

ПЕДИАТРИЧЕСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ
МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ВРАЧЕЙ
ФЕДЕРАЦИЯ ПЕДИАТРОВ СТРАН СНГ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
ИМ. С. П. БОТКИНА

Этот согласительный документ (консенсус) предназначен для врачей-педиатров, перед которыми стоит проблема выбора препарата, способного повлиять на заболеваемость детей, подверженных частым острым респираторным вирусным инфекциям. Он будет полезен специалистам, которые в своей повседневной работе сталкиваются с пациентами, имеющими склонность к этим инфекциям.

ПРИМА

ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по иммуномодулирующим препаратам

в амбулаторной практике

(консенсус)

2-е издание



ПЕДИАТРИЧЕСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ
МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ВРАЧЕЙ
ФЕДЕРАЦИЯ ПЕДИАТРОВ СТРАН СНГ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
ИМ. С. П. БОТКИНА

ПРИМА
ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по иммуномодулирующим препаратам
в амбулаторной практике
(консенсус)

Издание второе,
переработанное и дополненное

Москва
2017

УДК 615.03
ББК 52.817.18
П76

Руководители проекта:

профессор **В. А. Ревякина**,
профессор **Н. Г. Астафьева**,
профессор **Н. И. Ильина**,
профессор **Н. А. Геппе**.

П76 ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : РГ-Пресс, 2017. — 80 с.

ISBN 978-5-9988-0602-5

Этот согласительный документ (консенсус) предназначен для врачей-педиатров, перед которыми стоит проблема выбора препарата, способного повлиять на заболеваемость детей, подверженных частым острым респираторным вирусным инфекциям. Он будет полезен специалистам, которые в своей повседневной работе сталкиваются с пациентами, имеющими склонность к этим инфекциям.

УДК 615.03
ББК 52.817.18

Клинические рекомендации

**ПРИМА:
ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ ПРЕПАРАТАМ
В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ (КОНСЕНСУС)**

Подписано в печать 20.09.2017. Формат 70×100 1/16.
Печать офсетная. Печ. л. 5,0. Тираж 7500 экз. Заказ №

ISBN 978-5-9988-0602-5

© Коллектив авторов, 2015
© Коллектив авторов, 2017, с изменениями

РУКОВОДИТЕЛИ ПРОЕКТА:

**В. А. Ревякина, Н. Г. Астафьева,
Н. И. Ильина, Н. А. Геппе**

СОСТАВ ЭКСПЕРТОВ

**Абелевич Майя Михайловна,
Нижний Новгород**
*заслуженный врач РФ, кандидат
медицинских наук*

**Астафьева Наталья Григорьевна,
Саратов**
*зав. кафедрой клинической
иммунологии и аллергологии
Саратовского государственного
медицинского университета
им. В. И. Разумовского, профессор,
доктор медицинских наук,
гл. аллерголог Саратовской области,
заслуженный врач РФ, член ERS,
член EAACI*

**Геппе Наталья Анатольевна,
Москва**
*зав. кафедрой и директор клиники
детских болезней ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский университет),
профессор, доктор медицинских наук,
заслуженный врач РФ, член ERS,
член EAACI*

**Горелов Александр Васильевич,
Москва**
*профессор кафедры клиники детских
болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет), доктор
медицинских наук*

**Дронов Иван Анатольевич,
Москва**
*доцент кафедры клиники детских
болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет), кандидат
медицинских наук*

**Заплатников Андрей Леонидович,
Москва**
*профессор кафедры педиатрии
Российской медицинской академии
постдипломного образования, декан
педиатрического факультета,
профессор, доктор медицинских наук*

**Елкина Татьяна Николаевна,
Новосибирск**
*зав. кафедрой поликлинической
педиатрии Новосибирского
государственного медицинского
университета, профессор, доктор
медицинских наук, член ERS*

**Иванова Наталья Александровна,
Санкт-Петербург**
*доцент кафедры педиатрии
Военно-медицинской академии,
кандидат медицинских наук, член EAACI*

**Ильенко Лидия Ивановна,
Москва**
*зав. кафедрой госпитальной
педиатрии № 2 педиатрического
факультета и декан педиатрического
факультета ГБОУ ВПО «Российский
национальный исследовательский
медицинский университет им.
Н. И. Пирогова», профессор, доктор
медицинских наук*

**Ильина Наталья Ивановна,
Москва**
*главный врач клиники ГНЦ Института
иммунологии ФМБА, профессор, доктор
медицинских наук, член EAACI*

**Калюжин Олег Витальевич,
Москва**
*профессор кафедры аллергологии
и иммунологии ФГАОУ ВО Первый*

МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), доктор медицинских наук

**Камаев Андрей Вячеславович,
Санкт-Петербург**

доцент кафедры аллергологии и клинической фармакологии ФПК и ППВ Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, кандидат медицинских наук

**Карпова Елена Петровна,
Москва**

зав. кафедрой оториноларингологии Российской медицинской академии постдипломного образования, профессор, доктор медицинских наук

**Козлова Людмила Вячеславовна,
Москва**

зам. председателя Комитета Совета Федерации РФ, профессор, доктор медицинских наук

**Козлов Иван Генрихович,
Москва**

зав. кафедрой фармакологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, профессор, доктор медицинских наук

**Колосова Наталья Григорьевна,
Москва**

доцент кафедры клиники детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), кандидат медицинских наук, член ERS

**Кондратьева Елена Ивановна,
Москва**

главный научный сотрудник Научно-клинического отдела муковисцидоза, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ФПК и ППС

Сибирского медицинского университета и Кубанского медицинского университета

**Кондюрина Елена Геннадьевна,
Новосибирск**

проректор по постдипломному образованию, зав. кафедрой ФПК и переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета, член ERS, член EAACI

**Лусс Людмила Васильевна,
Москва**

зав. отделом поликлиники клиники ГНЦ Института иммунологии ФМБА, профессор, доктор медицинских наук, член EAACI

**Макарова Ирина Вадимовна,
Санкт-Петербург**

доцент кафедры аллергологии и клинической фармакологии ФПК и ППВ Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, кандидат медицинских наук

