

В.А. Булгакова, д.м.н., И.И. Балаболкин, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, В.В. Ушакова, Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Современное состояние проблемы часто болеющих детей

Одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии остается проблема часто болеющих детей (ЧБД). Данные официальной статистики и опубликованные результаты многоцентровых клинико-социальных исследований свидетельствуют, что острые респираторные инфекции (ОРИ) составляют наиболее распространенную группу патологий, на которую в структуре инфекционной заболеваемости приходится более 90%. Термин ЧБД не является нозологической формой и диагнозом в медицинском понимании, поэтому в рубрикации МКБ-10 его нет, не используют его и за рубежом. Тем не менее еще в середине 1980-х гг. отечественная педиатрическая служба с целью рациональной организации реабилитационных мероприятий сочла целесообразным выделить склонных к повышенной заболеваемости острой респираторной инфекцией детей в особую категорию и обозначить ее как группу ЧБД.

Считается, что среди причин частой заболеваемости ОРИ детей можно выделить две группы факторов: связанных с изменением иммунного реагирования организма (анте- и перинатальные факторы, предрасположенность к Th2-типу иммунного ответа – атопии), и связанных с большим числом контактов с потенциальными возбудителями, которые в условиях выраженного изменения иммунного реагирования проявляются в виде очередного эпизода ОРИ (начало посещения детских учреждений, неблагоприятные социально-бытовые условия, неоправданное назначение антибиотиков и антипиретиков). Максимальная заболеваемость острыми респираторными инфекциями отмечается в возрасте от 12 мес жизни до 6 лет и составляет в среднем от 4 до 8 заболеваний в год. Среди школьников заболеваемость снижается до 2-5 случаев в год, а среди взрослых она не превышает 2-4 заболеваний на протяжении года.

Большинством исследователей показано, что иммунная система ЧБД не имеет грубых первичных и приобретенных дефектов и характеризуется крайней напряженностью процессов иммунного реагирования, нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей. Указанные изменения, по-видимому, возникают вследствие длительного и массивного антигенного воздействия на организм ребенка.

Повторные инфекции часто вызывают бактерии *Haemophilus influenzae* (особенно тип b), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*; вирусы (преимущественно риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы); представители семейства *Chlamydia* и *Mycoplasma* (особенно *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*). Вирусологическое исследование смывов из носоглотки обнаружало выраженную инфицированность ЧБД респираторными вирусами и герпесвирусами [26], установлена прямая зависимость между интенсивностью персистенции вирусов и частотой возникновения ОРИ в течение года, длительная и массивная персистенция различных вирусов в организме ребенка определяет высокий уровень острой респираторной заболеваемости (6-8 раз и более) в течение года. При обследовании ЧБД можно обнаружить также интенсивную микробную колонизацию на слизистых оболочках грибами рода *Candida*, стафилококками, гемофильной палочкой, моракселлой, энтеробактериями, микоплазмами и даже синегнойной палочкой. В носовых пазухах, лакунах небных и глоточных миндалин нередко обнаруживают анаэробы.

ЧБД относят ко II группе здоровья (дети с отягощенным биологическим анамнезом, функциональными и морфологическими особенностями, то есть дети с риском развития хронического заболевания), медицинская помощь им состоит из трех основных направлений.

1. Восстановительные или реабилитационные мероприятия, которые направлены на снижение антигенного воздействия, санацию местных очагов хронической инфекции и повышение резистентности организма ребенка в целом. Эти мероприятия проводят в период клинической ремиссии. Данное направление, хотя и является наиболее трудоемким и длительным, определяет лечение таких детей.

2. Этиотропная и патогенетическая терапия ОРИ.

3. Иммунопрофилактика и иммунотерапия.

