Контактная информация:** Зайцева Ольга Витальевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, заслуженный врач РФ; 117036, Москва, ул. Делегатская, 20/1; +7(916)6505963, olga6505963@yandex.ru

Zaytseva Olga, M.D., Dr. Sci. (Medicine), professor, honored doctor of Russian Federation, head of the Department of Pediatrics of the Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, Russia, 117036; +7(916)6505963, olga6505963@yandex.ru

УДК 615.37:616.9

Сущность любого иммунного ответа заключается в распознавании и элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы, как экзогенно проникающих (в том числе возбудители инфекций), так и эндогенно образующихся (вирус-инфицированные клетки, клетки, модифицированные ксенобиотиками, старением, опухолевые клетки и др.). Защита организма от генетически чужеродных веществ осуществляется гуморальными и клеточными факторами врожденного и приобретенного иммунитета, которые составляют единый функциональный комплекс, дополняя друг друга и находясь в постоянном контакте и взаимодействии [1—3].

Иммунная система человека начинает свое формирование еще до рождения ребенка с первых недель внутриутробного развития. Ее влияние на здоровье во многом генетически запрограммировано. Структура и функции иммунной системы формируются от рождения и до завершения периода полового созревания. Развитие иммунной системы продолжается на протяжении всего периода детства и переживает ряд критических этапов, которые необходимо учитывать при оценке состояния здоровья, формировании профилактических программ и назначении лечения при заболеваниях. Известно, что основные компоненты как врожденного, так и приобретенного иммунитета у младенцев функционально менее активны, чем у детей более старшего возраста, а иммунная система ребенка является незрелой и нуждается в антигенном воздействии и «обучении» для окончательного формирования «приобретенного, или адаптивного» иммунитета.

Высокая частота инфекционной патологии у детей связана с особенностями развития иммунной системы, нестойким иммунитетом к ряду возбудителей и с некоторыми другими причинами [2].

Проницаемость анатомических барьеров (кожи и слизистых оболочек) для инфекционных агентов у детей первого месяца жизни повышена. Вероятность травматизации кожи и слизистых оболочек увеличивается во время родов. У детей, находящихся на грудном вскармливании, среда желудочного сока приближается к нейтральной, что сопровождается уменьшением инфицирующей дозы инфекционных агентов, вызывающих острые кишечные инфекции. В то же время данные показатели кислотности желудочного содержимого препятствуют разрушению компонентов иммунной системы, поступающих к ребенку с грудным молоком.

Клетки, обуславливающие врожденную резистентность — фагоциты и NK-клетки, у новорожденных отличаются сниженной активностью. Фагоцитоз у новорожденных характеризуется ограниченным объемом резервного пула полиморфноядерных лейкоцитов, сниженной способностью к адгезии и хемотаксису нейтрофилов и моноцитов, сниженными показателями микробцидности и внутриклеточного киллинга бактерий гранулоцитами, особенно при осложненном течении неонатального периода. Причины сниженной миграционной и поглотительной функции лейкоцитов заключаются в дефиците хемотаксических факторов и опсонинов (IgG), сниженной активности ферментов (супероксиддисмутаза, миелопе-

роксидазы, лизосомальных ферментов и катионных белков), повышенной жесткости мембран клеток вследствие преобладания насыщенных жирных кислот над ненасыщенными в их составе. Дальнейшее подавление фагоцитоза у ряда детей может быть следствием перинатальной гипоксии и стресса. В пуповинной крови процент НК-клеток несколько ниже по сравнению со взрослыми, они характеризуются снижением уровня цитотоксичности (примерно на 1/3) и синтеза ФНО $\alpha$  в ответ на активационные стимулы. У новорожденных детей снижена экспрессия молекул HLA II класса на антиген-презентирующих клетках [1].

По сравнению со старшими детьми, у новорожденных отмечается дефицит и гуморальных компонентов врожденного иммунитета. Это касается, прежде всего, системы комплемента, литическая активность которой у новорожденных составляет около 50% от активности взрослых. У новорожденных ослаблены процессы активации системы комплемента и его альтернативного пути (дефицит фактора В и пропердина). Также снижены экспрессия рецепторов к компонентам комплемента, концентрация маннозо-связывающего белка и фибронектина, уровень в крови  $\gamma$ -интерферона. В возрасте 1 недели уровень комплемента сыворотки крови быстро нарастает, и с 1 мес. не отличается от уровня взрослых. Содержание пропердина в момент рождения низкое, но в течение первой недели нарастает и держится на высоком уровне в течение всего детства. В то же время содержание лизоцима в сыворотке крови к рождению высокое и даже превышает уровень у взрослого человека. В родах повышается концентрация белка острой фазы прокальцитонина, сохраняясь высокой в течение первых двух суток жизни, что ограничивает его диагностическую значимость в определении раннего неонатального сепсиса [1].