**Малахов Александр Борисович,
Москва**

профессор кафедры клиники детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), доктор медицинских наук, главный внештатный детский пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы

**Маркова Татьяна Петровна,
Москва**

профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института повышения квалификации врачей Федерального медико-биологического агентства, доктор медицинских наук

**Машукова Наталья Геннадьевна,
Москва**

кандидат медицинских наук, член ERS, член EAACI

**Продеус Андрей Петрович,
Москва**

зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, профессор, доктор медицинских наук

**Резников Юрий Петрович,
Москва**

зав. лабораторией клинической иммунологии Центральной клинической больницы Управления делами Президента РФ, консультант ГМУ УД Президента РФ, профессор, доктор медицинских наук

**Ревякина Вера Афанасьевна,
Москва**

зав. отделением аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доктор медицинских наук, член ERS, член EAACI

**Савенкова Марина Сергеевна,
Москва**

зав. курсом функциональной диагностики и педиатрии на кафедре клинической функциональной диагностики ФДПО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, профессор, доктор медицинских наук

**Файзуллина Резеда Мансафовна,
Уфа**

профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным курсом ИДПО, Башкирского государственного медицинского университета МЗ РФ, главный детский аллерголог-иммунолог МЗ РБ, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Этот согласительный документ (консенсус) предназначен педиатрам, перед которыми стоит *проблема выбора препарата*, способного повлиять на заболеваемость детей с частыми острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Он будет полезен специалистам, которые в своей повседневной работе сталкиваются с пациентами, имеющими склонность к этим инфекциям. Целесообразность данного документа обусловлена широким, порой необоснованным и нерациональным применением иммуномодулирующих препаратов у детей в амбулаторной практике. В большинстве случаев они назначаются необдуманно, нанося серьезный ущерб здоровью детей. Для повышения уровня знаний и получения базовых представлений о препаратах, используемых для иммуностимуляции детей с частыми ОРИ, предлагается данный консенсус, в создании которого участвовали ведущие специалисты России.

ГЛАВА 1

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ОБ ИММУНИТЕТЕ

Все живые системы: организмы, клетки, клеточные органоиды – должны сохранять биологическую (биохимическую) индивидуальность. Проникновение чужеродных молекул, контакт с вирусами, бактериями, другими паразитами приводит к искажению соответствующих структур и их функций, например ферментов или клеточных мембран, не говоря уже о прямом токсическом вреде в случае попадания паразитов в организм, в его клетки. Способность живых организмов сохранять и совершенствовать свою структуру и функции при различных изменениях внешней и внутренней среды – основа эволюции.

Под термином «иммунитет» (от лат. *immunitas* – освобождение, избавление от чего-либо) понимают способ защиты организма от **генетически чужеродных веществ** – антигенов экзогенного и эндогенного происхождения с целью сохранения и поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической (антигенной) индивидуальности и видовых различий. Иммунная система – это совокупность специализированных органов, тканей и клеток, способных выполнять функцию иммунитета и другие жизненно важные функции, такие как регуляция и координация межсистемных связей. По крайней мере три системы: нервная, эндокринная и иммунная – участвуют в сохранении иммунологической индивидуальности каждой особи в пределах вида.

Выделяют следующие функции иммунитета: 1) распознавание чужеродных субстанций («образов патогенности», антигенов); 2) элиминация чужеродных субстанций из организма; 3) запоминание контакта организма с антигеном (при адаптивном иммунитете).

Одним из наиболее важных обобщений в иммунологии конца XX и начала XXI века стало создание научно обоснованного учения о **врожденном** (от англ. *Innate immunity*), или естественном, и **адаптивном** (от англ. *Adaptive immunity*), или приобретенном (от англ. *Acquired immunity*) иммунитете. В иммунологической практике чаще используют термины **врожденный** и **адаптивный иммунитет** или **врожденный и адаптивный иммунный ответ**. Оба варианта иммунитета реализуются через клеточные и гуморальные факторы. Ушли в прошлое такие термины, как **неспецифический иммунитет**, **неспецифическая иммунологическая реактивность** и им подобные.

Защита организма от инфекционных и других агентов осуществляется в несколько этапов, на каждом из которых повышается ее специфичность. Самая простая линия защиты – это механические барьеры, которые предотвращают попадание инфекций – бактерий, вирусов, грибов и других патогенов – в организм. Если возбудитель проникает через эти барьеры, в процесс защиты включается врожденная иммунная система. В том случае, когда возбудители успешно преодо-

левают воздействие врожденных иммунных механизмов, существует третий уровень защиты — приобретенный (или адаптивный) иммунитет. Эта часть иммунной системы адаптирует свою реакцию во время патологического процесса, улучшая распознавание чужеродного агента. Сформированный иммунный ответ сохраняется после элиминации возбудителя в виде иммунной памяти. Она позволяет механизмам приобретенного иммунитета развивать более быструю и более сильную ответную реакцию при повторном появлении такого же возбудителя.

Врожденный (*неспецифический, конституциональный — устар.*) иммунитет присутствует у всех видов живых существ, обусловлен анатомическими, физиологическими, клеточными или молекулярными особенностями, закрепленными наследственно. Он является первой линией обороны и распознает все виды патогенных микроорганизмов в первые несколько минут или часов после их проникновения в организм, когда еще механизмы приобретенного (адаптивного) иммунитета отсутствуют.

Частью врожденного иммунитета являются барьеры организма. Они включают в себя эпителиальные слои, слизь для предотвращения прилипания микробов и антимикробные пептиды (α -дефензины, β -дефензины), нейтрофилы, эпителиальные клетки и гистатины слюны.

Врожденный иммунитет, как правило, не имеет строгой специфичности к чужеродным антигенам. Клетки врожденной иммунной системы участвуют в реакциях фагоцитоза, цитолиза, бактериолиза и др. Он осуществляет свою функцию посредством разнообразных клеток: макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров (ЕК), Т-клеток естественных киллеров (ЕКТ), интраэпителиальных $\gamma\delta$ Т-клеток, В-1 клеток, синтезирующих естественные антитела, а также клеток Лангерганса, дендритных клеток, являющихся антиген-представляющими клетками, способными стимулировать иммунную систему.

