

В.В. Бережний, д.м.н., професор, кафедра педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Імунокорекція повторних епізодів інфекції дихальних шляхів у дітей

Однією з найсерйозніших у педіатрії залишається проблема дітей, які часто хворіють (ДЧХ). Більшість дітей раннього віку періодично (4-6 разів на рік) переносять захворювання органів дихання, у розвитку й перебігу яких вирішальне значення має стан імунної системи організму. В перші три роки життя, за даними ВООЗ, діти переносять від шести до восьми епізодів гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) на рік. Більша частота гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) трактується як рекурентні (повторні) респіраторні інфекції (Булгакова В.А., Балаболкін І.І., 2007). На 4-6 році життя частота респіраторних інфекцій зменшується до п'яти на рік, у старших дітей — до трьох епізодів.

У 80 роках ХХ століття в педіатричній практиці сформувалася концепція ДЧХ, що перенесли шість і більше епізодів респіраторної інфекції та які не мають хронічних захворювань і стійких патологічних станів (Альбицький В.Ю., 1986). До патологічних станів належать первинні імунodefіцити, вади розвитку ЛОР-органів, бронхолегеневої системи, муковісцидоз та ін. Тому недоцільно до групи ДЧХ зараховувати дітей, які мають менше трьох епізодів інфекції та патологічні стани, указані вище. За кордоном для групи ДЧХ використовують термін «діти, які хворіють тривало, повторно, з рецидивами», але критерії рецидивуючого перебігу (частоти на рік) не досить чітко визначено.

В Україні концепція ДЧХ обговорювалася серед широкого кола педіатрів, і пропонувалося замість терміна «діти, які часто хворіють» використовувати термін «повторні епізоди інфекції». Відомо, що певна частина дітей схильна до повторних гострих респіраторних захворювань, їх затяжного перебігу, розвитку ускладнень та рецидивів. Ця категорія дитячого населення заслуговує особливої уваги, бо часті респіраторні інфекції можуть зумовити зрив основних компенсаторно-адаптаційних механізмів, призвести до значних порушень функціонального стану організму (особливо органів дихання, шлунково-кишкового тракту, вегетативної нервової системи) та сприяти зниженню імунорезистентності організму й ранньому розвитку хронічної патології. У лікуванні ДЧХ широко й нерідко невиправдано використовується велика кількість медикаментів, зокрема антибіотиків, які мають імуносупресивну дію, що посилює імунodefіцит.

Крім того, у зв'язку з частою захворюваністю змінюється режим рухової активності дітей. Вони рідше перебувають на свіжому повітрі, що сприяє виникненню фонових захворювань (рахіту, анемії та інших) і відставанню у фізичному та психомоторному розвитку. У дітей порушується соціальна адаптація, зумовлена частою втратою контактів з однолітками. Висока захворюваність призводить до великих економічних витрат батьків і держави, обмежує підлітка у виборі професії, впливає на репродуктивні можливості.

Причини формування групи ДЧХ

Питання вивчення етіопатогенезу ГРЗ постійно збагачуються новими даними. Завдяки досягненням імунології вдалося переглянути сутність і структуру багатьох захворювань дихальних шляхів, зокрема захворювань носа, приносних пазух, глотки й вуха. Це позначилося на нових методах діагностики цілої низки захворювань, що при вивченні стало основою для активної розробки методів корекції в системі імунітету у хворих з різноманітною ЛОР-патологією.

На сьогодні основна увага у разі виникнення повторних епізодів інфекції дихальних шляхів приділяється питанням ендогенної схильності дитини, імунній недостатності організму. При цьому як інфекційні агенти, так і форми захворювань можуть бути різними. ДЧХ страждають від інфекцій верхніх дихальних шляхів (риніт, назофарингіт, тонзиліт, ларингіт, трахеїт, бронхіт), бронхопневмоній, а також вірусно-бактеріальних захворювань ЛОР-органів (отит, евстахіїт, аденоїдит, синусит). Найчастішим збудником цих захворювань є віруси, хоча вірусна інфекція настільки часто ускладнюється бактеріальною, що нерідко лікар має справу з інфекцією змішаного генезу. Приєднання бактеріальних інфекцій призводить до наростання тяжкості захворювання й підвищення ризику розвитку ускладнень.

