

Иммункорректирующие препараты в профилактике заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей

О.А.Башкина, Е.В.Красилова, А.В.Бойко

Астраханская государственная медицинская академия

Лечение детей, часто болеющих респираторными заболеваниями, должно предусматривать сочетание универсально-го антиинфекционного и иммунокорректирующего действия. Оценены возможности использования в педиатрической практике рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ-2) в виде монотерапии или в сочетании с другими иммунокорректирующими препаратами (рекомбинантным интерфероном α_2 , комплексным иммуноглобулиновым препаратом – КИП) с целью оптимизации реабилитации у 111 часто болеющих респираторными заболеваниями детей. Использование ИЛ-2, особенно, в виде ингаляций в сочетании с КИП, в комплексной терапии больных рецидивирующими заболеваниями органов дыхания способствует значительному снижению числа рецидивов заболевания, уменьшению степени тяжести и продолжительности обострений, санации дыхательных путей и оказывает иммунокорректирующий эффект, что в целом улучшает состояние здоровья детей и создает неблагоприятные условия для персистенции возбудителей инфекций дыхательных путей у часто и длительно болеющих детей.

Ключевые слова: дети, часто болеющие респираторными заболеваниями, лечение, иммунокоррекция

Immunity correcting preparations in prophylaxis of respiratory diseases in frequently ailing children

O.A.Bashkina, E.V.Krasilova, A.V.Boyko

Astrakhan State Medical Academy

Treatment of children who frequently have respiratory diseases should combine the universal anti-infectious and immunity correcting action. The authors evaluate the possibilities of using the recombinant interleukine-2 (IL-2) in the pediatric practice as a monotherapy or in combination with other immunity correcting drugs (recombinant interferon α_2 , complex immunoglobulin preparation – CIP) to optimize rehabilitation in 111 children who frequently have respiratory diseases. Application of IL-2, especially as inhalation in combination with CIP, in a complex therapy of patients with recurrent airways diseases contributes to a considerable decrease of relapses, less severity and duration of exacerbations, sanation of the respiratory tract, and yields an immunity correcting effect, which improves the general state of health of children and creates unfavorable conditions for persistence of the causative agents of respiratory diseases in children who fall ill frequently and for long.

Key words: children who frequently have respiratory diseases, treatment, immunity correction

Проблема часто болеющих детей в педиатрической практике остается актуальной, несмотря на колоссальные усилия педиатров и специалистов узкого профиля. Так называемые «простудные» заболевания, представляющие собой острые и рецидивирующие инфекционные процессы в верхних и нижних дыхательных путях, ЛОР-органах, по-прежнему формируют основной перечень инфекционной патологии в детском возрасте [1–4]. По данным разных авторов, часто болеющие респираторными заболеваниями дети составляют от 30 до 60–65% детской популяции, что, безус-

ловно, не только приводит к значительному ухудшению состояния здоровья детей, но и имеет существенную фармако-экономическую значимость [2–5]. В условиях «скудного» государственного финансирования органов здравоохранения лечение ребенка, болеющего от 6 до 12–15 раз в году, более чем сказывается на бюджете семьи, порождая череду психологических и социальных проблем. Отсюда понятен многосторонний интерес не только исследователей, но и всего общества в целом к решению проблемы длительно и часто болеющих детей.

Установлено, что повторные инфекции могут вызываться бактериями *Haemophilus influenzae* (наиболее часто тип b), *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, вирусами (преимущественно респираторно-синтициальным, вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусами), возбудителями семейства *Chlamidia* и *Mycoplasma* и др. [1–5, 8]. Помимо острых форм, вызываемых данными возбудителями, в генезе рецидивирующих

Для корреспонденции:

Башкина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии Астраханской государственной медицинской академии
Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121
Телефон: (8512) 25-3747
E-mail: sps@astranet.ru

Статья поступила 10.06.2003 г., принята к печати 21.12.2003 г.

