

Е.И. Юлиш, д.м.н., профессор, С.Я. Ярошенко, Е.С. Сулиманова, А.Д. Шалабода,  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## Оценка эффективности реабилитации часто и длительно болеющих детей

Все заболевания, ассоциируемые с персистирующими возбудителями (бронхиальная астма, атеросклероз, некоторые варианты сахарного диабета, нефрита и др.), имеют в той или иной степени иммунный генез.

В работах нашей кафедры, проводимых на протяжении последних десяти лет, определено влияние персистирующих внутриклеточных инфекций (ПВИ) на ребенка, особенно на часто болеющих пациентов. Многие исследователи также обращают внимание на данный феномен участия ПВИ в формировании контингента часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей. В работах отражены различия состояния здоровья и уровня защитно-приспособительных реакций часто болеющих детей, инфицированных и неинфицированных персистирующими внутриклеточными возбудителями. Так, кроме клинических отличий: высокой частоты, длительности, количества осложнений острых респираторных заболеваний (ОРЗ), для детей, инфицированных ПВИ, характерен иммунный дисбаланс: статистически значимое увеличение уровней зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и их супрессорно-цитотоксической фракции (CD8+) на фоне умеренного увеличения Т-хелперов (CD4+), дефицита естественных киллеров (CD16+), гиперпродукции иммуноглобулинов (А, М и G) и снижения уровня зрелых В-лимфоцитов (CD20+). Фагоцитарное звено иммунитета характеризуется повышением поглощающей активности фагоцитов при снижении процента фагоцитирующих клеток и показателя завершенности фагоцитоза.

Иммунный дисбаланс, наблюдаемый у инфицированных персистирующими внутриклеточными возбудителями ЧДБ детей, подтверждается изменениями в цитокиновом статусе. Характерным для этих пациентов является снижение уровня  $\alpha$ -интерферона (ИФН; до  $8,25 \pm 1,26$  пг/мл в сравнении с  $13,24 \pm 3,21$  пг/мл у эпизодически болеющих детей – ЭБД), что также свидетельствует о снижении противоинфекционной защиты. Учитывая данные о возможной активации иммунной системы при воздействии герпесвирусной (в частности – цитомегаловирусной) инфекции, сопровождающейся пролиферативным ответом Т-клеток, системным синтезом ИФН- $\gamma$  и фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , увеличение данных цитокинов закономерно. При этом сам вирус резистентен к противовирусным эффектам рассматриваемых цитокинов. Повышенный уровень ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  свидетельствует о персистирующем системном воспалении и может быть причиной хронической патологии и аутоагрессии. Следует отметить, что все цитокины, традиционно относимые к «провоспалительным» (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8), также значимо повышаются в группе инфицированных персистирующими внутриклеточными возбудителями ЧДБ детей. Данная особенность, учитывая крайне низкие уровни базисной продукции этих веществ, свидетельствует о постоянном системном ответе на воспаление вследствие выраженной антигенной нагрузки и влияния ПВИ на иммунную систему детей. Таким образом, персистирующие агенты не только являются оппортунистическими инфекциями, но и, воздействуя на иммунитет ребенка, определяют уровень его созревания, адекватность иммунного ответа, снижение резистентности к интеркуррентным возбудителям, что может приводить к формированию синдрома ЧДБ ребенка и рекуррентным ОРЗ.

Цель данной работы – оценка эффективности комплекса методов иммунологической реабилитации ЧДБ ОРЗ детей, основанного на подавлении репликации персистирующих внутриклеточных возбудителей.

Группа	Количество детей		Средний возраст	Средняя длительность ОРЗ	Средняя частота ОРЗ
	мальчики	девочки			
I	41 (63,1 %)	24 (36,9 %)	2,34 $\pm$ 1,03	13,68 $\pm$ 2,71	10,63 $\pm$ 2,71
II	25 (71,4 %)	10 (28,6 %)	2,54 $\pm$ 0,71	12,10 $\pm$ 7,38	9,45 $\pm$ 3,61
III	14 (66,7 %)	7 (33,3 %)	2,6 $\pm$ 1,11	9,50 $\pm$ 4,27	3,78 $\pm$ 1,28

### Материал и методы

Для проведения данного исследования 65 ЧДБ детям, инфицированным одной или несколькими внутриклеточными инфекциями, проведен предложенный нами комплекс дифференцированной этиопатогенетической терапии, включающий назначение противовирусных (противогерпетических) и/или антибактериальных препаратов (макролидов) в зависимости от выявленного персистирующего возбудителя, иммуномодулирующие средства (бактериальные лизаты) и интерферонотерапию – ИФН- $\alpha$  при подтвержденном его дефиците. Все они составили основную группу (I группа) исследования.