Представляют значительный интерес сведения о возрастных особенностях системы ИФН. У новорожденных функция этой системы осуществляется только  $\gamma$ ИФНом, однако, и его синтез значительно снижен, особенно у недоношенных детей. В период новорожденности в крови у детей циркулирует т.н. «ранний» ИФН, количество которого тем больше, чем значительнее недоношенность. Такой «незрелый» ИФН отличается по физико-химическим и биологическим свойствам от ИФН $\alpha$ , синтезируемых клетками взрослого организма. Защитные свойства «раннего» ИФН незначительны. В процессе развития ребенка происходит поэтапное созревание системы ИФН. Однако синтез ИФН у детей, особенно раннего возраста, значительно снижен по сравнению со взрослыми. Это обстоятельство, в сочетании с несовершенством иммунитета и нейроэндокринной регуляции, обуславливает восприимчивость к инфекционным заболеваниям, большую частоту их тяжелых и затяжных форм [4, 5]. Установленные закономерности ИФН-ответа при различных формах патологии и его роль в выздоровлении больных являются убедительным обоснованием целесообразности поиска и применения средств, обеспечивающих либо заместительный эффект, либо индукцию интерферонотаксиса.

Сниженная способность лейкоцитов к продукции ИФН обнаружена у детей, находящихся на раннем искусственном вскармливании, часто болеющих, живущих в условиях повышенной радиации, а также у детей, подвергшихся внутриутробному или постнатальному инфицированию. Снижение интерферонпродуцирующей активности клеток крови происходит и в зимние месяцы, чем, возможно, определяются сезонные подъемы заболеваемости некоторыми инфекциями. Дефицит синтеза интерферонов может быть транзитным, но не исключена возможность дефекта и на генетическом уровне. Синдром интерферонового дефицита характеризуется отсутствием индукции антивирусного состояния клеток и достоверным снижением синтеза  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН. Течение различных инфекций, например ОРВИ, у больных с выраженным интерферондефицитом носит обычно тяжелый характер и при отсутствии интерферонотерапии может приводить к летальному исходу [4, 5].

Воспаление у детей первых трех месяцев жизни имеет две основные отличительные особенности. Во-первых, отмечается преобладание альтернативно-продуктивной формы воспаления с недостаточной экссудативной реакцией и тенденцией к развитию «мезенхимоза», который выражается в избыточном развитии соединительной ткани. Примером такого диспропорционального фиброза может являться бронхолегочная дисплазия. Во-вторых, воспаление чрезвычайно часто имеет тенденцию принимать характер генерализованного процесса. Примером этого являются внутриутробные инфекции, принимающие генерализованный характер, а также флегмона новорожденных и сепсис, регистрируемый в неонатальном периоде с максимальной, по сравнению с другими возрастными группами, частотой. Способность к ограничению процесса и сохранению его как местного очага у детей первых месяцев жизни значительно снижена, что связано с незрелостью как врожденного, так и приобретенного иммунитета новорожденного ребенка, а также слабым проявлением местных тромботических изменений при инфекции у новорожденных детей, гемостаз которых характеризуется склонностью как к кровоточивости, так и к тромбозу [1, 6, 7].

Способность плода и новорожденного ребенка к синтезу провоспалительных цитокинов мало отличается от таковой взрослых. Ответ острой фазы лежит в основе развития врожденных инфекций, с ним, в частности, связана задержка внутриутробного развития (внутриутробная гипотрофия) при них. У новорожденного ребенка в достаточно высоких концентрациях определяются провоспалительные цитокины (в частности, ИЛ-6), в том числе при физиологическом течении неонатального периода. Это ограничивает их диагностическое значение при инфекциях неонатального периода. Ответ острой фазы лежит в основе патогенеза всех детских инфекций, а незрелость систем, ответственных за его ограничение, у младенцев находит свое выражение в токсических формах инфекционных заболеваний, развитии инфекционного токсикоза [1, 7].

Основной количественной характеристикой приобретенного (адаптивного) иммунитета является общее число лимфоцитов в периферической крови. У детей, начиная с 4—5 дня после рождения («первый перекрест» лейкоцитарной формулы), после нивелирования лимфопенического эффекта родового стресса, отмечается физиологический лимфоцитоз. В возрасте 4—6 лет имеет место выравнивание относительного содержания лимфоцитов и нейтрофилов на уровне 40—45% («второй перекрест»). Это нашло отражение в мнемоническом правиле «четырех четверок» — относительное содержание в периферической крови лимфоцитов и нейтрофилов в 4 дня и в 4 года жизни составляет в среднем 44%. Далее физиологический относительный лимфоцитоз может сохраняться до 8—10 лет. При наличии дефицита железа, гипотрофии и рахита возрастное преобладание лимфоцитов усугубляется и затягивается. Абсолютный и относительный лимфоцитоз в крови детей вплоть до пубертатного возраста отражает физиологический процесс «обучения» множества клонов Т- и В-лимфоцитов, несущих TCR-рецепторы для распознавания чужеродных антигенов. К 5—7 годам лимфоциты по большей части обладают иммунологической памятью и уже не доминируют. Отражением созревания иммунной системы у детей является и иная по сравнению со взрослыми численность популяций и субпопуляций лимфоцитов, возрастная динамика экспрессии их мембранных маркеров, синтеза цитокинов.

