

© Коллектив авторов, 2006

Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина, М.В. Штейнберг

ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ ГОДА ДО 5 ЛЕТ

Новосибирский государственный медицинский университет, РФ

Рост аллергических заболеваний во второй половине XX века принял характер эпидемии. Причины, лежащие в основе этой гиперчувствительности на воздействие, в первую очередь, факторов окружающей среды, до сих пор полностью не изучены, но факт изменения иммунного ответа с поляризацией в сторону Th2-лимфоцитов почти у каждого третьего жителя Европы не вызывает сомнений [1, 2]. Одной из основных в этом процессе является уменьшение инфекционной нагрузки за счет вакцинации, антибактериальной терапии, асептики, антисептики. С другой стороны, сокращение заболеваемости отразилось на состоянии специфической и неспецифической защиты детского организма, так как отсутствие стимуляции иммунного ответа ослабило механизмы естественной эрадикации возбудителей, что привело к высокой распространенности в популяции персистенции вирусной инфекции, носительства условно-патогенной микрофлоры, в первую очередь в ротоносоглотке [3, 4]. Поэтому дети с атопической конституцией всегда угрожаемы не только по реализации аллергического генотипа и атопического марша, но и по рецидивированию инфекционных (вирусных и бактериальных) заболеваний респираторного тракта [5, 6].

Бронхиальная астма (БА) у детей раннего возраста отличается высокой триггерной ролью респираторно-вирусных инфекций в возникновении как первого, так и последующих обострений заболеваний [7]. Взаимоотношения с инфекционными агентами в настоящее время до конца не исследованы, хотя доказаны формирование гиперчувствительности рецепторного аппарата бронхов, сенсibilизация с повышением уровня специфического IgE к вирусам и бактериям на фоне дефицита других факторов защиты, что, возможно, обуславливает рецидивирование респираторной патологии у пациентов в виде синуситов, отитов, бронхитов, пневмоний [8, 9]. Выбор базисной терапии при дебюте БА сложен, так как трудно определить характер (интермиттирующий, персистирующий) течения, степень тяжести заболевания, имеются возрастные ограничения для многих лекарственных препаратов и средств доставки [10]. Поэтому поиск эффективных программ профилактики ОРВИ важен для предупреждения не только инфекционной патологии, но и прогрессирования атопического марша [11, 12].

Специфическая профилактика вирусной патологии у детей в настоящее время представлена вакцинацией против кори, краснухи, паротита и гриппа, последняя разрешена с 6-месячного возраста, но лимитирована выраженной сенсibilизацией к белкам куриных яиц [3, 13]. Применение химиотерапевтических средств для профилактики (Ремантадин, Альгирем, Арбидол и др.) ограничено спектром активности (преимущественно грипп) и невозможностью проведения достаточно длительных курсов применения. Мази в нос, в глаза (Флореналь 0,5%, Оксолиновая мазь 1—2%, Бонафтон, Локферон и др.) могут использоваться при аденовирусной инфекции, но их реальный эффект оценить трудно [14]. Ведущая роль в противовирусной защите принадлежит системе интерферонов (ИФН) — естественных цитокинов, обладающих способностью к подавлению репликации многих вирусов. Кроме того, ИФН регулируют процессы ПОЛ в клеточных мембранах, способствуют восстановлению нарушенного гомеостаза, оказывают иммуномодулирующее действие и способствуют ускорению лизиса инфицированных клеток. Поэтому использование ИФН и их индукторов как универсальных средств первой линии защиты представляется перспективным [15]. Введение чужеродных белков в виде преимущественно ИФН α как нативного, так и рекомбинантного у детей с атопией может привести к дополнительной сенсibilизации, в связи с чем предпочтительнее выбирать индукторы эндогенной продукции ИФН (Анаферон детский, Циклоферон, Неовир, Полудан, Амиксин) [16].