Дендритные клетки (DC) имеют важную функцию в иммунной системе, участвуя в первичном защитном ответе, являющемся механизмом врожденного иммунитета; они забирают антигены и представляют их Т-клеткам. DC являются связующим звеном между врожденными и адаптивными иммунными реакциями, а также в индукции и регулировании антиген-специфических иммунных реакций. Они расположены в лимфоидных органах (селезенке или лимфатических узлах), нелимфоидных тканях (слизистые оболочки) и в крови. DC делят на две категории: миелоидные и плазмоцитоподобные дендритные клетки.

Распознавание чужеродных агентов клетками врожденного иммунитета реализуется через многочисленные рецепторные структуры, такие как рецепторы-мусорщики (scavenger-рецепторы), маннозные рецепторы, рецепторы комплемента (CR1, CR3, CR4), лектиновые рецепторы и др. Особую группу рецепторов врожденного иммунитета составляют так называемые паттерн-распознающие рецепторы (англ. Pattern-Recognition Receptor — PRR). Они распознают консервативные, общие для многих типов микроорганизмов структуры, так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, или образы (англ. Pathogen-Associated Molecular Patterns — PAMP). Структура и функции рецепторов врожденного иммунитета в настоящее время интенсивно изучаются, это касается таких рецепторов, как Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-1, NOD-2, RIG и др. Рецепторы врожденной иммунной системы эволюционно законсервированы.

Первый этап в иммунной защите обеспечивается взаимодействием паттерн-распознающих рецепторов с патоген-ассоциированными молекулами, в ре-

зультате чего инициируются внутриклеточные сигнальные каскады, которые обычно заканчиваются передачей сигнала в ядро и синтезом провоспалительных цитокинов. Связь между врожденным и адаптивным иммунитетом обеспечивается антиген-представляющими клетками. Эти клетки после активации мигрируют к лимфоидным органам для представления антигенов В-клеткам и Т-клеткам, чтобы вызвать ответ адаптивной иммунной системы. Клетки врожденной иммунной системы не образуют клонов. Отсутствие клональности в организации врожденной иммунной системы — одно из ее основных отличий от адаптивной иммунной системы.

Врожденный иммунитет не обладает иммунологической памятью (*эта точка зрения подвергается пересмотру в свете концепции «тренированного иммунитета»*). Феномен тренированного иммунитета позволяет изменить наши представления о фундаментальных основах противомикробной защиты и способствует дальнейшему прогрессу в разработке и более рациональному выбору иммуномодулирующих средств.

Адаптивный (приобретенный, специфический) иммунитет активируется после обнаружения антиген-представляющими клетками патогенных агентов. Функция системы адаптивного, или приобретенного, иммунитета заключается в том, чтобы прицельно уничтожить конкретные патогенные микроорганизмы и любые токсичные молекулы, выработанные ими. Адаптивный иммунитет поддерживается В-лимфоцитами — продуцентами специфических антител, Т-лимфоцитами (хелперными, регуляторными, цитотоксическими и ЕКТ-клетками, которые представляют отдельный субтип Т-клеток. Активированные ЕКТ-клетки секретируют IL-4 и INF- γ и могут участвовать в регуляции иммунного ответа).

Т-лимфоциты созревают в тимусе и несут на своей поверхности Т-клеточный рецептор (*T-Cell Receptor-TCR*). Он отвечает за распознавание процессированных антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости (*MHC*) на поверхности антигенпрезентирующих клеток.

Существует несколько популяций Т-лимфоцитов: хелперы (Th), цитотоксические (Tc) и регуляторные клетки (Treg). Т-хелперы, несущие на своей поверхности кроме Т-клеточного рецептора маркер CD4+, выполняют разнообразные функции: Th0 — наивные лимфоциты — активируются антигенпредставляющими клетками; Th1 продуцируют провоспалительные цитокины, Th2 продуцируют противовоспалительные цитокины; Th17 отвечают за адекватный ответ на бактерии, вирусы, грибы, участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний; Th22 связаны с организацией иммунного ответа на слизистых; Th9 формируют гуморальный иммунный ответ путем взаимодействия с В-лимфоцитами; TFH — Т-фолликулярные клетки — обеспечивают антиген-специфический ответ В-лимфоцитов.

Схема дифференцировки CD4 + Т-клеток, которые демонстрируют замечательную пластичность и способность дифференцироваться во множество различных субпопуляций под действием цитокинов, секретируемых во время праймирования субпопуляций антиген-представляющими клетками (APC), например IL-12 для клеток TH1. Различные субпопуляции можно отличить от факторов транскрипции, которые регулируют и поддерживают свои специфические для линии эффекторные функции, например T-bet для клеток TH1. Молекулы, секретируемые этими субпопуляциями, например IFN- γ для клеток TH1, тонко настроены для управления патогеном, который опосредует выделение определенных молекул APC во время активации TH0 клеток в различные субпопуляции.