Процент CD3 Т-лимфоцитов в крови пуповины несколько ниже, чем в периферической крови старших детей и взрослых, но в силу большего общего числа лимфоцитов абсолютное количество этих клеток у новорожденных достаточно велико. Кроме того, отношение CD4- к CD8-лимфоцитам в крови пуповины выше (3,5 — 4:1), чем в крови детей старшего возраста и взрослых (1,5 — 2:1). По некоторым данным, соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов 2:1 устанавливается к 2 годам. Вместе с тем, имеются клетки с двойными маркерами CD4 и CD8 [1, 8].

Функциональные исследования обнаруживают супрессорную направленность реакций иммунной системы новорожденных. Это связано с тем, что супрессорную функцию осуществляют не только клетки CD4CD25Foxp3, но и другие, в частности, циркулирующие в крови незрелые тимоциты с маркерами CD1, CD10, CD11, а также естественные киллеры. Биологический смысл общей супрессорной направленности реакций клеток иммунной системы (независимо от фенотипа клеток) состоит в предупреждении тяжелой иммунопатологии при контакте с огромным числом антигенов после рождения и интенсивного развития субпопуляций лимфоцитов-хелперов, необходимого для начала синтеза собственных антител.

В процессе противоинойфекционной защиты у новорожденных отмечается замедленное формирование Т-зависимого антиген-специфического ответа. Частично это объясняется отсутствием у новорожденных клеток памяти. Кроме того, неонатальные Т-лимфоциты экспрессируют меньшее число молекул CD40-лиганда, необходимого

для взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Практически все Т-лимфоциты пуповинной крови несут на своей поверхности незрелую isoформу CD45 — CD45RA. Преобладание CD45 RA над CD45 RO сохраняется на протяжении 2—3 лет жизни, то есть полное созревание Т системы иммунитета происходит именно к этому возрасту.

Соотношение Т хелперов 1 и 2 типов (Th1 и Th2) в разные возрастные периоды имеет определенные различия. Если у здоровых взрослых отмечается относительное преобладание Th1 и соотношение Th2:Th1 составляет 3:4 в периферической крови, то в пуповинной крови это отношение 10 — 100:1, то есть для плода и новорожденного ребенка характерна Th2-поляризация иммунного ответа, что обуславливает значительную частоту аллергических реакций даже на микробные антигены. У новорожденных снижена продукция таких цитокинов как ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15. В тоже время Th2-поляризация чрезвычайно важна для физиологического течения беременности [9, 10].

Доминирование в конце внутриутробной жизни выработки Th2 носит адаптивный характер и направлено на защиту плаценты от потенциальной цитотоксичности Th1-зависимых, то есть клеточных реакций иммунитета. Это доминирование персистирует еще в течение какого-то времени после рождения. В течение этого времени ребенок, с одной стороны, предрасположен к развитию атопии, отмечается феномен «открытого окна» для внешней сенсибилизации и манифестации атопических заболеваний (атопический дерматит, бронхиальная астма). С другой стороны, благодаря некоторым вирусным инфекциям со стимуляцией Th1, происходит переключение доминирующего Th2-пути ответа на Th1-ответ, типичный для противоинойфекционного иммунитета у взрослых [10, 11].

Существует гипотеза (в определенной степени достаточно спорная), что инфекции, перенесенные детьми в возрасте от 10 месяцев до 3 лет жизни, являются эффективным профилактическим мероприятием развития аллергических заболеваний у детей. Данная концепция получила название «гигиенической», так как основанием для нее послужили проспективные наблюдения за детьми, проживающими в разных гигиенических условиях.

В-лимфоциты новорожденных имеют, как правило, незрелый фенотип с повышенной экспрессией CD38 и CD10 и снижением экспрессии CD20 и CD21. С этой незрелостью связаны особенности гуморального иммунитета у новорожденных. Имеющиеся у новорожденного антитела в основном получены от матери пренатально. Через плаценту проникают все субклассы иммуноглобулина IgG, в особенности IgG1 и IgG3, благодаря большей аффинности к ним Fc-рецепторов трофобласта, начиная с 12-й недели беременности. Слабее всего из четырех субклассов IgG проникает IgG2. Трансплацентарно поступающий плоду IgG матери выполняет ряд функций, и прежде всего, обеспечение специфического пассивного иммунитета. В то же время с трансплацентарным переходом IgG в патологических условиях связывают развитие таких заболеваний новорожденных как аллоиммунные,



# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

или изоиммунные цитопении (нейтропении, тромбоцитопении) у детей от матерей, страдающих аутоиммунными цитопениями; гемолитической болезни новорожденных при ABO-, резус-несовместимости или несовместимости эритроцитов по редким факторам; неонатальной красной волчанки обычно при переходе аутоантител к Ro-антигенам клеточных ядер от матерей, страдающих системной красной волчанкой; врожденного тиреотоксикоза у детей от матерей с аутоиммунным диффузным токсическим зобом вследствие проникновения через плаценту тиреоид-стимулирующих антител. В то же время, отсутствие свободного транспорта IgM от матери (к данному классу принадлежат естественные материнские антитела, в том числе групповые изогемагглюлины) предотвращает гемолитическую болезнь новорожденных по системе ABO в случае гетероспецифической (разные группы крови матери и ребенка) беременности [1, 2, 8].