респираторных заболеваний существенное значение имеют хронические инфекции (персистирующие и/или латентные) и бактерионосительство, наиболее свойственные атипичным патогенам (хламидиям, микоплазмам) и возбудителям рода *Staphylococcus* [9].

Однако достигнутые успехи в уточнении этиологии респираторных заболеваний и расширение спектра используемых антибактериальных и противовирусных препаратов не привели к значимому снижению респираторной заболеваемости в детской популяции, что повлекло за собой необходимость дальнейшего рассмотрения других этиопатогенетических факторов. В настоящее время среди факторов, способствующих возникновению частых респираторных заболеваний, выделяют анатомо-физиологические особенности респираторного тракта, неблагоприятное ante- и постнатальное развитие ребенка, социальные условия жизни, особенности развития и функционирования иммунной системы [1–4, 6, 7]. Наличие и тем более сочетание этих факторов способствуют возникновению повторных респираторных инфекций.

В последние годы все большее значение в возникновении рецидивирующих заболеваний органов дыхания у часто болеющих детей отводится состоянию иммунной системы, поскольку исследование клеточных и гуморальных параметров иммунитета у этих больных в большинстве случаев выявляет значительные отклонения от нормальных значений. Характер иммунных сдвигов оказывается в определенной степени однотипным: снижение содержания Т-клеток, активных Т-лимфоцитов (с высоким уровнем метаболизма), Т-хелперов, уменьшение функциональной активности естественных киллеров, уменьшение концентрации секреторного IgA, низкая активность лизоцима в носовом секрете, снижение способности лейкоцитов продуцировать интерферон [1–5, 8]. Остальные параметры иммунного статуса изменяются не столь закономерно, находясь в зависимости от особенностей клинического статуса больных детей.

Иммунная недостаточность может способствовать длительной персистенции инфекционных агентов в клетках организма [8, 9]. Данная особенность свойственна как внутриклеточным (вирусам, хламидиям, микоплазмам), так и внеклеточным патогенам (бактериям). Важная роль в персистирующем инфекционном процессе отводится изменениям биологических свойств самих возбудителей, направленным на инактивацию ряда эффекторов противоинфекционной защиты организма (лизоцима, комплемента, бактерицидного компонента интерферона). Взаимобусловленные иммунологическая дефектность и персистенция инфекционных патогенов у часто болеющих детей интерполируются на возрастные особенности системного и местного иммунитета растущего детского организма, особенно в критические периоды развития иммунной системы [2, 6–9]. Это еще более усиливает тенденции к прогрессированию оппортунистических инфекций.

Разработка эффективных мер профилактики и лечения рецидивирующих респираторных заболеваний представляется трудной проблемой из-за их полиэтиологичности и специфичности иммунитета и восприимчивости к инфекции у детей, особенно дошкольного возраста. Поэтому лечение детей, часто болеющих респираторными заболеваниями,

должно предусматривать сочетание препаратов антиинфекционного и иммунокорректирующего действия.

Среди известных иммунокорректирующих средств наиболее перспективными в этом плане представляются цитокины и их синтетические аналоги (интерфероны, интерлейкины – ИЛ и др.), не только оказывающие прямое и опосредованное воздействие на иммунитет, но и обладающие универсальной противоинфекционной активностью. Цитокины, или эндогенные стимуляторы, являются основными медиаторами защитных реакций организма [11–13]. Регуляция иммунных реакций осуществляется на всех этапах: от размножения и дифференцировки предшественников иммунокомпетентных клеток до представления антигена и дифференцировки макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в активные формы. Практически все клетки, отвечая на специфическую цитокиновую стимуляцию и включаясь в процесс, сами вырабатывают один и более цитокинов, продолжая реакции иммунного ответа [12].

В настоящее время накоплен большой опыт использования рекомбинантного ИЛ-2 для лечения различных инфекционных заболеваний [10, 11, 14]. Разнообразные формы иммунной недостаточности, предшествующие инфекционному процессу или являющиеся его следствием, рассматриваются как состояния, при которых прямое или опосредованное действие ИЛ-2 является весьма эффективным.