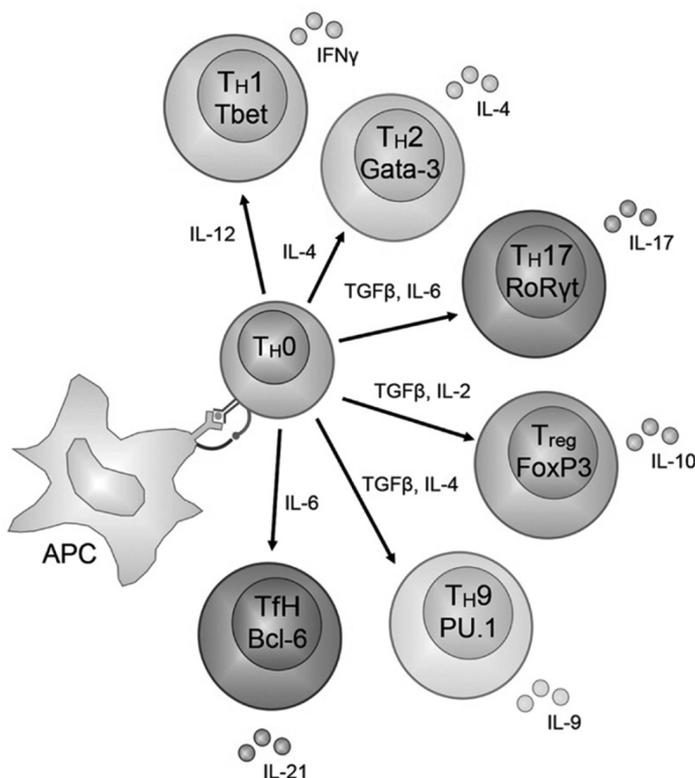


Рис. 1. Дифференцировка и цитокины основных популяций T-хелперных клеток (Russ BE, Prier JE, Rao S and Turner SJ (2013) T cell immunity as a tool for studying epigenetic regulation of cellular differentiation. *Front. Genet.* 4:218. doi: 10.3389/fgene.2013.00218)

В-лимфоциты играют важную роль в гуморальном иммунном ответе и являются важным компонентом адаптивной иммунной системы. Их главные функции заключаются в выработке антител против патогенных микроорганизмов, превращении в В-клетки памяти после активации антигенами и исполнении роли антиген-представляющих клеток. Существует несколько типов В-лимфоцитов: плазматические В-клетки (крупные В-клетки, которые подверглись воздействию антигена, вырабатывают и секретируют большие количества антител) и В-клетки памяти (эти клетки способны жить в течение длительных периодов времени и могут обеспечить быстрый ответ при вторичном воздействии того же антигена, что и при первичном контакте).

Классы и подклассы иммуноглобулинов называют *изотипами*, они отражают разнообразие антител на уровне биологического вида (изотипы IgA, IgM, IgG, IgD, IgE). Класс IgG классифицируют на четыре подкласса (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), класс IgA – на два подкласса (IgA1, IgA2). Все классы и подклассы составляют девять изотипов, которые присутствуют в норме у всех индивидов. Каждый изотип определяется последовательностью аминокислот константной области тяжелой цепи. Каждый изотип играет свою определенную роль. IgA участвует в иммунной защите слизистых оболочек. IgG обеспечивает иммунную защиту с использова-

нием антител против патогенных микроорганизмов. IgE участвует в развитии аллергических реакций. IgM активирует базофилы и тучные клетки для выработки антимикробных факторов.

Долгоживущие клетки памяти, хранящие информацию о ранее действовавших антигенах и формирующие вторичный иммунный ответ, осуществляющийся в более короткие сроки, чем первичный иммунный ответ, обнаружены в популяции как В-лимфоцитов, так и Т-лимфоцитов.

Адаптивный (приобретенный) иммунитет может быть активным, когда он возникает после перенесенного заболевания или после введения вакцины. Пассивный иммунитет развивается при введении в организм готовых антител, в том числе при введении лечебной сыворотки или передаче антител новорожденному с молозивом матери или внутриутробным способом.

Таким образом, адаптивный иммунитет предназначен для тонкого узнавания «чужого» даже при минимальных различиях от «своего». Адаптивный иммунитет формируется в ответ на «запрос», эффекторы — это лимфоидные клетки. С помощью адаптивного иммунитета распознаются индивидуальные молекулы (антигены); реакция на антиген клonalная; велика угроза аутоагрессии. Это специфическая реакция, привязанная к чужеродному антигену, в которой принимают участие клеточные и гуморальные звенья. Между контактом с инфекцией и максимальным ответом существует латентный период. Столкновение с чужеродным агентом приводит к иммунологической памяти. Адаптивный иммунитет обнаруживается только у некоторых организмов. Врожденный и приобретенный иммунитет представляют собой две взаимодействующие части одной системы, обеспечивающей развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции. Врожденный иммунитет предназначен для узнавания опасного и формируется вне зависимости от запроса. Эффекторами выступают миелоидные клетки. С помощью врожденного иммунитета распознаются группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью, при этом популяция клеток реагирует как целое (не клonalно) и угроза аутоагрессии минимальна. Реакция неспецифична, столкновение с инфекцией приводит к немедленной максимальной реакции, включающей клеточные и гуморальные звенья.

В распознавании вирусных инфекций важную роль играют Toll-подобные рецепторы (TLR), главным образом TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, которые располагаются в эндосомах эпителиальных клеток дыхательных путей. Соединяясь с нуклеиновыми кислотами вирусов, они способствуют продукции интерферонов I и III типов. Относительно недавно установлена роль NOD-подобных рецепторов (NLR) в распознавании вирусов. Показано, что NOD2 отвечают за индукцию INF1 типа при RS-вирусной инфекции, гриппе и парагриппе. Выявлено, что после контакта с респираторными вирусами эпителиальные клетки продуцируют целый набор противовирусных веществ. В том числе интерфероны I и III типов, лактоферрин, β-дефензины и оксид азота, а также ряд цитокинов и хемокинов, которые рекрутируют другие клетки врожденного иммунитета и стимулируют адаптивный иммунитет.

Участие целого ряда эффекторных и регуляторных клеток иммунной системы, гемопоэтических и других типов клеток, а также цитокинов — эндогенных низкомолекулярных белковых регуляторов необходимо для развития эффективного иммунного ответа. Цитокины в основном играют регулируемую роль в межклеточных взаимодействиях, активируя или ингибируя активность определенных

клеток. Некоторым цитокинам свойственна прямая эффекторная функция. Цитокины секретируются разными типами клеток, в основном разными популяциями лейкоцитов, и действуют локально от клетки к клетке, соединяясь со специфическими высокоаффинными рецепторами. В настоящее время идентифицировано около 200 цитокинов. Важнейшими цитокинами иммунной системы являются интерфероны, обладающие видоспецифической противовирусной и иммунорегуляторной активностью.

Интерфероны (INF) – семейство белков, обладающих как противовирусным эффектом – активацией клеточных генов, синтезирующих белки, которые ингибируют синтез вирусной ДНК (РНК), так и иммуномодулирующим эффектом – способностью усиливать экспрессию антигенов HLA на клеточных мембранах и увеличивать активность цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров.