Причинами ГРЗ у дітей найчастіше є віруси грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальні віруси, аденовіруси, риновіруси, серед бактеріальних збудників провідне місце займають *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, останнім часом частіше виділяється *Moraxella catarrhalis*. Більшість цих збудників циркулюють у загальній популяції цілий рік і викликають захворювання незалежно від сезону, але деякі здатні формувати епідемічну ситуацію (що відбувається майже щороку з вірусом грипу). Але навіть у неепідемічний період ГРЗ у багато разів перевищують будь-яку іншу інфекційну патологію.

З кожним роком мікробіологія збагачується новими відкриттями, виявляються нові збудники ГРЗ і різні штами мікроорганізмів, вивчаються постійно мінливі властивості збудників, особливо їх чутливість до антибактеріальних препаратів. Велике значення в розвитку повторних епізодів бактеріальної інфекції має збільшення резистентності до антибіотиків пневмокока, гемофільної палички, золотистого стафілокока як одних із частих бактеріальних збудників захворювань дихальних шляхів у дітей. Відсутність ефективності антибіотикотерапії у ДЧХ призводить до затяжного рецидивуючого перебігу та загострення хронічних вогнищ інфекції. Особливо це стосується дітей, що відвідують дитячі садки, будинки дитини та є назофарингеальними носіями пневмокока (Козлов Р.С., 2010). Використання антибіотиків, особливо повторних курсів, не попереджує розвиток рецидивів захворювання бактеріальних інфекцій та часто формує антибіотичну резистентність до різних штамів бактерій. Ризик реінфекції збільшується за наявності в ДЧХ аденоїдної гіперплазії, хронічного тонзиліту, риносинуситу, та використання антибіотиків не приводить у них до повної елімінації бактеріальних збудників. Синтез антитіл ще недостатньо розвинутий у дітей раннього й дошкільного віку. Це пояснює підвищену схильність дітей цього віку до пневмокока, гемофільної палички та інших збудників і розвитку повторних респіраторних захворювань.

Останніми роками все більше уваги привертає у розвитку ГРЗ зростаюча роль мікоплазм, уреаплазм, хламідій і грамнегативних бактерій. У дітей першого року життя з рецидивуючими формами респіраторної патології виявлено асоціацію типових та атипичних (внутрішньоклітинних) збудників у 80% випадків (герпесвіруси, хламідії, мікоплазма) (І.І. Редько та співавт.). За наявності рецидивуючих форм респіраторної патології в дітей велике значення надається персистенції атипичних внутрішньоклітинних збудників — мікоплазмі, хламідіям, герпесвірусам, а також асоціації їх між собою або з типовими бактеріями та вірусами. Хронічні вірусні, внутрішньоклітинні, бактеріальні, протозойні і глистні інфекції сприяють послабленню природного імунітету. У всьому світі спостерігається зростання гострих і хронічних інфекційних захворювань, що викликаються умовно-патогенними мікробами. Основну роль у формуванні групи ДЧХ відіграє не власне інфекційний агент, а ендогенні передумови — незрілість та неефективність імунних механізмів. Зниження імунологічної резистентності населення спостерігається сьогодні повсюди.