Биологические эффекты ИЛ-2 опосредуются его связыванием со специфическими рецепторами, представленными на различных клеточных мишенях. ИЛ-2 направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных, эпидермальных клеток Лангерганса. Расширение спектрализирующего действия эффекторных клеток обуславливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток. Кроме того, важна способность ИЛ-2 в качестве регуляторного цитокина восстанавливать нарушенные взаимоотношения между субпопуляциями иммунокомпетентных клеток, в частности, между Th₁ и Th₂-лимфоцитами, что в итоге регулирует баланс противо- и провоспалительных цитокинов [13, 14]. Результатом может быть оптимизация всей системы иммунореактивности, отвечающей на инфекционный патоген, и ограничение таких нежелательных проявлений персистирующего инфекционного процесса, как гипер- и аутоиммунитет.

До настоящего времени в клинической практике ИЛ-2 использовался только в виде внутривенных или подкожных инъекций. В предложенном нами способе санации респираторного тракта часто болеющих детей ИЛ-2 (рекомбинантный ИЛ-2) впервые опробован в виде ингаляционного пути введения, а также в сочетании с другими иммунокорректирующими препаратами (генно-инженерный α_2 -интерферон, комплексный иммуноглобулиновый препарат). Комплексный иммуноглобулиновый препарат для энтерального применения содержит иммуноглобулины классов G, M, A, полученные из плазмы крови человека, протестированной на отсутствие антител к ВИЧ и вирусам гепатитов В и С, и имеет по сравнению с препаратами нормальных иммуноглобулинов человека повышенные (до 15–25%) концентрации IgM и IgA. Человеческий рекомбинантный α_2 -интерферон синтезируют

Таблица 1. Клиническая эффективность ингаляционного введения ИЛ-2 у часто болеющих детей

Способ введения ИЛ-2	снижение частоты респираторного заболевания		снижение продолжительности респираторного заболевания		Клинический эффект снижение степени тяжести респираторного заболевания		элиминация бактерий		элиминация хламидий/микоплазм	
	абс.*	%	абс.*	%	абс.*	%	абс.**	%	абс.**	%
Ингаляции (n = 44)	21 (33)	63,6	17 (33)	51,5	18 (33)	54,5	4 (10)	40	3 (6)	50
Ингаляции + реаферон (n = 16)	10 (12)	63,3	6 (12)	50	9 (12)	75	4 (11)	36,6	2 (3)	66,6
Ингаляции + КИП (n = 41)	27 (35)	77,1	23 (35)	65,7	34 (35) #	97,1	8 (8)	100	9 (9)	100
Инфузии (n = 10)	7 (8)	87,5	8 (8)	100	5 (8)	62,5	4 (4)	100	4 (6)	66,6

В скобках – число наблюдавшихся в катamnезе (одна звездочка) и число бактерионосителей (две звездочки); # – различия достоверны по сравнению со 2-й подгруппой.

зрелых Т-лимфоцитов с нарушением соотношения основных иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов почти у половины больных; дисиммуноглобулинемию; нарушение синтеза лизоцима и активности интерферона крови и секрета полости рта (табл. 4). Это явилось клиническим и лабораторным обоснованием назначенной иммунокорректирующей терапии.

При оценке клинической эффективности проведенной терапии с использованием иммуномодулирующих препаратов учитывались кратность повторных респираторных заболеваний, их продолжительность, степень тяжести, потребность в антибактериальной терапии для купирования рецидивов, нормализация лабораторных показателей, включая иммунологические, элиминация бактериальных и/или внутриклеточных патогенов со слизистых дыхательных путей.

Большинство детей наблюдались в катamnезе от 2 до 3 лет 1 раз в квартал. Однако некоторые больные не обращались для повторной госпитализации. При оценке катamnестических данных такие случаи отнесены в графу «эффект неизвестен», хотя в момент наблюдения у всех детей отмечалась положительная клиническая динамика.