Анаферон детский — отечественный препарат, предназначенный для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ. Он представляет собой аффинно-очищенные антитела к ИФН γ человека. В исследованиях было показано, что сверхмалые дозы антител к ИФН γ способствуют повышению функциональной активности Т-эффекторов, в том числе стимулируют антителообразование и усиливают фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, обеспечивают повышение образования эндогенного ИФН γ [17]. Через системы ИФН и цитокинов Анаферон оказывает модулирующее влияние на все ключевые компоненты иммунной системы: фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет [18]. Во многих исследованиях было показано, что применение Анаферона снижает частоту возникновения ОРВИ у детей до-

школьного возраста [17]. Активируя иммунную систему, препарат способствует уменьшению выраженности и длительности основных проявлений респираторной инфекции, снижает склонность к образованию гнойных фокусов (очагов), снижает риск развития бактериальных осложнений [15].

С целью изучения эффективности Анаферона детского в профилактике обострений БА у детей раннего возраста проведено открытое рандомизированное исследование в сезон повышенной заболеваемости ОРВИ (январь—март 2005 года) у пациентов 1—5 лет на базе поликлинического отделения МУЗ НДКБСП № 3.

Помимо возраста, критериями включения были давность верификации диагноза БА менее 6 месяцев, легкое или среднетяжелое течение заболевания. Критериями исключения были тяжелое течение БА, тяжелые приступы удушья, использование системных глюкокортикостероидов в течение 6 месяцев, тяжелое течение сопутствующих аллергических заболеваний (атопический дерматит — АД, аллергический ринит — АР), вакцинации против гриппа в настоящем сезоне, использование других схем профилактики ОРВИ, кроме Анаферона.

Путем простой рандомизации дети были разделены на основную (40 детей, получавших Анаферон) и контрольную (36 детей, не получавших Анаферон) группы. Сравнимые группы были репрезентативны по тяжести основного заболевания (табл. 1), большинство пациентов наблюдались с дебютом заболевания, по поводу которого они были в первый раз госпитализированы в стационар или подвергнуты углубленному обследованию для верификации диагноза на амбулаторном уровне. Базисная терапия БА была сопоставимой в группах и соответствовала степени тяжести патологии (табл. 2). Преобладание пациентов с первым легким или среднетяжелым приступом заболевания с подтвержденным атопическим анамнезом определило то, что рекомендации по профилактике обострений БА предусматривали ситуационное применение бронхоспазмолитиков на фоне гипоаллергенной диеты, быта и лечение сопутствующих аллергических заболеваний в виде АД, АР (кетотифен, антигистаминные препараты 2-го поколения). 22 ребенка основной группы и 20 детей конт-

рольной группы посещали детские дошкольные учреждения, остальные пациенты воспитывались в домашних условиях. Родители всех пациентов прослушали лекции в «Астма-школе».

В основной группе с профилактической целью Анаферон детский назначали по 1 таблетке 1 раз в день в течение 3 месяцев. В случае возникновения ОРВИ переходили на лечебную схему применения препарата: в начале заболевания по 1 таблетке через каждые 30 мин в течение первых 2 ч, затем по 1 таблетке 3 раза в тот же день, в течение последующих 5 дней — по 1 таблетке 3 раза в день. Курс лечения составлял 5—7 дней. В остальном рекомендации по тактике ведения ОРВИ в основной и контрольной группах не различались, использовались симптоматические и патогенетические средства в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Жаропонижающие препараты назначали при значительной гипертермии или плохой переносимости высокой температуры. В процессе наблюдения обращали внимание на выраженность и продолжительность симптомов заболевания: температурная реакция, симптомы интоксикации, катаральные явления в носоглотке и изменения в легких (определяемые физикально). При наличии показаний дети госпитализировались. Базисная терапия БА продолжалась в соответствии со степенью тяжести патологии, при возникновении признаков бронхиальной обструкции использовали ингаляционные короткодействующие β_2 -симпатомиметики в сочетании с холинолитиками по общепринятым схемам, при отсутствии эффекта в соответствии с действующими рекомендациями осуществляли госпитализацию в профильный стационар.

Расчет индекса эпидемической эффективности (ИЭЭ) и коэффициента эпидемической эффективности (КЭЭ) производили по заболеваемости ОРВИ за 3 месяца наблюдения с использованием формул: $ИЭЭ = v/a$, $КЭЭ = (v-a) \cdot 100/v$, где a — заболеваемость детей, получавших Анаферон детский, v — заболеваемость детей, не применявших апробируемый препарат.