Часті повторні ГРЗ притаманні насамперед дітям раннього віку з недостатнім імунітетом, зумовленим конституціональними особливостями та генетичною схильністю до бронхолегеневої патології. Існує чимало чинників, що сприяють збільшенню цієї



В.В. Бережний

несприятливої ситуації, які можуть бути ендо- і екзогенними, різними за походженням і біологічною дією. До них належать преморбідні фонові стани дітей раннього віку (гіпотрофія, вітамінна, мікроелементна та білкова недостатність), перенесені захворювання (рахіт, анемія), забруднення довкілля, стресові ситуації в сім'ї та ін. За умови дії таких чинників у дитини з незрілими захисно-приспосувальними механізмами (з боку клітинного і/або гуморального імунітету, а також неспецифічних чинників захисту) утворюється хибне коло: антигенна стимуляція імунної системи призводить не до підвищення імунітету, а до виснаження його резервів, потім до розвитку вторинних імунodefіцитних станів, що сприяє рецидиву патології та підвищенню захворюваності дітей.

У багатьох дітей дошкільного віку формуються вогнища хронічного запалення ЛОР-органів і дихальних шляхів, передумовою до цього є фізіологічна незрілість імунної системи, особливо місцевого імунітету слизових.

Одним із чинників схильності розвитку вірусних і бактеріальних рецидивуючих респіраторних інфекцій є фізіологічний дефіцит IgG і IgA у дітей до 14 років. Тільки до 8-10 років синтез особистих IgG, а до 14 років — IgA досягає рівня дорослого.

У дітей раннього віку відзначається досить низький рівень інтерферонів та їх активності, незавершеність фагоцитозу, незважаючи на його високу активність. Однією з частих причин, що призводить до рецидивуючих респіраторних інфекцій, є порушення хемотаксичної активності нейтрофілів, дефіцит клітинного імунітету (зниження регуляторних популяцій CD4+, CD8+ їх проліферативна активність), порушення продукції цитокінів — ІЛ-2, ІФН α , ІФН γ (Дранник Г.М., 2010). Велике значення надається також функціональному стану дендритної клітини, яка має здатність до міграції і адгезії, продукції різних цитокінів і молекул коstimуляції, експресії різних рецепторів, Toll-like рецепторів (TLR), відповідальних за розпізнавання інфекційних агентів. Отже, дендритні клітини відіграють ключову роль в ініціюванні та регуляції імунної відповіді, а недостатня функціональна активність їх сприяє розвитку рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів.

Серед інших чинників, що сприяють виникненню рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів, варто відзначити високу контагіозність дітей у дитячих колективах, переохолодження, недостатнє вживання вітамінів і мікроелементів (наприклад, цинку, йоду, заліза та ін.). Ослабленню імунітету сприяє також гіподинамія (телевізійна, комп'ютерна), відсутність умов у школі та вдома для фізичних вправ та ін.

Дозрівання імунної системи триває протягом усього дитячого віку, однак часті захворювання в поєднанні з іншими несприятливими чинниками в дітей призводять до зриву становлення імунітету, у результаті патологічний процес стає рецидивуючим, не піддається стандартним методам лікування.

Ризик розвитку ГРЗ та їх рецидивів, схильності до затяжного й ускладненого перебігу захворювань підвищується в дітей раннього віку за наявності несприятливого преморбідного фону (несприятливий перебіг вагітності, недоношеність, бронхолегенева дисплазія, уроджені вади серця, внутрішньочеревне інфікування, штучне вигодовування, порушення мікробіоцинозу та ін.). Рецидивуюча бактеріальна й грибкова інфекції сприяють сенсифікації організму, формуванню хронічних захворювань. Повторні епізоди вірусної інфекції є

тригерним чинником загострення алергічних захворювань у дітей (бронхіальна астма, алергічний риніт) з урахуванням етіопатогенезу, впливу чинників зовнішнього оточення, які формують схильність організму дитини до частих респіраторних захворювань. Організація допомоги ДЧХ полягає у проведенні профілактичних заходів, спрямованих на попередження захворювань та зміцнення їх здоров'я, а також своєчасне та повноцінне лікування захворювань.