Эффект от проводимой терапии оценивался следующим образом:

- «неудовлетворительный» – при сохранении кратности повторных респираторных заболеваний, степени тяжести, продолжительности, отсутствии лабораторной, микробиологической и иммунологической динамики;
- «удовлетворительный» – при снижении кратности респираторных заболеваний, уменьшении продолжительности и степени тяжести, при повторном выявлении после очередного обострения микробных агентов и иммунных нарушений;
- «хороший» – при значительном уменьшении частоты, продолжительности, степени тяжести заболеваний, элиминации микроорганизмов, при неполной нормализации иммунологических показателей;
- «отличный» – ребенок не болеет или болеет редко, непродолжительно, без необходимости использования антибактериальных препаратов, отмечена полная элиминация патогенных микроорганизмов, нормализация иммунологических показателей.

В зависимости от способа введения ИЛ-2 и комбинации с другими препаратами основная группа больных была разделена на 4 подгруппы:

1-я – дети, получавшие ИЛ-2 в виде двух внутривенных инфузий, проведенных через день, в дозах 500 000 ЕД (дети до 7 лет), 1 000 000 ЕД (дети старше 7 лет);

2-я – дети, получавшие ИЛ-2 ингаляционно через небу-

лайзер в дозах 125 000 (дети до 7 лет) и 250 000 ЕД (дети старше 7 лет) на ингаляцию, ежедневно 1 раз в сут в течение 5 дней;

3-я – дети, получавшие в виде ингаляций смесь, содержащую ИЛ-2 (125 000 или 250 000 ЕД в зависимости от возраста) и реаферон 100 000–150 000 МЕ на ингаляцию, ежедневно 1 раз в день в течение 5 дней;

4-я – дети, получавшие в виде ингаляций смесь, содержащую ИЛ-2 (125 000 или 250 000 ЕД в зависимости от возраста) и КИП в дозах 25 мг (дети до 7 лет) и 50 мг (дети старше 7 лет), ежедневно 1 раз в день в течение 5 дней.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из табл. 1, наилучшая клинико-микробиологическая динамика отмечалась по большинству параметров при инфузионном введении ИЛ-2 и при ингаляционном введении смеси, содержащей ИЛ-2 и КИП, однако достоверные различия получены лишь по снижению степени тяжести респираторного заболевания во 2-й и 3-й подгруппах. Следует подчеркнуть, что ингаляционный способ введения ИЛ-2 в детской практике у неурgentных больных предпочтителен, так как обеспечивает непосредственное воздействие препаратов на измененные отделы респираторного тракта, а также является наиболее комплаентным.

Использование для ингаляции смеси, содержащей ИЛ-2 и реаферон, дало менее выраженный результат и, кроме того, не показало значительных различий с ингаляционным введением только ИЛ-2.

При использовании ИЛ-2 мы наблюдали некоторые побочные реакции, в основном при ингаляционном пути введения препарата и сочетании его с реафероном, достоверно реже – при сочетании с КИП (табл. 2). Чаще всего на 2-й или 3-й день ингаляций отмечались небольшие катаральные яв-

Таблица 2. Частота побочных реакций при ингаляционном пути введения ИЛ-2

Побочная реакция	Содержание ингаляции		
	ИЛ-2 (n = 44)	ИЛ-2 + реаферон (n = 16)	ИЛ-2 + КИП (n = 41)
Гипертермия	1	0	1
Гиперемия зева	1	0	0
Явления астенизации	1	1	1
Насморк	10	1	4
Кашель	7	2	2
Кожные реакции	1	0	0
Всего	21 (47,72%)	4 (25%)	8 (19,5%)

$p_{12} > 0,05$; $p_{13} < 0,001$; $p_{23} > 0,05$

Таблица 3. Общая оценка эффективности использования в лечении часто болеющих детей (в катамнезе)

Эффект	Способ введения								Всего	
	инфузии		ингаляций		ингаляции + реаферон		ингаляции + КИП		абс.**	%
	абс.*	%	абс.*	%	абс.*	%	абс.**	%		
Отличный	4	50,0	5	15,2	5	41,7	12	34,3*	26	29,5
Хороший	3	37,5	18	54,5	4	3,3	22	62,8	47	53,4
Удовлетворительный	1	12,5	10	30,3	3	25,0	1	2,9*	15	17,1
Всего с известным ответом	8	100,0	33	100,0	12	100,0	35	100,0	88	100,0

*Различия достоверны по сравнению со 2-й подгруппой.