В начале и конце исследования у 23 детей основной и 23 детей контрольной групп определяли уровень ИЛ4 и ИФН γ в сыворотке крови с помощью набора реагентов ProCon-IL4 и ProCon-IFN (ООО «Протеиновый контур», СПб.) твердофазным иммуноферментным методом в ла-

Таблица 1

Структура степени тяжести БА у наблюдаемых больных

Группы больных	Степень тяжести БА					
	легкая интремиттирующая		легкая персистирующая		среднетяжелая	
	п	%	п	%	п	%
Основная	27	67,5	10	25	3	7,5
Контрольная	22	61,1	11	30,6	3	8,3

Таблица 2

**Структура базисной терапии БА
у наблюдаемых больных**

Препараты базисной терапии	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
Не получали	15	37,5	12	33,3
Кетотифен	12	30	10	27,8
Интал	6	15	6	16,7
Тайлед	4	10	4	11,1
Фликсотид	3	7,5	4	11,1

боратории «Иммунология репродукции» ГУ Научный центр клиническо-экспериментальной медицины СО РАМН (г. Новосибирск).

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационного ряда с вычислением средней арифметической величины, стандартной ошибки средней арифметической. Достоверность различий двух выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента (t). Для обработки материала использовали электронные таблицы Excel XP фирмы Microsoft.

При анализе амбулаторных карт и сборе анамнеза было выяснено, что все дети в течение предшествовавшего года перенесли ОРЗ более 3 раз в год. Длительность кашля и самой респираторной инфекции в среднем составляла около 14 дней. У большинства больных отмечалось повышение температуры тела, умеренные проявления интоксикации (недомогание, снижение аппетита, головная боль и др.), катаральные явления и влажный кашель. Во время респираторной инфекции у большинства детей обеих групп наблюдалось учащение дыхания, при аускультации фиксировалось жесткое дыхание с появлением свистящих хрипов, обычно на 1—3-е сутки заболевания. Во время респираторной инфекции больным применяли жаропонижающие, антигистаминные препараты, почти в половине случаев участковые врачи назначали антибиотики по поводу затяжного течения заболевания, противовирусные препараты использовали в единичных случаях. Дети не посещали детские учреждения из-за респираторной инфекции в среднем более 45 дней в предшествующий обследованию год. Различий между группами в характере проявлений респираторного синдрома по этим данным получено не было. У 31 пациента из основной группы и 28 — из контрольной ОРВИ явилась триггером БА.

Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям отмечена у 24 (60%) пациентов основной и 20 (55,5%) — контрольной групп. Проявления пищевой аллергии и АД отмечены в анамнезе у всех детей, в том числе до года — у 32 (80%) и 25 (69,4%) соответственно. К моменту обследова-

ния АД у большинства (73,7%) больных имел легкое течение с небольшой площадью поражения и обострениями при ОРВИ и пищевой провокации без значимых различий между группами. Диагноз аллергического ринита был установлен у 16 детей основной и контрольной групп.

В рамках диспансерного наблюдения пациенты ежемесячно осматривались в поликлиническом отделении с целью коррекции тактики ведения. При возникновении симптомов респираторной патологии дети осматривались педиатром, особое внимание обращалось на возникновение симптомов бронхиальной обструкции. Дети основной группы получали Анаферон детский в течение 3 месяцев.

В результате исследования выявлено, что в основной группе у 33 (82,5%) детей за период наблюдения симптомов ОРВИ не отмечалось (табл. 3), заболеваемость была значительно ниже, чем в контрольной. Половина пациентов, не получавших Анаферон детский, за 3 месяца неоднократно болели респираторной инфекцией.

Продолжительность клинических симптомов в основной и контрольной группах существенно отличалась (табл. 4). В основной группе у 7 детей были отмечены проявления респираторной инфекции в виде катаральных явлений и симптомов интоксикации (недомогание и снижения аппетита) без гипертермической реакции, ОРВИ протекала в легкой форме, что потребовало применения препарата по лечебной схеме. Важным терапевтическим эффектом раннего назначения Анаферона детского было быстрое исчезновение основных симптомов заболевания: температура тела приходила к нормальным цифрам уже на 2-е сутки заболевания, кашель не продолжался более 6 дней. Обострение БА наблюдалось у 2 детей со среднетяжелой формой заболевания, получавших фликсотид, в виде появления легких признаков бронхиальной обструкции, быстро купированных при использовании беродуала. Базисная терапия БА не менялась. Обострений сопутствующих аллергических заболеваний на фоне ОРВИ в основной группе отмечено не было. У 3 детей с бактериальными осложнениями (отит, синусит), потребовавшими применения антибиотиков, назначение