Повышение общей реактивности организма – важный и общепризнанный раздел оздоровительных мероприятий ЧБД. Среди методов оздоровления следует отметить рациональный режим дня, оптимальное питание, закаляющие процедуры и иммунокоррекцию. Н.А. Коровина и соавт. рекомендуют проводить иммуномодулирующую терапию с учетом ведущей причины предрасположенности к инфекции и «точек приложения» иммунных препаратов. Другие авторы считают, что прицельный подбор иммуномодуляторов на основе клинико-иммунологического обследования ЧБД в настоящее время, как правило, трудноосуществим на практике, а иммунологическое обследование в таких случаях недостаточно информативно. В большинстве случаев выбор препарата осуществляют эмпирически, по клиническим показаниям. Иммунологическое обследование ЧБД следует проводить главным образом для исключения первичной иммунной недостаточности, при которой эмпирическая иммунотерапия может оказаться неэффективной, а частые ОРИ – «маской» более серьезных заболеваний. Тем не менее все сходится во мнении, что мобилизация иммунной сопротивляемости ЧБД, даже если их заболеваемость обусловлена в значительной мере социально-гигиеническими или другими неиммунными причинами, может оказать положительный клинический эффект. Именно поэтому иммуномодулирующая терапия остается методом выбора лечения ЧБД.

Арсенал препаратов, используемых в качестве иммунокорректирующих и иммуномодулирующих средств в группе ЧБД для профилактики и лечения ОРИ постоянно увеличивается, однако существенного прогресса в результатах лечения пока не отмечено. В связи с этим актуальной представляется разработка новых технологий и методов лечения, сочетающих безопасность и эффективность проводимой терапии, некоторые из которых уже представлены в программах и стандартах ведения детей с отклонениями здоровья и хроническими болезнями. Оптимальным методом иммунопрофилактики и иммунотерапии ЧБД считают специфическую вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции, применение иммуномодуляторов микробного происхождения или бактериальных вакцин.

Учитывая, что для ЧБД характерна персистенция инфекции в различных отделах респираторного тракта, целесообразным представляется применение препаратов с комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием. Такими свойствами обладают индукторы эндогенного интерферона, активно используемые сегодня не только в лечении, но и в профилактике ОРИ. Среди иммуномодуляторов с противовирусной активностью представляет существенный интерес инозин пранобекс (Изопринозин, Тева, Израиль). Клинические исследования показали, что он хорошо переносится (практически неиммуногенный), что, по-видимому, обусловлено близостью составляющих частей препарата эндогенным веществам, обнаруженным в организме. Препарат разрешен для применения в педиатрической практике. Химически он представляет собой соль парацетамидобензойной кислоты и N,N-диметил-амино-2-пропанола и (β-изомера инозина в соотношении 3:1. Инозин – пуриновое соединение, входящее в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических

пуриновых нуклеотидов. Инозин пранобекс восстанавливает и усиливает деятельность клеток иммунной системы, повышает способность организма эффективно противостоять инфекциям, обладает не только иммуномодулирующим, но и противовирусным (подтвержденным *in vivo* и *in vitro*) действием. Иммуномодулирующее действие препарата обусловлено в первую очередь влиянием на функции Т-лимфоцитов. Он ускоряет дифференцировку костномозговых предшественников Т-лимфоцитов в зрелые Т-клетки, усиливает пролиферацию активированных митогенами или антигеном Т лимфоцитов, увеличивает продукцию антител В клетками за счет активации вспомогательных Т лимфоцитов, повышает функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Инозин пранобекс усиливает фагоцитарную активность макрофагов, нормализует продукцию интерлейкинов и интерферона.

Противовирусный эффект препарата обусловлен подавлением репликации ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Инозин пранобекс предохраняет пораженные клетки от поствирусного снижения синтеза белка. Применяют препарат перорально в форме таблеток по 0,5 г активного вещества. Фармакокинетика хорошо изучена. Максимальная концентрация достигается через 1 ч после приема 1,5 г препарата. I период полувыведения (50 мин) связан с выведением инозина и проходит с образованием мочевой кислоты. II период полувыведения диметиламино-2-пропанол (3-ацетамидо-бензоата равен 3-5 ч, при этом метаболиты выводятся почками. Во время приема инозина пранобекс нельзя применять иммунодепрессанты и аналогичные препараты, обладающие нефротоксичным действием. Комплексное действие инозина пранобекс объясняет его успешное применение при различных, в том числе трудно поддающихся терапии, инфекционных заболеваниях. В течение многих лет препарат успешно используют для лечения герпесвирусных инфекций, кори, эпидемического паротита, вирусных гепатитов, папилломавирусной инфекции и др.

В ряде стран (США, Канада, Франция) инозин пранобекс применяли для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, особенно на ее ранних доклинических стадиях развития.