Підвищення загальної реактивності організму — важливий і загальноновизнаний розділ оздоровчих заходів у ДЧХ. Серед методів їх оздоровлення варто відзначити раціональний режим дня, загартовування, оптимальне харчування та імунокорекцію. За наявності різноманітних способів оздоровлення таких дітей необхідний строго індивідуальний підхід до застосування конкретного заходу або введення лікарського засобу в комплексну імунореабілітаційну програму з урахуванням віку дитини, частоти та тяжкості перенесених ГРЗ, супутньої патології, стану імунної системи дитини, пори року та епідемічної ситуації в регіоні. У виборі методів фармакологічної імуностимуляції та боротьби з інфекцією необхідно бути дуже обережними та ретельно оцінювати кожен крок. Більшість препаратів мають неспецифічну імуотропну дію, підсилюють активність як імуностимулюючих, так і імуносупресивних механізмів, що може викликати несприятливий ефект. Якщо ухвалюється рішення про проведення антибіотикотерапії, необхідно враховувати ту обставину, що таке лікування може призвести до подальшого, вже ятрогенного порушення імунної системи чи то через пряму імуносупресивну дію цієї терапії, чи то внаслідок усунення антигенної стимуляції, що захищає організм від реінфекції. Тільки послідовна та комплексна відновна терапія за умови чіткого виконання всіх рекомендацій протягом 2-3 років приведе до помітного зменшення частоти гострих респіраторних захворювань у дітей та збереження їх здоров'я.

Ураховуючи основну роль недостатності та незрілості імунітету в представників групи ДЧХ, для профілактики й лікування в них респіраторних інфекцій особливі надії покладають на імунореабілітаційні заходи, зокрема на сучасну фармакологічну імунокорекцію, яка розглядається як один з основних компонентів патогенетичної терапії рецидивуючих респіраторних інфекцій, а також використовується для профілактики частих ГРЗ. На тлі недостатності імунної системи дія антибіотиків, протівірусних, протигрибкових та інших хіміотерапевтичних засобів малоефективна, оскільки ці лікарські препарати тільки пригнічують розмноження збудника захворювання, а кінцеве його виведення з організму є результатом діяльності чинників імунітету. У зв'язку з цим у педіатричній практиці значне місце займають імуномодуючі препарати.

Нині широко застосовуються імуномодулятори різних видів, що діють на клітини моноцитарно-макрофагальної системи, для активізації специфічних і неспецифічних чинників захисту організму. До препаратів, що мають імуномодуючу дію, належать бактеріальні препарати, препарати тимуса, кісткового мозку, синтезовані аналоги природних імуномодуляторів та біологічно активних субстанцій (рекомбінантні інтерферони, індуктори інтерферогенезу).

У будь-якому разі імунокорекцію варто проводити з урахуванням провідної причини схильності до інфекції: у разі ураження Т-лімфоцитарної ланки імунітету використовують препарати тимуса; вродженої імунної толерантності — препарати, що пригнічують активність лейкоцитів-супресорів; алергічних або аутоімунних станів — препарати, що активізують Т-супресори; недостатності фагоцитозу — препарати, що активують фагоцитоз.

Проведення неспецифічної імуностимуляції викликає чимало заперечень серед учених. Урахувати різний ступінь активності клітин, підібрати відповідні дози препаратів для диференційованої терапії — дуже важке завдання, що має на увазі як індивідуальну реактивність, так і поліморфність патогенетичних чинників, що реалізують схильність до патологічного стану.

Призначення імуностимулюючої терапії без урахування точок впливу препаратів і патогенетичних основ захворювання може призвести до активізації як супресорів, так і хелперів, цитотоксичних клітин (кілерів) і, врешті-решт, до ще більшого дисбалансу імунної системи. При виборі схеми імунокоригуючої

терапії в кожній конкретній клінічній ситуації варто враховувати індивідуальні особливості організму дитини після всебічної оцінки анамнезу, клінічного стану та аналізу імунологічних зрушень у його організмі.

Бактеріальні імунокоректори

Специфічна активна імунізація проти найбільш поширених збудників ГРЗ вигідно відрізняється від неспецифічної імуностимуляції своєю цілеспрямованістю та ефективністю.