Интересно, что при атопическом дерматите у грудных детей иногда обнаруживаются антитела к антигенам, с которыми ребенок ранее не сталкивался. По всей вероятности, синтез таких антител (класса IgE) индуцируется у плода антигенами пищи матери. В ряде случаев такие антигены обнаруживали в амниотической жидкости.

В течение первых месяцев жизни происходит распад и удаление IgG, переданных трансплацентарно от матери. Период «полужизни» IgG составляет 21 день. Высокая концентрация IgG в первые месяцы жизни обуславливает защиту организма от грамположительных бактерий и вирусов. Поскольку в крови недоношенных детей к моменту рождения содержится мало IgG, опсонизирующая активность их крови снижена по отношению ко всем микроорганизмам. Этим объясняется, в частности, высокая частота сепсиса у недоношенных детей, увеличивающаяся обратно пропорционально гестационному возрасту и массе тела при рождении. Материнский IgG, прошедший через плацентарный барьер, полностью исчезает из организма ребёнка к шестому месяцу жизни. Результатом этого является «физиологический провал» в уровне IgG, наблюдаемый между 3 и 6 месяцами жизни ребёнка, что обуславливает повышенную чувствительность детей данного возраста к инфекциям.

По мере синтеза собственных IgG уровень данного иммуноглобулина начинает медленно увеличиваться. Однако у ряда детей эта физиологическая гипогаммаглобулинемия сохраняется после 6-месячного возраста. В этих случаях говорят о преходящей (транзиторной) младенческой гипогаммаглобулинемии грудных детей. Количество Т- и В-лимфоцитов, а также функция Т-лимфоцитов и специфическое антителообразование нормальны.

Данное состояние, являющееся пограничным между нормой и патологией и расцениваемое еще как поздний иммунологический старт, может сопровождаться повышенным риском инфекций (среднего отита, синуситов, бронхитов). Критерии диагностики данного состояния полностью не стандартизированы. Считается, что о транзиторной гипогаммаглобулинемии свидетельствует снижение концентрации одного или более изотипов им-



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, 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

муноглобулина более, чем на два стандартных отклонения от возрастной нормы. Во всех случаях транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемии с возрастом происходит нормализация уровней иммуноглобулинов, что отличает данное состояние от первичных иммунодефицитов.

К концу первого года жизни в норме уровень IgG составляет примерно 60% от показателей взрослых, к концу 2-го года — 80%, а к 7–8 годам он достигает средних значений взрослых. Концентрации субклассов IgG1 и IgG3 также достигают уровня взрослых к 8 годам. В отличие от них субклассы IgG2 и IgG4 синтезируются медленнее и достигают «взрослых» величин лишь к 10–12 годам. С медленным ростом количества субклассов IgG2 и IgG4 связывают повышенную чувствительность детей первых двух лет жизни к инфекциям, вызванным гемофильной палочкой, менингококком и пневмококком, так как именно эти субклассы антител синтезируются в ответ на полисахаридные антигены перечисленных микроорганизмов. Так, по некоторым данным, у 30% детей второго года жизни отсутствует гуморальный иммунитет к гемофильной палочке.

На первом году жизни на большинство инфекционных антигенов развивается первичный иммунный ответ с преимущественным синтезом антител класса IgM, не оставляя иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа наступает также и при вакцинации. Вторичный иммунный ответ с формированием IgG-антител и клеток иммунологической памяти развивается лишь после 2–3-й вакцинации. Преобладание первичного иммунного ответа над вторичным у детей грудного возраста, таким образом, определяет необходимость ревакцинаций на первом году жизни (вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гепатита В).

В сыворотке пуповинной крови IgA практически отсутствует. Впервые его удается определить около 13-го дня после рождения. Далее уровень данного иммуноглобулина повышается медленно, достигая к 1 году лишь 20% от взрослых нормативов, а к концу 2-го года — 40%. Концентрация IgA достигает «взрослого» уровня к 10–12-му году. Секреторный sIgA полностью отсутствует у новорожденных, впервые появляясь в секретах на 2-м месяце жизни и достигая значений взрослых к 6–7-летнему возрасту. Данный факт позволяет говорить об относительной недостаточности системы местного иммунитета у детей первых лет жизни, чем определяется повышенная чувствительность их к респираторным и кишечным инфекциям, а также к проникающим через слизистую оболочку кишечника аллергенам.