Применение препарата у больных герпетической инфекцией уменьшает длительность рецидивов и частоту обострений. Иммунокорректирующая и противовирусная активность инозина пранобекс отмечается не только в местах клинических проявлений инфекции (везикулы, эрозии), но и в нервных ганглиях. Препарат оказывает лечебное действие как в фазе обострения герпетической инфекции, так и в межрецидивный период. Для купирования рецидива необходимо в самом начале обострения назначать максимально высокую дозу препарата (50 мг/кг/сут), а не ограничиваться малыми дозами. Эту дозу следует применять в течение 5-9 дней, в зависимости от быстроты регресса клинических проявлений инфекции. После купирования рецидива инозин пранобекс назначают в поддерживающей дозе (2 табл. в сутки). При тяжелом течении инфекции препарат в поддерживающей дозе назначают длительно – на период до 6 мес. При средне-тяжелой форме инфекции поддерживающую терапию проводят в течение 3 мес, при легкой – в течение 1 мес. Если во время приема поддерживающей дозы возникает

очередной рецидив герпесвирусной инфекции, пациенту снова назначают максимально высокую дозу препарата. Показана высокая эффективность инозина пранобекс у детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией. Пациенты получали препарат в дозе 50-100 мг/кг/сут в 3-4 приема перорально. Проводили три курса лечения по 10 дней с интервалом в 10 дней. После окончания терапии выявлена положительная динамика показателей иммунного и цитокинового статуса, исчезновение серологических маркеров репликации вируса и клинических симптомов заболевания.

Согласно результатам изучения иммуномодулирующего действия инозина пранобекс у больных атопическим дерматитом во время рецидивов, осложненных бактериальной и вирусной инфекцией, эффективность его примерно одинакова при всех клинико-иммунологических вариантах заболевания (75-80%). Препарат назначали перорально ежедневно по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 7-10 дней. У ряда больных подобные курсы повторяли дважды с 10-дневным перерывом. Исследование иммунного статуса до и после лечения установило значимое ($p < 0,05$) повышение общего количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, CD4⁺-лимфоцитов, что подтверждает универсальное иммуностимулирующее действие препарата, направленное на Т-клеточное звено иммунитета. Переносимость инозина пранобекс была хорошей, побочных эффектов не наблюдали. Результаты клинических анализов крови и мочи после лечения не выявили какой-либо патологии. Отдаленные наблюдения показали, что количество обострений у 58% больных уменьшилось, а периоды ремиссии оказались более длительными у 80%. Данный опыт применения инозина пранобекс при атопии особенно актуален в связи с высокой частотой развития аллергической патологии у ЧБД, а также увеличением пациентов с аллергической патологией и частыми ОРИ, герпесвирусной инфекцией.

В период эпидемии гриппа и ОРВИ считают целесообразным назначение препаратов с двойным механизмом действия (иммуномодулирующим и противовирусным), к каким и относится инозин пранобекс. Препарат действует на многие вирусы, вызывающие ОРИ (в том числе и грипп), в профилактических целях его назначают по 1 табл. 2 раза в сутки в течение 10-14 дней. Своевременное назначение инозина пранобекс в качестве этиотропного препарата при ОРИ и гриппе уменьшает выраженность клинических проявлений, сокращает продолжительность болезни, позволяет предотвратить развитие осложнений, в том числе и пневмонии. При ОРВИ препарат рекомендуют назначать в противовирусной дозе (50-100 мг/кг/сут, разделенных на 3-4 приема) в течение всего острого периода болезни (5-10 дней в зависимости от длительности вирусемии и выраженности синдрома интоксикации). Для восстановления иммунологических показателей и уменьшения астении после пневмонии и ОРИ инозина пранобекс назначают по иммуномодулирующей схеме: по 1 табл. 2 раза в сутки в течение 14-28 дней. У ЧБД со сниженным иммунитетом, наличием хронической патологии ЛОР-органов и рецидивирующих инфекционных заболеваний дыхательных путей целесообразны повторные (2-3) курсы лечения вточной дозе 50 мг/кг по 10 дней с перерывом в 10 дней. Таким образом, инозин пранобекс (Изопринозин, Тева, Израиль) – высокоэффективный иммунокорректирующий препарат, удобный для использования в детском возрасте, хорошо переносимый, не вызывающий побочных эффектов, что позволяет широко применять его в педиатрической практике.

Статья напечатана в сокращении.

«Педиатрическая фармакология», № 2, 2007 г.