На жаль, у найефективнішого методу профілактики інфекційних захворювань — вакцинації — сьогодні обмежені можливості. Існують вакцини проти пневмокока, гемофільної палички та інших інфекцій, щороку з'являються нові вакцини проти вірусу грипу. Але проти більшості збудників вакцин не існує, не кажучи вже про відсутність полівакцин з антигенами основних збудників респіраторних інфекцій.

Вакцинація проти вірусу грипу згідно з існуючим календарем щеплень має рекомендований характер, тому створення типоспецифічного протівірусного імунітету не може захищати дітей від інших штамів вже відомого збудника. Тому антигенний дрейф вірусу грипу потребує щорічної вакцинації проти грипу й створення нових вакцин. При цьому варто також враховувати обмеження економічних можливостей населення України щодо придбання вакцин. Перенесені вірусні інфекції, наприклад, РС-інфекція, не залишають стійкого імунітету, тому можлива реінфекція навіть протягом одного епідемічного сезону (Hall C.B. et al., 2001).

Варто відзначити, що перенесені РСВ-бронхіоліт або бронхіт залишають після себе бронхіальну гіперактивність, яка сприяє розвитку обструктивних епізодів за наступної ГРІ (Куличенко Т.В., 2009).

Не менш важливою є профілактика рецидивуючих бактеріальних інфекцій, зумовлених пневмококом, гемофільною паличкою, що є основною причиною смерті дітей від пневмоній, менінгіту та інших гнійних проявів.

Не менш важливим є захист дитячого населення проти захворювань, зумовлених патогенним стафілококом, клебсіелою, моракселою, стрептококами, зокрема групи А, вакцини проти яких відсутні. Тому велике значення мають так звані вакциноподібні препарати, дія яких спрямована на створення специфічного імунітету проти конкретного збудника.

У зв'язку з цим останніми роками для лікування й профілактики захворювань у ДЧХ широке застосування отримали імунокоректори бактеріального походження, що викликають формування селективно-імунної відповіді проти конкретних збудників.

Бактеріальні імунопрепарати поділяються на три групи:

- очищені бактеріальні лізати;
- імуностимулюючі мембранні фракції;
- бактеріальні рибосоми в комбінації з мембранними фракціями.

У деяких комплексних препаратах лізис мікроорганізмів здійснюється на основі оригінальної біологічної методики, яка дає змогу отримати непатогенні антигени із збереженням специфічних властивостей кожного штаму.

Усі імуномодулятори бактеріального походження містять антигени проти двох найчастіших бактеріальних збудників респіраторних інфекцій — пневмокока й гемофільної палички, які в структурі захворюваності дітей мають значну питому вагу. Однак серотипи пневмокока в препаратах мають деякі відмінності.

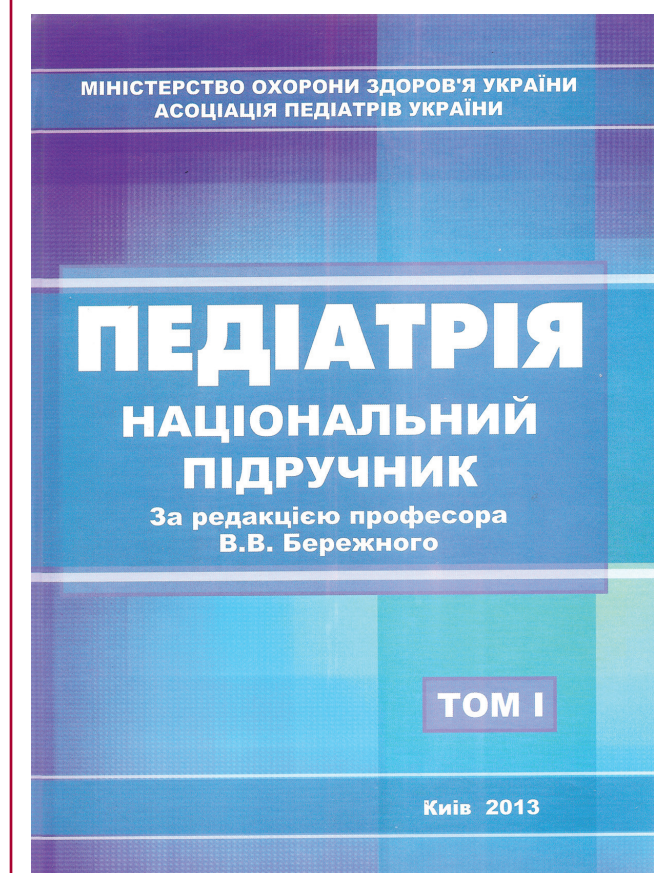
Спосіб введення в організм дітей імуномодуляторів мікробного походження різний: пер ос (таблетки, капсули); уприскування в ніс, сублінгвально. Курс вакцинації й підтримувальний курс у різних мікробних імуномодуляторів також відрізняється.