Уровень IgE, как правило, изменяется параллельно содержанию IgA. Нарастание концентрации IgE в большой степени коррелирует с началом проявлений аллергических и, гораздо реже, других заболеваний (гельминтозы, паразитозы).

Наряду со сниженными показателями общего уровня иммуноглобулинов разных классов, крайним выражением которого является транзиторная младенческая гипо-

гаммаглобулинемия, у ряда детей отмечается дефицит специфического антителообразования. При кишечных инфекциях (сальмонеллез, эшерихиоз, дизентерия) антитела к их возбудителям у детей в возрасте от 6 до 12 месяцев определяются лишь у 1/3 больных, а у детей на втором году жизни — почти у 60%. Аналогичным образом, при заболевании острыми респираторными инфекциями (аденовирусная, парагрипп) сероконверсия у детей первого года жизни обнаруживается лишь у 1/3 переболевших ими, а на втором году жизни — уже у 60%. Данная особенность определяет особенности течения указанных инфекций у детей грудного и раннего возраста (большая тяжесть), а также вероятность ложноотрицательных результатов серологической диагностики.

Таким образом, иммунная система новорожденного и ребенка первых лет жизни имеет целый ряд особенностей, многие из которых определяются не только ее незрелостью в онтогенезе, но и тем, что она носит следы пренатального периода развития, когда активация факторов иммунокомпетентной системы плода физиологически невыгодна и подавляется иммунной системой матери. Отдельные звенья защитных механизмов иммунитета, а также реакция на антигенную стимуляцию в различные периоды детства имеют существенные отличия от взрослого организма [5–7].

Как уже отмечалось, в процессе развития иммунной системы ребенка выделяют «критические» периоды, т.е. периоды максимального риска развития инфекционных заболеваний, связанных с недостаточностью функций иммунной системы. Первый критический период приходится на возраст до 28 дней жизни и характеризуется пассивным характером, который преимущественно обеспечивается материнскими АТ. В то же время собственная иммунная система находится в состоянии супрессии. Система фагоцитоза не развита. Новорожденный проявляет слабую резистентность к условно-патогенной, гноеродной, грамотрицательной флоре. Характерна склонность к генерализации микробно-воспалительных процессов, к септическим состояниям. Очень высока чувствительность ребенка к вирусным инфекциям, против которых он не защищен материнскими антителами. Примерно на 5-е сутки жизни осуществляется первый перекрест в формуле белой крови и устанавливается абсолютное и относительное преобладание лимфоцитов [6].

Во второй половине 1-го года жизни происходит утрата пассивного иммунитета, полученного от матери. Способность к формированию собственного активного иммунитета у ребенка развивается постепенно, и на большинство антигенов в этот период появляется первичный иммунный ответ с синтезом антител класса IgM (или IgE), не оставляющий иммунологической памяти. Недостаточность местной защиты слизистых оболочек связана с дефицитом секреторного IgA. В связи с этим чувствительность ребенка к инфекции, прежде всего респираторной, в данный период очень высока. На 2-м году жизни происходит значительное расширение контактов ребенка с окружающим миром и возбудителями инфекций. Иммунный

ответ ребенка на инфекционные антигены остается неполноценным: сохраняется первичный характер иммунного ответа (в основном синтез IgM-антител), что связано с физиологической недостаточностью синтеза IgG. Функциональная активность Т-хелперов в крови нарастает, но сохраняется их дефицит, что проявляется слабостью клеточного звена иммунитета. Недостаток Т-хелперов обуславливает также неадекватную дифференцировку В-лимфоцитов. Местная защита слизистых оболочек все еще остается несовершенной из-за низкого уровня секреторного IgA.

Второй критический период в возрасте ребенка 4–6 месяцев обусловлен разрушением материнских антител. Первичный иммунный ответ на проникновение инфекции развивается за счет синтеза иммуноглобулинов класса М и не оставляет иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа наступает также при вакцинации против инфекционных заболеваний, и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ с продукцией антител класса IgG. Недостаточность системы местного иммунитета проявляется повторными ОРВИ, кишечными инфекциями и дисбактериозом, кожными заболеваниями. Дети отличаются очень высокой чувствительностью к респираторно-синцитиальному вирусу, ротавирусу, вирусам парагриппа, аденовирусам (высокая подверженность воспалительным процессам органов дыхания, кишечным инфекциям). Дебютируют многие наследственные болезни, включая первичные иммунодефициты. Резко нарастает частота пищевой аллергии, маскируя у детей atopические проявления.

Третий критический период наступает приблизительно в возрасте 2-х лет. Значительно расширяются контакты ребенка с внешним миром (свобода передвижения, социализация). Сохраняется первичный иммунный ответ (синтез IgM) на многие антигены. Вместе с тем, начинается переключение иммунных реакций на образование антител класса IgG. Система местного иммунитета по сравнению со взрослыми остается относительно незрелой. Поэтому дети остаются чувствительными к вирусным и микробным инфекциям. В этот период впервые проявляются многие первичные иммунодефициты, аутоиммунные и иммунокомплексные болезни (гломерулонефрит, васкулиты и др.). Дети склонны к повторным вирусным и микробно-воспалительным заболеваниям органов дыхания, ЛОР-органов. На фоне пищевой аллергии дебютирует «аллергический марш» (аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма). По иммунобиологическим характеристикам значительная часть детей второго года жизни еще не готова к условиям пребывания в детском коллективе.