Таблица 3

**Частота ОРВИ у больных БА
в процессе наблюдения**

Частота эпизодов ОРВИ за 3 мес	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
0	33	82,5	15	41,7
1	7	17,5	3	8,3
2 и более	—	—	18	50

Анаферона детского сокращало продолжительность основных симптомов заболевания. Таким образом, назначение Анаферона детского в ранние сроки заболевания способствовало более быстрой ликвидации всех проявлений инфекционного процесса.

В контрольной группе за время наблюдения у 21 пациента отмечались симптомы респираторной инфекции, из них у 18 отмечены повторные случаи, появление признаков бронхиальной обструкции наблюдалось у 14 (38,9%) детей, в том числе половина из них были госпитализированы, при выписке из стационара им была переоценена тяжесть БА и увеличен объем базисной терапии с переходом на ингаляционные глюкокортикостероиды. У 14 пациентов присоединение бактериальной инфекции потребовало назначения антибиотиков. Заболевания в этой группе характеризовались длительным кашлем, который продолжался более 14 дней при рецидивирующем течении патологии у многих больных. В этой группе помимо клинических симптомов БА отмечалось появление симптомов АД у 8 детей, АР — у 6. Таким образом, помимо более выраженных и затяжных проявлений ОРВИ у пациентов контрольной группы, отмечались обострения всех аллергических заболеваний, более частые бактериальные осложнения, что существенно увеличивало объем и длительность фармакотерапии, в том числе требовалось усиление базисной терапии БА.

Определение ИЭЭ показало большую защищенность от ОРВИ детей основной группы в сравнении с контрольной. ИЭЭ при использовании Анаферона детского составил 3, КЭЭ — 66,7%. Благодаря применению Анаферона детского удалось не только сократить частоту и длительность ОРВИ, но и пропуски посещений детских дошкольных учреждений. Отсутствие детей в детском саду в связи с ОРВИ по поводу одного случая в основной группе составило в среднем $4,9 \pm 1,12$ дня, в контрольной группе — $7,3 \pm 1,22$ дня ($p < 0,05$).

Применение Анаферона детского не вызвало жалоб у детей, их родителей. В целом переносимость препарата была оценена как хорошая.

ОРВИ остаются значимым фактором внешней среды, который как формирует БА, так и является триггером обострений. Рациональная тактика ведения с использованием противовирусных препаратов позволяет уменьшить длительность и тяжесть инфекционного процесса на фоне БА. Значительная роль в противовирусной защите принадлежит системе ИФН, которые формируют защитный барьер намного раньше специфических иммунных реакций, стимулируя клеточную резистентность. Продукция и секреция цитокинов (ИФН α/β , интерлейкин 1, 6, 8) развиваются очень быстро, одновременно с взаимодействием микроорганизмов с макрофагами, что влияет на последующий специфический иммунный ответ. Антивирусные свойства в большей степени выражены у ИФН α и ИФН β , в то время как иммунорегуляторные и антипролиферативные — у ИФН γ .

АНАФЕРОН

Таблица 4

Продолжительность клинических симптомов ОРВИ у детей с БА

Группы больных	Продолжительность симптомов ОРВИ, дни				
	повышение температуры тела	интоксикация	риноррея	кашель	хрипы в легких при аускультации
Основная	2,21±1,12	2,6±1,11	3,81±1,20	4,6±1,19	4,8±1,25
Контрольная	4,2±1,14	4,4±1,16	5,2±1,31	9,8±2,22	5,9±1,13

Таблица 5

Уровень цитокинов в сыворотке у наблюдаемых детей в динамике исследования

Группы больных	IL4, пг/мл		IFN γ , пг/мл	
	исходно	через 3 месяца	исходно	через 3 месяца
Основная	268,87±51,44	250±43,8	92,1±16,93	160,87±36,78*
Контрольная	265,57±48,6	275,13±61,25	93,2±15,84	99,35±19,19

$p < 0,05$ при сравнении показателей у детей основной и контрольной групп.