ления, насморк, сухой кашель. Появление признаков обострения заболевания, вероятнее всего, связано с освобождением клеток дыхательных путей от патогенов, интенсивной гибелью последних, выбросом эндотоксинов и т.д. Все это приводит к более интенсивной стимуляции защитных сил организма и формированию выраженного иммунитета.

Появившаяся вышеуказанная симптоматика купировалась в процессе лечения без использования симптоматических средств. При инфузионном пути введения лишь у одного больного (с отягощенным аллергоанамнезом) отмечалась местная реакция в виде гиперемии, единичных мелкопапулезных элементов.

При наблюдении в катамнезе (табл. 3) у большинства больных, получавших ИЛ-2 тем или иным способом введения, достигнут хороший или отличный результат (82,9% случаев). При этом при инфузионном введении ИЛ-2 и использовании сочетания ИЛ-2 с КИП в ингаляциях хороший и отличный результат наблюдался в 87,5 и 97,1% случаев соответственно, а во 2-й и 3-й подгруппах больных положительный результат хотя и был менее выражен, но все же был убедительным (69,7 и 75%). Отличный эффект регистрировали достоверно чаще, а удовлетворительный – реже в 4-й подгруппе по сравнению со 2-й. Результаты катамнестиче-

ского наблюдения показали, что частота респираторных заболеваний в группе больных, получивших ИЛ-2 тем или иным способом, через 1 год после терапии оказалась статистически достоверно более низкой, чем в контрольной группе больных, получивших только базисную терапию ($1,510 \pm 0,02$ и $4,67 \pm 0,08$ соответственно; $p < 0,001$). Длительность эпизодов респираторных заболеваний после иммунокорректирующей терапии составляла в основной группе $3,8 \pm 0,1$ дня, что имели место достоверные статистические различия с аналогичным показателем как до лечения ($p < 0,001$), так и после лечения в контрольной группе больных ($9,2 \pm 0,1$; $p < 0,001$).

Одним из критериев эффективности лечения служила динамика некоторых показателей системного и местного иммунитета. Наиболее информативными в этом отношении оказались результаты наблюдения и иммунологического обследования детей, получивших курс ингаляций смеси, содержащей ИЛ-2 и КИП (табл. 4). Оказалось, что через 3 мес почти в 3 раза уменьшилось число детей, имеющих признаки Т-клеточного дефицита, при нормализации соотношения основных иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов у каждого второго ребенка, улучшении показателей фагоцитарной активности у 43% больных. Особо обратила на себя внимание динамика некоторых показателей местной неспецифической резистентности: если до лечения количественные показатели лизоцима, активности интерферона и IgA в секрете полости рта были сниженными у большинства больных (у 100, 100 и 90% соответственно), то после терапии только у каждого десятого ребенка сохранялась гипоиммуноглобулинемия А, а уровень лизоцима практически нормализовался у всех больных. Уровень интерферона в крови, сниженный у всех часто болеющих детей (причем у 63% ниже 10 МЕ/мл) до использования иммунокоррекции, после курса ингаляций ИЛ-2 и КИП нормализовался у 77% детей с выраженной тенденцией к увеличению у всех остальных больных.