Четвертый критический период (4–6 лет) отличается тем, что средняя концентрация IgG и IgM в крови соответствует уровню взрослых, однако уровень IgA в крови еще не достигает окончательных значений. Содержание IgE в плазме крови отличается максимальным уровнем в сравнении с другими возрастными периодами, что отчасти обусловлено довольно частыми в это период паразитарными инфекциями — лямблиозом, гельминтозами. При

этом уровень сывороточного IgA остается ниже нормы. Это нередко рассматривается как фактор риска формирования многих хронических заболеваний полигенной природы.

Пятый критический период происходит на фоне бурной гормональной перестройки (приходится на 12–13 лет у девочек и 14–15 лет — у мальчиков). На фоне повышения секреции половых стероидов уменьшается объем лимфоидных органов. Секреция половых гормонов в определенной степени ведет к подавлению клеточного звена иммунитета. Нарастает воздействие экзогенных факторов (курение, ксенобиотики и др.) на иммунную систему. Повышается чувствительность к микобактериям. После некоторого спада отмечается подъем частоты хронических воспалительных, а также аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний [6].

Таким образом, возрастные особенности становления иммунной системы безусловно являются предрасполагающими факторами частых инфекционных заболеваний у детей. Кроме того, инфекции могут носить тяжелый и затяжной характер, способствовать развитию хронических заболеваний. В то же время достаточно много внешних причин и факторов риска снижения иммунитета. Транзиторное снижение иммунитета вызывают недостаточное по белку и энергии питание, дефицит потребления микронутриентов, особенно витаминов А, С, Е, Д, β-каротина, эссенциальных микроэлементов (цинк, железо, селен, йод), полиненасыщенных жирных кислот, наличие хронических болезней органов пищеварения, инфекционных болезней в анамнезе, прием антибиотиков, воздействие экопатологических факторов, нарушение состава кишечной микрофлоры. Известно, что недостаточное потребление белка и энергии снижает синтез антител. Дефицит в рационе полиненасыщенных жирных кислот, витаминов А, С, β-каротина, цинка сопровождается нарушениями во всех звеньях иммунного ответа. Недостаток йода снижает активность фагоцитарного звена, компонентов антиоксидантной защиты (витамины А, Е, цинк, селен, др.), неблагоприятно влияет на функциональную активность и жизнедеятельность иммунокомпетентных клеток. Многие острые и хронические болезни негативно влияют на иммунитет, что существенно снижает резистентность ребенка к инфекции и другим повреждающим факторам [8, 12].

Неоправданное назначение антибиотиков тоже является причиной снижения собственного иммунитета, в том числе нарушается синтез интерферонов.

В настоящее время убедительно доказано, что в ряде случаев с целью повышения эффективности лечения, предупреждения тяжелых осложнений и снижения риска неблагоприятного исхода болезни необходимо назначать препараты, повышающие функциональную активность органов и тканей иммунной системы. Приоритетное место среди них должны занимать лекарственные средства эндогенного происхождения, обладающие максимальной иммунозаместительной и/или иммуномодулирующей



щей активностью и безопасностью. Однако приоритет, безусловно, принадлежит профилактике заболеваний.

Наилучшей системой профилактики инфекций является формирование собственного адекватного иммунного ответа. Способствуют этому здоровый образ жизни, полноценное питание, разнообразные программы закаливания. Огромное значение для развития здорового ребенка имеет грудное вскармливание. Для поддержания возрастного созревания иммунной системы и полноценного ее функционирования в последующие годы необходимо ежедневно получать с пищей иммунонутриенты (микроэлементы и витамины) и осуществлять мероприятия по сохранению и восстановлению нормальной микрофлоры кишечника [12].

Однако, весь наш цивилизованный образ жизни, в том числе неоправданное лечение с помощью многочисленных антибиотиков, негативно влияет на тонкое равновесие системы иммунитета, снижают собственные защитные силы организма. В этом случае полноценной защиты от вирусных инфекций можно достичь, используя препараты интерферона.

Препараты интерферона в настоящее время занимают достойное место в арсенале практической медицины. И это неудивительно. Интерфероны как факторы защиты и медиаторы иммунитета обладают самым широким спектром лечебного и профилактического действия. Важно, что интерфероны — естественные факторы защиты, то есть вырабатываются самим организмом человека при его контакте с инфекциями различной природы (вирусами, бактериями, грибами и др.). Следовательно, применение препаратов интерферонов, во-первых, чрезвычайно физиологично для человека и крайне редко может вызвать побочные эффекты, во-вторых, в силу своих биологических особенностей воздействия на возбудителей инфекций, интерфероны являются универсальным фактором защиты и высоко эффективны при инфекционных заболеваниях различной этиологии [4, 5, 10].