Система интерферона быстро реагирует на внедрение возбудителя, обеспечивая естественный иммунитет и влияя на процессы приобретенного иммунитета, что в конечном итоге определяет течение и исход вирусных инфекций. Наиболее изученным свойством интерферона является его способность препятствовать размножению вирусов. При заражении клетки вирус начинает размножаться. Одновременно с этим клетка-хозяин начинает продукцию интерферона, который выходит из клетки и вступает в контакт с соседними клетками. При этом интерферон способен вызывать такие изменения в клетках, которые препятствуют размножению вируса, формированию вирусных частиц и дальнейшему его распространению. В соседних клетках интерферон путем активации 2', 5'-олигоаденилатциклазы и протеинкиназы запускает цепь событий, которые приводят к подавлению синтеза вирусных белков и в некоторых случаях – сборки и выхода вирусных частиц. Интерфероны способны активировать сотни генов, играющих важную роль в защите клетки от вирусов. Они могут лимитировать распространение вирусных частиц путем активации белка р53, что ведет к апоптотической смерти инфицированной клетки. Другим направлением действия интерферонов является стимуляция иммунной системы для борьбы с вирусами. Они повышают синтез молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов. Высокий уровень молекул главного комплекса гистосовместимости I класса обеспечивает эффективную презентацию вирусных пептидов цитотоксическим Т-лимфоцитам и натуральным киллерам (NK). Высокий уровень главного комплекса гистосовместимости II класса обеспечивает презентацию антигенов Т-хелперам, которые в свою очередь выделяют цитокины и координируют активность других клеток иммунной системы. Некоторые виды интерферонов, например, IFN- γ , могут прямо стимулировать клетки иммунной системы, такие как макрофаги и натуральные киллеры.

Выделяют 12 видов интерферонов, обозначаемых греческими буквами. У человека обнаружено 9 видов. Все интерфероны объединяют в три семейства (по способности взаимодействовать с тремя типами рецепторов) (табл.1).

Основные свойства интерферонов представлены в табл. 2.

Интерфероны I и III типов – это важнейшие составляющие врожденной противовирусной защиты. Они играют существенную роль в защите организма от респираторных вирусов. Интерфероны I типа обладают сильным противоопухолевым действием, противовоспалительной и умеренной иммуномодулирующей активностью. Основными клетками-продуцентами интерферонов I типа являются макрофаги, клетки эпителия, фибробласты. Интерфероны II типа обладают уме-

Представление о гомологии и вариантах действия интерферонов

ИНТЕРФЕРОНЫ		
I тип	II тип	III тип
противовирусное	иммуномодулирующее	Противовирусное
INF-альфа – 23 гена, гомология 80%	INF-гамма – 1 ген	INF-лямбда 1 (IL-29)
INF-бета – 1 ген, гомология 60%		INF-лямбда 2 (IL-28A)
INF-омега – 1 ген, гомология 40%		INF-лямбда 3 (IL-28B)
INF-каппа – 1 ген, гомология 30%		

Основные эффекты и сопоставление активности интерферонов

Основные эффекты	α -интерфероны	β -интерфероны	γ -интерфероны
Противоопухолевое действие	сильное	сильное	умеренное
Противовирусная активность	сильная	сильная	слабая
Иммуномодулирующая активность	умеренная	умеренная	сильная
Индукторы	вирусы	вирусы	антигены
Основные клетки-продуценты	макрофаги	эпителий, фибробласты	T-, NK-лимфоциты

ренным противоопухолевым действием, слабой противовоспалительной и сильной иммуномодулирующей активностью. Их продуцируют T- и NK-лимфоциты. INF- γ – ключевой интерферон, переключающий дифференцировку наивных (незрелых) CD4+T-лимфоцитов в направлении Th1-клеток и потенцирующий адаптивные клеточные иммунные реакции в отношении вирусинфицированных клеток. INF- λ обладает большим по сравнению с INF- α и INF- β противовирусным потенциалом при вирусных инфекциях, поражающих главным образом эпителиальные клетки. Продукты интерферон-стимулируемых генов блокируют практически все ключевые этапы жизненного цикла вируса. Начиная с его внедрения в клетку и заканчивая высвобождением дочерних вирионов. Более того, INF- α , INF- β и INF- λ потенцируют адаптивные клеточные противовирусные реакции. В этой связи интерфероны можно рассматривать как связующее звено между врожденным гуморальным ответом и адаптивной клеточной защитой.

В защите организма от инфекционных и неинфекционных агентов большое значение имеет иммунная система слизистых оболочек.

Иммунная защита слизистых оболочек. Поверхность слизистых оболочек в организме человека служит воротами для многих патогенных микроорганизмов. Все слизистые оболочки, включая малые протоки экзокринных желез (слюнных, слезных, сальных, потовых), содержат определенное количество иммунных клеток, которые представлены организованными тканевыми структурами и диффузной лимфоидной тканью. Мукоза-ассоциированная лимфоидная ткань (MALT – mucosa-associated lymphoid tissue) и мукоза-ассоциированная иммунная система

(MAIS – mucosa-associated immune system) – важный компонент защиты организма от действия патогенов внешней среды. Среди лимфоидных образований слизистой оболочки выделяют следующие анатомически связанные зоны:

- лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (GALT);
- лимфоидная ткань, ассоциированная с носоглоткой (NALT – nasal-associated lymphoid tissue); в том числе парные лимфоидные образования кольца Пирогова – Вальдейера (O-MALT, organized mucosa-associated lymphatic tissue); лимфоидная ткань, ассоциированная с евстахиевой трубой (TALT-Tube – associated lymphoid tissue);
- лимфоидная ткань, ассоциированная с гортанью (LALT-larynx-associated lymphoid tissue);
- лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами (BALT – bronchi-associated lymphoid tissue).

Несмотря на территориальную разобщенность между системным иммунитетом и лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми, все основные отделы иммунной системы благодаря уникальной способности иммунных клеток к миграции и рециркуляции функционируют как единое целое (концепция иммунной солидарности слизистых) (рис.2).