ИФН γ является фактором дифференцировки В-клеток, специализированным индуктором активации макрофагов, продуцентами этой молекулы являются активированные Th1-лимфоциты и естественные киллеры. ИФН γ индуцирует и стимулирует продукцию провоспалительных монокинов (интерлейкинов 1, 6), резко усиливает антимикробную и противовоспалительную активность за счет повышения продукции клетками супероксидных радикалов и подавляет Th2-ответ, что способствует контролю аллергического воспаления. Для повышения уровня ИФН γ перспективным направлением является использование индукторов ИФН, при введении которых вырабатывается эндогенный ИФН, не обладающий антигенностью. Синтез индуцированного ИФН в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам (репрессор-трансляции), обеспечивающим защиту организма от перенасыщения ИФН. Использование Анаферона детского оказывает модулирующее влияние на все ключевые компоненты иммунной системы, значительно повышает продукцию ИФН

(α/β и в большей степени γ) (табл. 5), что снижает уровень Th2-активации и обеспечивает не только профилактику ОРВИ, но и улучшает контроль БА, особенно у детей раннего возраста при не тяжелом течении заболевания. Применение Анаферона детского сопровождалось снижением частоты и тяжести ОРВИ. Клинически эффективность Анаферона детского выразилась в достоверном уменьшении тяжести и продолжительности основных проявлений заболевания — лихорадки и синдрома интоксикации, катаральных симптомов, а также в сокращении сроков продолжительности кашля. Применение препарата у детей с БА способствовало снижению числа обострений. Анаферон детский хорошо сочетался как с базисной терапией БА, так с антибактериальной и симптоматической терапией ОРВИ. Препарат характеризовался хорошей переносимостью при назначении по рекомендованной схеме. В связи с высокой эффективностью и безопасностью Анаферон детский может быть рекомендован в качестве средства терапии и профилактики ОРВИ у детей с БА.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 5/2006, приложение № 13.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа.— М., 2004.— 46 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина.— М., 2002.— 160 с.
3. Иммунопрофилактика— 2005 / Под ред. В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковского.— М., 2005.— 192 с.
4. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте (клинические формы, диагностика, принципы лечения и профилактика) / Под ред. Н.А. Геппе, А.Б. Малахова.— М., 2005.— 84 с.
5. Martinez F.D. // Pediatrics.— 2002.— Vol. 109, № 102.— P. 362—367.
6. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // Eur. Respir. J.— 1998.— Vol. 12, № 2.— P. 315—335.
7. Chung F., Fabbri L.M. Asthma.— European Respiratory Monograph, 2003.—Vol. 8, Monograph 23.— 458 p.
8. Sentsova T.B. et al. // Allergy.— 2001.— Vol. 21.— P. 56, 68, 194.
9. Wright A.L. // Clin. Rev. Allergy and Immunol.— 2002.— Vol. 33.— P. 33—44.
10. Tuffaha A., Gern E., Lemanske R.F. // Clin. Chest. Med.— 2000.— Vol. 42.— P. 21, 289—300.
11. Mutius E. // J. Allergy Clin. Immunol.— 2002.— Vol. 24.— P. 641—648.
12. Yamaya M., Sasaki H. // Nippon Ronen Ingakkai Zasshi.— 2000.— Vol. 161.— P. 464—468.
13. Баранов А.А., Горелов А.В, Каганов Б.С. и др. Профилактика и лечение острых респираторных заболеваний у детей. Пособие для врачей.— М., 2004.— 43 с.
14. Дриневский В.П., Осидак Л.В., Цыбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков.— СПб., 2003.— 181 с.
15. Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Дриневский В.П. и др. Анаферон детский — новое средство в терапии и профилактике гриппа и других ОРВИ у детей. Методическое пособие.— СПб.; М., 2003.— 23 с.
16. Стандартизированные принципы диагностики, лечения и экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций у детей / Под ред. О.И. Киселева.— СПб., 2004.— 96 с.
17. Анаферон детский — отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью / Под ред. В.Ф. Учайкина.— М., 2003.— 31 с.
18. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств).— М., 2005.— 368 с.