Известно 3 типа интерферонов, однако наиболее применяемый в клинике интерферон-альфа ( $\alpha$ ИФН), который относится к семейству регуляторных цитокинов и активирует фагоцитоз, усиливает продукцию защитных антител и подавляет репликацию (размножение) вирусов.

В настоящее время установлено, что кроме противовирусного и противомикробного эффектов, интерфероны обладают выраженной иммуномодулирующей и радиопротективной активностью, то есть значительно повышают собственные защитные силы организма в отношении инфекций, а также предотвращают вредное воздействие радиации на человека [4].

Очевидно, что в практическом здравоохранении препараты интерферона нашли широкое применение как для профилактики, так и для лечения инфекционных заболеваний. Сначала это были препараты лейкоцитарного интерферона, получаемого из донорской крови. Впоследствии развитие биотехнологии позволило создать рекомбинантные (генноинженерные) препараты челове-

ческих интерферонов, во многом превосходящие препараты первого поколения.

Опыт многолетнего применения при ОРВИ современных препаратов, содержащих рекомбинантные интерфероны, свидетельствует об их высоком терапевтическом и профилактическом эффекте. Клинические исследования показали, что включение в комплекс лечебных мероприятий при гриппе, РС-вирусной инфекции и других ОРВИ у детей и взрослых рекомбинантного  $\alpha 2b$ -интерферона ВИФЕРОН® (в свечах, мази и геле) способствовало в случаях раннего назначения более быстрой нормализации температуры тела, ускоренному купированию токсикоза, укорочению сроков выраженных респираторных симптомов и уменьшению числа осложнений. Отмечен также терапевтический эффект этих препаратов при ОРВИ у детей, протекавших с синдромом крупы или бронхообструктивным синдромом (в том числе и у детей с бронхиальной астмой [7—9, 10, 13].

Установлено, что у лиц, генетически предрасположенных к аллергии, в том числе у детей с бронхиальной астмой, отмечается снижение противовирусной и противомикробной защиты, степень которой во многом зависит от наличия дисрегуляторных нарушений в системе интерферона, что во многом определяет тяжесть течения и прогноз заболевания. С целью профилактики и лечения ОРВИ эти пациенты нуждаются в назначении адекватной иммунокорригирующей терапии.

В результате проведенных научных исследований и многолетних клинических наблюдений доказана высокая эффективность и безопасность препаратов интерферона и при многих других инфекционных заболеваниях. В основе этого лежит универсальный механизм противoinфекционного действия системы интерферона. Получены хорошие результаты при использовании рекомбинантного  $\alpha 2b$ -интерферона ВИФЕРОН® для лечения рецидивирующего герпеса, хламидийной инфекции, пневмоцистной пневмонии, вирусных и бактериальных диарей, гломерулонефритов, ассоциированных с персистирующими вирусными инфекциями. Имеется большое число сообщений об успешном применении препаратов интерферона при острых и хронических вирусных гепатитах, в том числе у детей.

Таким образом, возрастные физиологические особенности иммунитета у детей первых лет жизни обуславливают существенное повышение их чувствительности как к инфекционным факторам среды, так и к экспозиции аллергенов. Это определяет многие требования к уходу за детьми и профилактике инфекционных заболеваний. На современном этапе медицинская практика должна решать задачу одновременного повышения эффективности этиотропной терапии инфекций, снижения побочных и нежелательных реакций, увеличения функциональной активности собственной иммунной системы и темпов восстановления иммунологических нарушений, с использованием методов и препаратов, эффективность которых базируется на позициях доказательной медицины.