Результаты лечения сравнивали с ретроспективными данными ЧДБ детей, инфицированных ПВИ, получавших общепринятую схему терапии ОРЗ (согласно приказу МЗ Украины №354 от 09.07.04 г.) в течение 2003-2005 г. (группа II). Группу контроля (III) составили неинфицированные ПВИ ЭБД, не получавшие дифференцированной этиопатогенетической терапии (табл. 1).

Дети всех групп были сравнимы по полу и возрасту и отличались лишь по изучаемому признаку.

Критерии отбора детей для исследования: частота эпизодов ОРЗ (в возрасте до 1 года – 4 и более заболеваний в год, от 1 до 3 лет – 6 и более, 3-5 лет – 5 и более, по А.А. Баранову, В.Ю. Альбицкому, 2003), повторные случаи ОРЗ на первом году жизни, согласие опекунов, лечащих врачей, родителей. Критерии исключения: врожденные, стойкие иммунодефицитные состояния; наследственные, генетические заболевания, анатомические пороки развития.

Диагностика инфицированности внутриклеточными персистирующими возбудителями проводилась на основании комплекса эпидемиологических (по данным анамнеза), клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

При выявлении сопутствующих заболеваний проводилась терапия в соответствии с действующими рекомендациями ВОЗ и протоколами диагностики и лечения МЗ Украины.

Комплекс лабораторных исследований включал общие клинические анализы крови и мочи, бактериологические исследования патогенной и условно патогенной микрофлоры в носоглотке, мокроте и кале (при необходимости).

Диагностика персистирующих внутриклеточных инфекций проводилась в следующем порядке: первый уровень заключался в исследовании специфических антител класса IgM и IgG в сыворотке крови к вирусам простого герпеса I и II типов, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барр, а также к Chlamydomphila pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae. При выявлении специфических антител проводилось исследование на наличие ДНК в соскобе из ротоглотки методом ПЦР-анализа. Все дети на момент обследования были в стадии ремиссии по ОРЗ не менее 10 дней.

Этиологическую диагностику проводили путем выполнения иммуноферментного анализа с определением специфических антител IgM и IgG.

При выявлении ДНК возбудителей проводилось этиопатогенетическое лечение, которое предусматривало, в зависимости от вида возбудителя, назначение азитромицина (Азитро САНДОЗ®) курсом не менее 10 дней в сочетании с Бронхо-муналом и ИФН- $\gamma$  (в дозах, соответствующих инструкциям фирм-производителей).

Для выявления этиологически значимых микроорганизмов при осложнениях ОРЗ и проведения рациональной антибактериальной терапии проводилось микробиологическое исследование смывов со слизистой верхних дыхательных путей и мокроты. Взятие материала осуществлялось при развитии клинической картины осложнений. Мокрота собиралась после



Е.И. Юлиш

индуцирования ее выработки путем ингаляции через небулайзер 3% раствора NaCl. Бактериальная этиология заболевания считалась доказанной при уровне микробного числа не менее  $10^6$  в 1 мл. Полученные в процессе наблюдения данные обрабатывались с помощью методов биостатистики.

### Результаты и обсуждение

Полученные нами данные о связи персистирующих внутриклеточных инфекций и частых ОРЗ у детей раннего возраста с развитием бактериальных осложнений (острый средний отит, этмоидит, пневмония), выраженными нарушениями фагоцитарного звена иммунитета и низкими уровнями ИФН- $\alpha$ , определили направления разработки комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий:

- угнетение репликации внутриклеточных инфекций;
- коррекция реакций фагоцитоза;
- стимуляция антибактериальных защитных функций организма (предупреждение бактериальных осложнений);
- нормализация уровня ИФН- $\alpha$ .

Принимая во внимание перинатальные факторы риска, влияющие на ребенка на предшествующем обследовании этапе, патогенетические основы иммунных нарушений могут иметь различный генез. Однако, основываясь на выявлении статистически значимых связей между заболеваемостью ОРЗ и инфицированностью ПВИ, а также на достоверной разнице в состояниях иммунной системы у инфицированных и неинфицированных персистирующими агентами ЧДБ детей, можно думать о выраженном влиянии на повышенную заболеваемость ОРЗ у ЧДБ детей персистирующих возбудителей, которые могут

Таблица 2. Динамика частоты и тяжести ОРЗ у детей, получавших комплекс дифференцированной этиопатогенетической терапии