На сьогодні на фармацевтичному ринку країни існує кілька сучасних імуномодуляторів багаточислової дії — очищених бактеріолізатів і препаратів на основі мікробних рибосом. Вибір одного з цих препаратів має враховувати спрямованість дії кожного з них. Вектор програми для кожного препарату різний, і головне питання, яке ставить перед собою лікар при призначенні імуномодулятора, має стосуватися того, яка імунна відповідь у певному клінічному випадку краща — системна чи місцева. Відповідь на це питання залежить від стану імунітету

дитини, тяжкості та поширеності патології, наявності ускладнень та інших чинників.

За сучасними даними, лімфоглоткове кільце є одним з основних органів, що забезпечують організм інформацією про антигенний склад довкілля в постнатальний період життя людини. Дозозалежний характер імунної відповіді верхніх дихальних шляхів з можливою автономною або генералізованою реакцією дає можливість не тільки забезпечити високий специфічний захист верхніх дихальних шляхів від збудників, але й сформувати специфічну загальну імунну відповідь. Найтісніше взаємодія імунних утворень лімфоглоткового кільця дихальних шляхів з подібними структурами шлунково-кишкового тракту (пейєровими бляшками, апендиксом і т.д.) дає можливість вибирати різні варіанти вакцинотерапії — системну або топічну.

Аналізуючи основні властивості вищенаведених бактеріальних імуномодуляторів, їх використання з урахуванням імунного статусу та самого захворювання, можна зробити вибір того чи іншого імуномодулятора з урахуванням доказової медицини, співвідношення ефективності та вартості препарату (економічна ефективність).



Національний підручник з педіатрії рекомендований до видання Вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.А. Шупика, МОЗ України (протокол № 10 від 12.12.2012 р.), Комісією з медицини науково-методичної ради з питань освіти Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України (протокол № 4 від 27.12.2012 р.), Асоціацією педіатрів України. Національний підручник включає 2 томи. Перший том вміщує сучасну інформацію по нормативно-правовому забезпеченню державної політики України щодо охорони материнства і дитинства, імунопрофілактиці інфекційних хвороб, імунокорекції повторних епізодів інфекції дихальних шляхів. Викладені питання фізіології та патології періоду новонароджуваності, вигодовування дітей першого року життя, лікування порушень мікробіоценозу кишечника. Представлені сучасні дані щодо діагностики, лікування, профілактики захворювань органів дихання та алергічних станів, серцево-судинної системи, системних уражень сполучної тканини та запальних артропатій. В окремих розділах розглянуті питання гематології та залізодефіцитних станів у дитячому віці, гіповітамінози та рахіт. Національний підручник рекомендується лікарям педіатрам, загальної практики — сімейної медицини, інтернам, ординаторам, аспірантам. За додатковою інформацією звертайтеся на кафедру педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.А. Шупика, за адресою: 04655 м. Київ, вул. Богатирська, 30 тел. 412-40-58