## Литература:

1. Гришина Т.И. Иммунологические нарушения, способствующие возникновению оппортунистических инфекций / Т.И. Гришина, Л.Г. Кузьменко // Методические рекомендации — 2010. — 23 с.
2. Bellanti J.A. Immunology IV: Clinical Application in Health and Disease. — Washington, 2012. — p.1063.
3. Janeway Ch.A. et al. Immunobiology (6th ed.). — Garland Science Publishing, New York — London, 2005 — p. 823.
4. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 239 с.
5. Малиновская В.В. Онтогенез системы интерферона и принципы применения интерферона в практической педиатрической практике // В сб. «Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов. — 1990. — С. 70—71.
6. Ахvatkina Н.Б. Особенности иммунитета детского возраста. / Н.Б. Ахvatkina, А.А. Махалова // Методические рекомендации. Казань, 2012.
7. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии / Г.А. Самсыгина, Г.С. Коваль // Лечащий врач. — 2009. — № 1.
8. Ярцев М.Н. Клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии / М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко. // Consilium medicum, приложение педиатрия. — 2006. — №1 — С. 9—15.
9. Особенности врожденного иммунитета у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом / О.В.Зайцева, Э.Э. Локшина, О.В. Громадина, Е.В. Дмитриева и др. // Российский Аллергологический Журнал. — 2013, №1. — С. 78—85.
10. Зайцева О.В. Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии / О.В. Зайцева, О.А. Муртазаева // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т.10, №6. — С.148—156.
11. Kenyon N. Enhanced cytokine generation by peripheral blood mononuclear cells in allergic and asthma subjects / N. Kenyon, E. Kelly, N. Jarjour // Allergy Asthma Immunology. — 2000. — V.85(2). — P.115—20.
12. Чувиров Г.Н. Неспецифическая профилактика респираторных инфекций // Медицинский вестник. — 2008. — С.8.
13. Намазова Л.С. Современные возможности иммунотерапии часто болеющих детей с аллергией / Л.С. Намазова, В.В. Ботвиньева, Н.И. Вознесенская // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, №1. — С. 27—32.
2. Bellanti J.A. Immunology IV: Clinical Application in Health and Disease. — Washington, 2012. — p.1063.
3. Janeway Ch.A. et al. Immunobiology (6th ed.). — Garland Science Publishing, New York — London, 2005 — p. 823.
4. Ershov F.I. Sistema interferona v norme i pri patologii. [Interferon system in health and disease] —M.: Meditsina, 1996. — c.239 (In Russ).
5. Malinovskaya V.V. Ontogenez sistemy interferona i printsipy primeneniya interferona v prakticheskoy pediatricheskoy praktike. [Ontogenesis of interferon system and interferon application principles in pediatric practice] // Sb. «Sovremennyye aspekty primeneniya interferonov i drugih immunnomodulyatorov. [Modern aspects of using interferons and other immunomodulators] —1990. — s. 70—71 (In Russ).
6. Ahvatkina N.B. Osobennosti immuniteta detskogo vozrasta. / N.B. Ahvatkina, A.A. Mahalova // [Features of children's immunity] Metodicheskie rekomendatsii. UDK 616-053.2-097(075.8) Kazan — 2012 (In Russ).
7. Samsyigina G.A. Chasto boleyushchie deti: problemy diagnostiki, patogeneza i terapii. [Children with frequent acute respiratory infections: problems of pathogenesis, diagnosis and therapy] / G.A. Samsyigina, G.S. Koval // Lechaschiy vrach. — 2009. — №1 (In Russ).
8. Yartsev M.N. Kliniko-laboratornaya otsenka immuniteta u detey i podhody k immunnomoduliruyushey terapii. / M.N. Yartsev, K.P. Yakovleva, M.V. Plahienko. [Clinical and laboratory evaluation of immunity in children and approaches to immune modulation therapy] // Consilium medicum, prilozhenie pediatriya. — 2006. — №1 — s. 9—15 (In Russ).
9. Zaytseva O.V. Osobennosti vrozhdennogo immuniteta u detey s residiviruyushim bronhoobstruktivnym sindromom. [Peculiarities of innate immunity in children with recurrent wheezing] / O.V.Zaytseva, E.E. Lokshina, O.V. Gromadina, E.V. Dmitrieva i dr. // Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal, — 2013 —№1 — s.78—85 (In Russ).
10. Zaytseva O.V., Bronhialnaya astma u detey: sovremennyye aspekty terapii. [Pediatric bronchial asthma: modern treatment aspects] / O.V. Zaytseva, O.A. Murtazaeva // Voprosy sovremennoy pediatrii — 2011. — T.10, №6 — c. 148—156 (In Russ).
11. Kenyon N. Enhanced cytokine generation by peripheral blood mononuclear cells in allergic and asthma subjects. / N. Kenyon, E. Kelly, N. Jarjour // Allergy Asthma Immunology — 2000. — V.85(2) — p.115—20.
12. Chuvirov G.N. Nespetsificheskaya profilaktika respiratornykh infektsiy [Nonspecific prevention of respiratory infections] // Meditsinskiy vestnik — 2008 — s.8 (In Russ).
13. Namazova L.S. Sovremennyye vozmozhnosti immunoterapii chasto boleyushchih detey s allergiei. [The potential of immunotherapy for sickly children with allergies ] / L.S. Namazova, V.V.Botvineva, N.I. Voznesenskaya // Pediatricheskaya farmakologiya — 2007. — T. 4. №1 — c. 27—32 (In Russ).

## References:

1. Grishina T.I. Immunologicheskie narusheniya, sposobstvuyushchie vzniknoveniyu opporturnisticheskikh infektsiy. [Immunological disorders, promoting the rise of opportunistic infections] / T.I. Grishina, L.G. Kuzmenko // Metodicheskie rekomendatsii — 2010. — s.23 (In Russ).

# Ранний врожденный сифилис: клиничко-лабораторные особенности в неонатальном периоде

Н. В. МАТЫСКИНА, Т. Е. ТАРАНУШЕНКО, В. И. ПРОХОРЕНКОВ

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ

Сифилис по-прежнему остается одной из социально-значимых инфекций. Наибольшая заболеваемость регистрируется среди женщин в возрасте 18—29 лет. Доля беременных женщин в общей структуре больных сифилисом составляет 8—12%. На этом