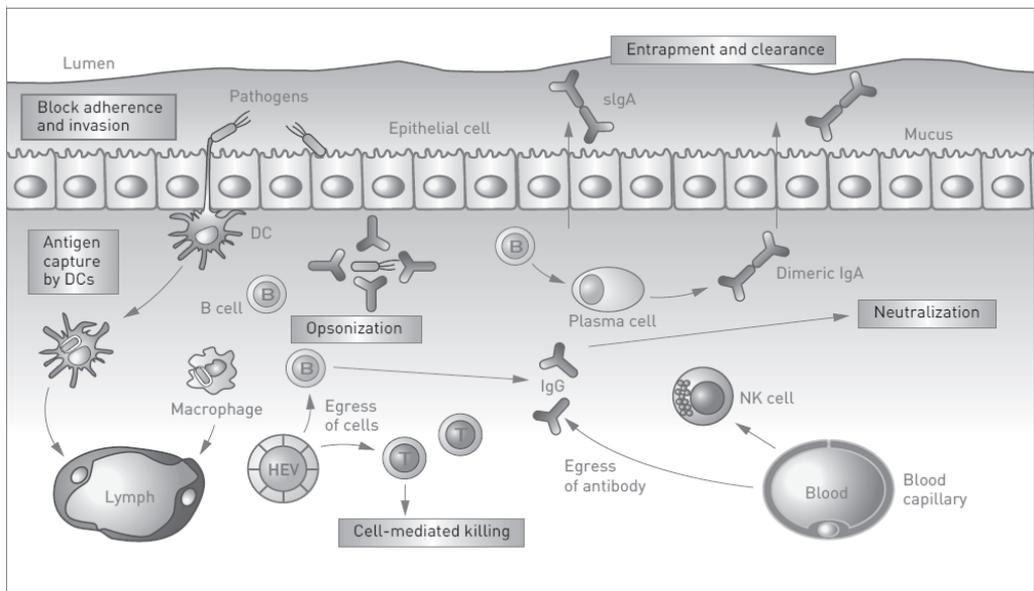


Рис. 2. Иммунная система слизистых оболочек

Источник: Sherwood et al., “Human Physiology from cells to systems”, Cengage learning, 2010

Дендритные клетки способны захватывать антигены и мигрировать в лимфатический узел, где действуют как клетки, представляющие антигены T- и B-лимфоцитам. Важную роль в рециркуляции лимфоцитов выполняют вены с высоким эндотелием (HEV – специализированные области сосудистого эндотелия в лимфоидных органах, которые экспрессируют различные молекулы клеточной адгезии и участвуют в экстравазации лимфоцитов). Затем T-клетки дифференцируются в T-хелперы,

индуцирующие созревание и пролиферацию В-клеток в плазмциты, способные секретировать специфические иммуноглобулины (Ig). В результате образуются антитела, обеспечивающие опсонизацию патогенных микроорганизмов, т. е. уничтожение живых микробов, в том числе устойчивых к антибиотикам. Следующий этап – фагоцитоз бактерий гранулоцитами благодаря опсонизирующим Ig и уничтожение зараженных вирусом клеток НК-клетками. Кроме того, происходит усиление секреции поликлонального IgA на уровне слизистых оболочек

Лимфоидная ткань слизистых оболочек. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, представляет собой самый обширный компонент лимфоидной ткани человека. Состав популяции клеток иммунной системы слизистых разнообразен. Клетки эпителия, происходящие из стволовой клетки и образующие тонкую мембрану толщиной около 20 микрон, имеют мозаичную организацию и приспособлены к выполнению самых различных функций. Эпителиальные клетки имеют двоякое отношение к иммунологическим функциям. Во-первых, любые эпителиальные клетки, которые выполняют барьерную и секреторную функции, под влиянием целого ряда факторов (цитокинов, бактериальных продуктов и т. п.) приобретают черты иммуноцитов, поскольку экспрессируют молекулы адгезии, цитокины и другие молекулы, важные для реализации иммунных процессов. Во-вторых, в эпителии существуют специализированные М-клетки (от microfold – микроскладка), характерной чертой их дифференцировки является образование щеточной каемки из плотно расположенных микроворсинок на апикальной поверхности клеток. М-клетки, расположенные на эпителиальных поверхностях слизистых оболочках (кишечник, миндалины и аденоиды), выполняют функции поглощения, транспортировки, процессинга и представления антигенов подэпителиальным лимфоцитам. Ниже этих М-клеток имеются антиген-представляющие клетки (включая фолликулярные дендритные клетки), Т-клетки и В-клетки. В-клетки и Т-клетки также организованы в зоне фолликул, связанных с эпителием (фолликулярно-ассоциированный эпителий).

Основной механизм лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, заключается в прямой секреции SIgA на эпителии слизистой оболочки. Дендритные клетки активируют Т-хелперы 1 типа, что приводит к секреции ими IL-2 и INF- γ . Отбор В-клеток для участия в иммунном ответе происходит на основании их взаимодействия с комплексами антиген-антитело на поверхности дендритных клеток. Тем самым запускается процесс переключения В-клеток, за которым следует образование клеток памяти и предшественников плазматиков. Сложное взаимодействие между антигенами, клетками и цитокинами приводит к очень эффективному иммунному ответу. Эффективность лимфоидной ткани слизистых оболочек зависит от адекватного функционирования IgA. Секреторные IgA действуют как первая линия обороны в эпителии слизистой оболочки.

Слизистая оболочка носовых ходов. Слизистая оболочка носовых ходов состоит из двух слоев: эпителия люминальной поверхности и соединительной ткани, или собственной пластинки, которая состоит из различных по типу и количеству кровеносных и лимфатических сосудов, нервов, желез и мезенхимальных клеток, расположенных интраназально. В матрикс соединительной ткани включены фибробласты, лимфоциты, тучные клетки. Слизь выделяется бокаловидными клетками, имеющимися на поверхности эпителия, и подэпителиальными железами, расположенными в собственной пластинке. Слизь, обладая определенными фи-

зико-химическими свойствами, имеет большое значение и обеспечивает работу защитного механизма верхних дыхательных путей.