Показатель	Основная группа (I)					Группа сравнения (II) (n=35)	Группа контроля (III) (n=21)
	До лечения (n=65)	Катамнез 3 месяца (n=65)	Катамнез 6 месяцев (n=65)	Катамнез 9 месяцев (n=65)	Катамнез 12 месяцев (n=65)		
Заболеваемость ОРЗ за период наблюдения, случаев в год	10,63 $\pm$ 2,71 P <sub>до-после</sub> =0,07 P <sub>до-III</sub> <0,001	7,97 $\pm$ 2,43 P <sub>до-после</sub> <0,001 P <sub>после-II</sub> =0,02 P <sub>после-III</sub> <0,001	9,23 $\pm$ 6,31 P <sub>до-после</sub> =0,13 P <sub>после-II</sub> =0,85 P <sub>после-III</sub> <0,001	8,57 $\pm$ 2,17 P <sub>до-после</sub> <0,001 P <sub>после-II</sub> =0,13 P <sub>после-III</sub> <0,001	6,51 $\pm$ 1,27 P <sub>до-после</sub> <0,001 P <sub>после-II</sub> <0,001 P <sub>после-III</sub> <0,001	9,45 $\pm$ 3,61 P <sub>II-III</sub> <0,001	3,78 $\pm$ 1,28
Средняя продолжительность 1 случая, дни	13,68 $\pm$ 7,80 P <sub>до-II</sub> =0,33 P <sub>до-III</sub> =0,02	11,10 $\pm$ 4,92 P <sub>до-после</sub> =0,03 P <sub>после-II</sub> =0,42 P <sub>после-III</sub> =0,19	12,61 $\pm$ 6,15 P <sub>до-после</sub> =0,38 P <sub>после-II</sub> =0,71 P <sub>после-III</sub> =0,03	11,00 $\pm$ 4,72 P <sub>до-после</sub> =0,02 P <sub>после-II</sub> =0,37 P <sub>после-III</sub> =0,2	10,54 $\pm$ 3,61 P <sub>до-после</sub> =0,006 P <sub>после-II</sub> =0,16 P <sub>после-III</sub> =0,27	12,10 $\pm$ 7,38 P <sub>II-III</sub> <0,001	9,50 $\pm$ 4,27
Осложненные формы, %	44,84 $\pm$ 5,26 P <sub>до-II</sub> =0,15 P <sub>до-III</sub> <0,001	32,56 $\pm$ 4,39 P <sub>до-после</sub> <0,001 P <sub>после-II</sub> <0,001 P <sub>после-III</sub> <0,001	37,36 $\pm$ 10,28 P <sub>до-после</sub> <0,001 P <sub>после-II</sub> <0,001 P <sub>после-III</sub> <0,001	50,09 $\pm$ 8,65 P <sub>до-после</sub> <0,001 P <sub>после-II</sub> <0,08 P <sub>после-III</sub> <0,001	35,38 $\pm$ 5,52 P <sub>до-после</sub> =0,001 P <sub>после-II</sub> <0,001 P <sub>после-III</sub> <0,001	46,85 $\pm$ 8,49 P <sub>II-III</sub> <0,001	24,60 $\pm$ 10,35

как формировать иммунную недостаточность и содействовать развитию сопутствующей соматической патологии, так и быть триггером развития ОРЗ.

Учитывая, что инфекционный процесс у детей может быть вызван разными как по этиологии, так и по характеру течения ПВИ, лечение ЧДБ пациентов должно быть дифференцированным. Основываясь на результатах определения инфицированности персистирующими инфекциями детей и данных их иммунологического обследования, нами разработан комплекс дифференцированной этиопатогенетической терапии и реабилитации ЧДБ ОРЗ детей.

Активное течение хламидийной и микоплазменной инфекций послужило показанием к назначению антибиотиков класса макролидов.

Макролиды, в частности Азитро САНДОЗ®, характеризуются высокой активностью против хламидий, микоплазм и уреоплазм. Кроме антибактериального эффекта, макролиды имеют противовоспалительное действие — ингибируют «окислительный взрыв», модулируют цитокиновые реакции, подавляя синтез провоспалительных цитокинов и стимулируя противовоспалительные; снижают синтез медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксана.

Новые макролидные антибиотики, в частности азитро, характеризуются лучшей переносимостью, так как имеют низкий прокинетирующий эффект. В результате этого при использовании новых макролидов у детей значительно реже отмечаются диспептические явления.

Наиболее приемлемым у детей раннего возраста, с нашей точки зрения, является применение макролида класса азитро — азитромицина. При активном течении хламидийной инфекции рекомендовано длительное применение азитромицина — не менее 10-14 дней с целью эрадикации возбудителя.