Заключение

Значительную роль в патогенезе рецидивирующих респираторных заболеваний у детей играет персистенция микроорганизмов в носоглотке, обусловленная дефектами местной защиты и системного иммунитета, что требует применения в терапии данных больных иммунокорректирующих препаратов. Выраженный антимикробный эффект сочетанного действия различных комбинаций иммунокорректирующих препаратов (ИЛ-2, КИП, реаферона) может быть обусловлен как непосредственным воздействием на микроорганизм, так и активацией иммунного ответа макроорганизма, что позволяет предложить их для оптимизации реабилитации часто болеющих респираторными заболеваниями детей.

Таблица 4. Динамика показателей иммунитета у часто болеющих детей после курса ингаляций ИЛ-2 + КИП (n = 35)

Показатель иммунитета	Количество детей с нарушением показателей до лечения	
	до лечения	после лечения (через 3 мес)
Зрелые Т-лимфоциты	Снижение уровня СД 3+ у 48%	Снижение уровня СД 3+ у 15%
Основные регуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов	Снижение уровня СД 4+ у 54%	Снижение уровня СД 4+ у 20%
Макрофагальное звено	Снижение количества активных фагоцитов у 63%	Снижение количества активных фагоцитов у 20%
Иммуноглобулины	Снижение содержания IgA в слюне у 90%; в сыворотке крови у 35%, снижение уровня IgG у 20%, повышение уровня IgE у 40%	Снижение содержания IgA в слюне у 15%, в сыворотке крови у 10%, повышение уровня IgE у 30%
В-лимфоциты	Снижение уровня СД 19+ у 15% больных	Не снижены
Лизоцим слюны	Уровень снижен на 15–30% от возрастной нормы у всех больных	Уровень повышен на 15–20% у всех больных
Активность интерферона крови	Значительно снижена (менее 10 МЕ/мл) у 63%	Нормализовалась у 77%
Активность интерферона слюны	Снижена у 100% больных	Повышена до 40 МЕ/мл у 23% больных, у остальных до 80 МЕ/мл и выше у 68%

Из вышеперечисленных схем иммунокорректирующей терапии и профилактики респираторных заболеваний у часто болеющих детей сочетанные ингаляции ИЛ-2 и КИП имели наибольший клинико-микробиологический и иммунологический эффект при наименьшей реактогенности (снижение числа рецидивов, уменьшение степени тяжести и продолжительности обострений, санация дыхательных путей, нормализация иммунного статуса).

Литература

1. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Острые респираторные инфекции у детей: современные возможности этиотропной терапии. *Русский медицинский журнал* 2002; 10(3 (147)): 103–7.
2. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Иммунокорректирующая терапия часто и длительно болеющих детей. М., 1998.
3. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Длительно и часто болеющие дети. *Русский медицинский журнал*. 2002; 10(3 (147)): 125–7.
4. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Причины и профилактика частых инфекций у детей раннего возраста. М., 1994.
5. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей. В кн.: *Иммунокоррекция в педиатрии*. Под ред. М.В.Костинова. М., 2001; 91–9.
6. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммуная недостаточность. Иммунодиагностика. М., 1998.
7. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М., 1996.
8. Самсыгина Г.А., Дудина Т.А., Чебышева М.В. и др. Больничные пневмонии у детей: этиология и клинико-морфологические особенности. *Международный журнал медицинской практики* 2000, (4): 27–8.
9. Гавришева Н.А., Антонова Т.В. Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты: Учебное пособие. СПб. Специальная литература. 1999; 255.
10. Козлов В.К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин. Пособие для врачей. СПб., 2001.
11. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндogenous иммуномодуляторы. СПб.: Гиппократ, 1992; 255.
12. Ярилин А.А. Контактные межклеточные взаимодействия при иммунном ответе. *Медицинская иммунология* 1999; 1(1–2): 37–46.
13. Del Prete G., Maggi E., Romagnani S. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanism of regulation and role in disease. *Lab invest* 1994; 70: 299–306.
14. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Катинас Е.Б. и др. Местная терапия ронколейкином гнойных синуситов. Пособие для врачей. СПб.: Ясный свет, 2003; 42.