Слизистая оболочка ротовой полости и подъязычной зоны. Слизистая оболочка подъязычной зоны представляет собой тонкий многослойный эпителий толщиной 100–200 мкм, что меньше толщины слизистой оболочки полости рта. Имунная защита этой слизистой оболочки обеспечивается наличием антиген-представляющих клеток: клеток Лангерганса и дендритных клеток, способных мигрировать к дренирующим лимфатическим узлам, в частности, к шейным лимфатическим узлам. Слизистые оболочки полости рта и подъязычной зоны богаты антиген-представляющими клетками, вызывают интерес в качестве места доставки лекарственных препаратов, здесь не происходит такого распада белков/пептидов, как это бывает при их введении через желудочно-кишечный тракт. Поэтому сублингвальное введение высоких доз аллергенов (АСИТ) является безопасным и эффективным способом индукции системного и мукозального иммунного ответов.

Слизистая оболочка бронхов. Слизистая оболочка бронхов состоит из псевдо многослойного реснитчатого цилиндрического эпителия с бокаловидными клетками, ответственными за секрецию муцина, и базальных клеток. Ритмичные движения ресничек способствуют перемещению поверхностного жидкого слоя эпителия вместе с муцином и другими частицами (например, клетками и продуктами распада) из легких в глотку. Альвеолы выстелены двумя основными разновидностями эпителиальных клеток – I типа и II типа. Клетки I типа – это первичные выстилающие клетки альвеол, состоящие из плоских клеток с большой цитоплазмой. Клетки II типа, также называемые гранулярными пневмоцитами, толще и содержат тельца-включения; они отвечают за секрецию сурфактанта и восстановление альвеол. В альвеолах также есть специализированные клетки – альвеолярные макрофаги, лимфоциты, плазмоциты, нейроэндокринные клетки и тучные клетки. Лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами, отвечает за накопление лимфоидных клеток в стенках бронхов, при этом В-лимфоциты локализируются в фолликулах, а Т-лимфоциты – вокруг наружных эндотелиальных венул (венул с высоким эндотелием, HEV).

Все вышесказанное свидетельствует о том, что иммунная система отличается большой сложностью, дублированием функций отдельных элементов, включает клеточные и гуморальные звенья, предназначенные для точного распознавания, а затем и уничтожения патогенов, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Иммунная система является саморегулирующей. Она реагирует не только на количество патогена, но и включаясь по мере его элиминации. Иммунные реакции выполняют не только специальную функцию защиты от микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, но несут и другие, более разнообразные физиологические функции. Иммунные реакции принимают участие и в освобождении организма от различных немикробных антигенных веществ, проникающих через респираторный и пищеварительный тракт, через поврежденную кожу, а также искусственно вводимых с лечебными целями (сывотки крови, лекарства). На все эти субстраты, генетически отличающиеся от антигенов реципиента, организм отвечает комплексом неспецифических и специфических клеточных, гуморальных и общефизиологических реакций, способствующих их деструкции, отторжению и выведению. Доказано значение иммунных реакций в регуляции гомеостаза.

Иммунные реакции при определенных условиях могут сопровождаться не защитным, а повреждающим эффектом. Например, на повторное поступление больших доз чужеродного белка организм отвечает бурной и стремительной реакцией, которая может закончиться смертельным исходом. Относительным несовершенством может характеризоваться и такая мощная защитная реакция, как воспаление, которое в случае локализации его в жизненно важном органе приводит иногда к большим и непоправимым разрушениям тканей. Функция отдельных защитных факторов может быть не только ослаблена, но и изменена. *Если в норме иммунные реакции направлены на уничтожение чужеродных агентов — бактерий, токсинов, вирусов и др., то при патологии эти реакции начинают действовать и против собственных нормальных, неизменных клеток и тканей. Таким образом, иммунные реакции, защитные по своей природе, могут оказаться причиной развития аллергических, аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваний.*

ГЛАВА 2 ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ С НАРУШЕНИЯМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

2.1. ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Полноценная иммунная защита определяется взаимодействием большого числа различных клеток и клеточных рецепторов, поэтому возможно возникновение значительного количества дефектов в этой сложной системе, снижающих ее эффективность. Результатом этих дефектов является повышенная восприимчивость к инфекциям, приводящая к тяжелым острым, или рецидивирующим, хроническим заболеваниям, имеющим свою специфику. Иммунодефицит – это нарушение способности иммунной системы распознавать, запоминать и элиминировать из внутренней среды организма агенты чужеродной генетической природы.

Выделяют генетически обусловленный первичный иммунодефицит (ПИД). Дефект конкретных генов может приводить к нарушению работы целых иммунных органов (как, например, при синдроме Ди Джорджи), дефекту или остановке дифференцировки клеток на определенной стадии (например, агаммаглобулинемия или тяжелая комбинированная иммунная недостаточность), недостатку или отсутствию передачи внутриклеточных сигналов и вследствие этого – к нарушению работы клеток (например, гипер-IgM-синдром). Некоторые генетические отклонения, вызывающие первичный иммунодефицит, наследуются сцепленно с половой X-хромосомой, эти заболевания передаются по женской линии мальчикам от здоровых матерей – носительниц патологических генов. Другие заболевания наследуются аутосомно-доминантно, при этом достаточно одного поврежденного гена для развития заболевания. В таких семьях можно проследить больных с ПИД в каждом поколении. И, наконец, большая часть ПИДС наследуются аутосомно-рецессивно, когда каждый из родителей является здоровым носителем дефектного гена, а при сочетании двух таких генов у ребенка развивается заболевание. Такие формы наследования нередко встречаются при близкородственных браках. Надо отметить, что при любой форме наследования возможно возникновение дефекта *de novo* – когда мутация возникает впервые в процессе раннего эмбрионального развития плода и не присутствует у предыдущих поколений данной семьи. Такие случаи составляют до 30% при всех ПИД.