При выявлении активного течения хламидийной и микоплазменной инфекций назначался антибиотик класса макролидов — Азитро САНДОЗ® в возрастной дозировке (10 мг/кг) 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Принимая во внимание микробный пейзаж ротоглотки у ЧДБ детей, необходимость активации у них местного иммунитета слизистых и фагоцитоза, в терапию включен препарат Бронхо-мунал®. Использование бактериальных лизатов наиболее оправдано для увеличения продукции специфических антител к респираторным патогенам, а также активации неспецифических факторов защиты (секреторных IgA, цитокинов, НК-клеток, клеток макрофагально-фагоцитарной системы и др.).

Бронхо-мунал® представляет собой бактериальный лизат системного действия, который влияет на неспецифические и специфические звенья иммунного ответа, как системного, так и местного (в частности — в верхних и нижних дыхательных путях). При его применении происходит стимуляция фагоцитоза, инициируется специфический иммунный ответ на бактериальные антигены, которые содержит препарат.

Использование бактериальных лизатов обуславливает контакт антигенов с макрофагами MALT-системы (mucosa-associated lymphoid tissue) респираторного и желудочно-кишечного трактов с последующей их презентацией лимфоцитам. В результате этого появляются коммитированные клоны В-лимфоцитов, продуцирующие специфические антитела к возбудителям, антигены которых содержатся в препарате. Миграция коммитированных В-лимфоцитов в другие лимфоидные образования MALT-системы и последующая их дифференциация в плазмциты приводят к продукции специфического секреторного IgA и развитию эффективной местной иммунной защиты против основных возбудителей ОРЗ.

Таким образом, прием бактериальных иммуноотропных препаратов имеет вакциноподобное действие, сопровождающееся индукцией специфического иммунного ответа, как местного, так и системного.

Способность очищенных бактериальных лизатов не только приводит к формированию специфического иммунного ответа, но и активировать неспецифическую защиту позволяет успешно использовать их в группе ЧДБ детей, у которых вирусно-бактериальный синергизм приводит к затяжному рецидивирующему течению ОРЗ.

Для нормализации неспецифических иммунных процессов и активации местного иммунитета и фагоцитоза в качестве местного иммунорегулятора использовался Бронхо-мунал® по схеме: 3,5 мг (1 капсула) на протяжении первых 10 дней каждого месяца в течение трех месяцев.

При проведении лечения побочных реакций и осложнений, связанных с приемом препаратов, не обнаружено.

Для анализа эффективности изучаемой схемы медикаментозной реабилитации оценивались: количество ОРЗ, их длительность, количество осложнений через 3, 6, 9 и 12 месяцев после окончания терапии (табл. 2).

Результаты наблюдения за больными свидетельствуют о том, что через три месяца после проведения курса терапии у инфицированных ПВИ ЧДБ детей достоверно снизилась заболеваемость ОРЗ — с 10,63±2,71 до 7,97±2,43 случая в год и была значимо ниже, чем в группе сравнения (9,45±3,61), однако превышала показатель группы контроля (3,78±1,28).

Длительность ОРЗ достоверно снизилась через три месяца после лечения — с 13,68±7,80 дня до 11,10±4,92, однако не отличалась от показателя групп II (12,10±7,38) и III (9,50±4,27).

Значимо снизился после проведенной реабилитации показатель числа осложненных случаев — с 44,84±5,26 до 32,56±4,39% и в сравнении с данными группы II (46,85±8,49%), однако он оставался выше, чем у ЭБД (24,60±10,35%).

Через 6 месяцев после окончания лечения у ЧДБ детей с различным течением ПВИ отмечено увеличение количества ОРЗ (до 9,23±6,31 эпизода в год), продолжительности (12,61±6,15 дня), высокий удельный вес осложненных случаев (37,36±10,28%). Проведенное исследование активности персистирующих инфекций обнаружило почти в 80% случаев их

репликативную фазу, то есть активное течение ПВИ. В этой связи был назначен повторный трехмесячный курс этиопатогенетической терапии с включением макролидов (при хламидийной и/или микоплазменной инфекции), который проводился в период 9-12 месяцев катamnестического наблюдения.

При последующем наблюдении за этой группой детей (табл. 3) отмечалось снижение частоты и длительности заболеваний через 3 месяца — до 5,17±1,05 эпизода в год и 9,75±2,84 дня соответственно. Через 6 месяцев после повторного курса этиопатогенетической терапии заболеваемость ОРЗ составила 3,64±2,23 эпизода в год, а длительность — 9,47±3,60 дня и не отличалась от показателей группы ЭБД. Количество осложненных случаев значимо уменьшилось уже через 3 месяца второго катamnестического периода (до 33,33±7,65%) и сохранялась на данном уровне через 6 месяцев (35,85±17,57%).

Полученные данные определяют подходы к длительности терапии ЧДБ детей, заболеваемости которых связана с персистенцией внутриклеточных инфекций: комплекс этиопатогенетической терапии необходимо проводить 2 раза в год с 6-месячными перерывами между курсами.

Исследование показателей иммунного статуса у ЧДБ детей, за которыми велось наблюдение, свидетельствовало об эффективности разработанного комплекса этиопатогенетической и иммуноотропной терапии. Через 3 месяца после проведения лечения отмечалось значимое улучшение показателей иммунитета.

Полученные данные свидетельствуют также об активации противовирусного иммунитета, что подтверждается увеличением после терапии уровней ИФН-α (с 10,25±1,26 пг/мл до 39,89±5,24 пг/мл, p<0,001) и снижением ИФН-γ (с 235,16±28,61 пг/мл до 39,37±12,41, p<0,001).

Об уменьшении уровней перманентного воспаления говорит также снижение показателя ФНО-α (с 84,37±28,61 пг/мл до 4,20±2,90, p<0,001), что свидетельствует об уменьшении антигенной нагрузки вследствие угнетения репликации ПВИ.

Уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов — ИЛ-2 (с 187,34±58,41 пг/мл до 28,17±15,12 пг/мл, p<0,001) и ИЛ-6 (с 24,85±4,65 пг/мл до 16,09±8,45 пг/мл, p<0,001), по нашему мнению, может свидетельствовать о восстановлении цитокинового баланса на фоне снижения активности хронического воспалительного процесса.

Тенденция к нормализации показателей противовоспалительных ИЛ-4 (с 54,18±13,25 пг/мл до 14,35±7,98 пг/мл, p<0,001) и ИЛ-10 (с 14,25±1,69 пг/мл до 13,62±3,25 пг/мл, p=0,17) также свидетельствует о достижении относительного цитокинового баланса и «затихании» воспалительных процессов, которые из «вялотекущих», характерных для персистенции, приобретают черты «острых», характерных для нормальной иммунной реакции на чужеродные агенты.

**Выводы**

Таким образом, эффективность схемы реабилитации подтверждается как клинически (снижение частоты возникновения ОРЗ, длительности случаев, количества осложненных форм), так и иммунологически (активизация клеточного иммунитета, увеличение количества НК-клеток, уменьшение выраженности гипериммуноглобулинемии, активизация фагоцитоза, увеличение содержания ИФН-α и тенденция показателей цитокинов к уровням ЭБД).

4-18-БРМ-РЕЦ-04-12

Список литературы находится в редакции.





# Бронхо-мунал®




**НАДІЙНИЙ ПАРТНЕР  
В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ  
З РЕСПІРАТОРНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ!\***

Рекомендований для дітей віком від 6 місяців\*

\*Інструкція для медичного застосування препарату БРОНХО-МУНАЛ® П Р.Л. МОЗ України № 509/10-300200000 (27.04.2010). БРОНХО-МУНАЛ® № 508/10-300200000 (27.04.2010). № для продажу. Інформація для спеціалістів.

Представництво «Сандоз д.д.» Юр. адреса: м. Київ, вул. Боршогіська, 145. Факт. адреса: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, БЦ «Горизонт Парк», поверх 11. Тел.: (044) 495 28 66, факс: (044) 495 29 43



Здорові рішення

**Таблица 3. Динамика частоты и тяжести ОРЗ после повторного курса терапии**

Показатель	Основная группа, повторный курс (n=65)		Группа II (n=35)	Группа контроля (n=21)
	Через 3 месяца	Через 6 месяцев		
<b>Заболеваемость ОРЗ за период наблюдения, случаев в год</b>	<b>5,17±1,05</b> P3 мес-II<0,001 P3 мес-III<0,001	<b>3,64±2,23</b> P6 мес-II<0,001 P6 мес-III=0,78	<b>9,45±3,61</b> PII-III<0,001	<b>3,78±1,28</b>
<b>Средняя продолжительность 1 случая, дни</b>	<b>9,75±2,84</b> P3 мес-II=0,02 P3 мес-III=0,75	<b>9,47±3,60</b> P6 мес-II=0,03 P6 мес-III=0,98	<b>12,10±7,38</b> PII-III<0,15	<b>9,50±4,27</b>
<b>Осложненные формы, %</b>	<b>33,33±7,65</b> P3 мес-II<0,001 P3 мес-III<0,001	<b>35,85±17,57</b> P6 мес-II<0,001 P6 мес-III=0,008	<b>46,85±8,49</b> PII-III<0,001	<b>24,60±10,35</b>