Первичные иммунодефициты встречаются с частотой 1:10 000 у новорожденных и нередко диагностируются спустя годы после рождения. Между тем запоздалый диагноз ПИД может негативно отразиться на прогнозе течения болезни. Радикальными формами лечения ПИД считают трансплантацию гематopoэтических стволовых клеток и генную терапию. Учитывая сложность и многообразие функ-

ций иммунной системы, ПИД могут осложняться не только инфекционными, но и аутоиммунными, опухолевыми, воспалительными состояниями и протекать под видом самых разнообразных заболеваний. Так, например, кожные симптомы, сходные с атопическим дерматитом, наблюдаются при синдроме Оменна, синдроме Вискотта – Олдрича. Под маской гематологических заболеваний могут протекать аутоиммунные цитопении (анемия, тромбоцитопения, нейтропения), комбинированные иммунодефициты, общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), а также цитопении вследствие нарушения структуры, дифференцировки/пролиферации либо метаболизма клеток крови (нейтропения при X-сцепленной агаммаглобулинемии, тромбоцитопения, анемия при дефиците аденозиндезаминазы). Под маской рецидивирующих крапивниц могут протекать заболевания, обусловленные наследственным дефицитом компонентов комплемента или наследственным дефектом регуляции выработки IL-1 (аутовоспалительные синдромы).

Согласно современной классификации, принятой в 2007 г., все описанные на сегодняшний день генетически опосредованные иммунодефициты разделены на восемь групп, в каждой из которых, в свою очередь, выделяют подгруппы:

Группа 1	Комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты
Группа 2	Преимущественный дефицит антител
Группа 3	Синдромы иммунодефицитов с хорошо охарактеризованными клиническими признаками
Группа 4	Генетические нарушения иммунной регуляции
Группа 5	Врожденные дефекты фагоцитов (числа, функций и/или того и другого)
Группа 6	Дефекты врожденного иммунитета и сигнальных компонентов
Группа 7	Аутовоспалительные заболевания
Группа 8	Дефициты комплемента
Группа 9	Фенокопии ПИД (классификация 2013 г.)

Первичные иммунодефициты можно заподозрить, если у больного имеют место:

- бактериальная пневмония в возрасте до 6 месяцев или повторная пневмония,
- тяжелые, рецидивирующие гнойные заболевания,
- парапроктит, аноректальные свищи,
- упорная экзема,
- тромбоцитопения,
- упорная молочница, микоз слизистых оболочек и кожи,
- осложненная ЛОР-патология (мастоидит, абсцесс мозга, менингит),
- одновременное заболевание синуситом, отитом, пневмонией,
- рецидивирующий синусит; средний отит после 5-летнего возраста,
- тяжелое течение ветряной оспы,
- пневмоцистная пневмония или другая оппортунистическая инфекция,
- упорная, не поддающаяся диетической коррекции диарея,
- вакцино-ассоциированный полиомиелит или генерализованная инфекция после вакцинации БЦЖ.

Общие черты различных ПИД:

- рецидивирующие и хронические инфекции дыхательных путей придаточных пазух, кожи (гнойные поражения характерны для недостаточности фа-

- гоцитоза и болезни Брутона), ЖКТ — часто вызываемые оппортунистическими микроорганизмами, простейшими, грибами, имеющие тенденцию к генерализации и торпидные к обычной терапии;
- гематологические дефициты: лейкопении, тромбоцитопении, анемии;
 - аутоиммунные расстройства: СКВ-подобный синдром, артриты, хронический гепатит;
 - нередко ПИД сочетается с аллергическими реакциями в виде экземы, ангиоотека, аллергическими реакциями на введение лекарственных препаратов;
 - опухоли и лимфопролиферативные заболевания при ПИД встречаются в 1000 раз чаще;
 - у больных ПИД часто отмечаются расстройства пищеварения, диарея, мальабсорбция;
 - больные ПИД отличаются необычными реакциями на вакцинацию, применение у них живых вакцин опасно генерализацией инфекции;
 - первичные ПИД часто сочетаются с пороками развития, прежде всего с гипоплазией клеточных элементов хряща и волос.

У детей с недостаточностью клеточного иммунитета часто отмечается задержка развития. Большинство детей с недостаточностью гуморального иммунитета развиваются нормально. Вероятность ПИД возрастает, если в семье встречались подобные заболевания или случаи смерти от инфекции в раннем возрасте. Большинство ПИД наследуют аутосомно-рецессивно или они сцеплены с X-хромосомой.

Частые, но не тяжелые ОРИ, рецидивирующий отит в возрасте до 5 лет, инфекция мочевых путей, общая астения — не являются признаками первичных иммунодефицитов.

Основные примеры первичных иммунодефицитов, изложенные ниже, помогут врачу-педиатру заподозрить пациентов с этой патологией.

Дефицит антителопродукции или нарушения гуморального иммунитета (составляют 50–60% всех первичных иммунодефицитов). Характеризуется рецидивирующими гнойными инфекциями (отит, синусит, пневмония, менингит). Возбудителями их служат пневмококки, стрептококки и *Haemophilus influenzae*. В 4–6 месяцев жизни изолированный дефицит антител может быть бессимптомным, первые симптомы обычно проявляются по мере снижения уровня материнских IgG-антител. Классический иммунодефицит этой группы — **агаммаглобулинемия (гипоагаммаглобулинемия)**, при которой отсутствуют В-лимфоциты вследствие нарушения их созревания в костном мозге.

Другим частым гуморальным дефектом является **общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)**, дебютирующая как недостаточность В-лимфоцитов, однако нередко в последующем захватывающая и Т-клеточное звено иммунитета. Эта патология иммунной системы может проявляться в любом возрасте. При этом иммунодефиците снижена продукция иммуноглобулинов двух и более классов. В основе терапии больных этой группы лежит пересадка костного мозга или регулярная пожизненная заместительная терапия иммуноглобулинами для внутривенного введения (ВВИГ), при наличии сформировавшихся очагов хронической

инфекции — противомикробная терапия, сочетающаяся с хирургическим удалением очагов инфекции.

Нарушения Т- и В-клеточного иммунитета — комбинированные иммунодефициты (составляют 5—10% всех первичных иммунодефицитов). В их основе лежит нарушение пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов. При этом страдает как функция Т-лимфоцитов, так и синтез антител в связи с нарушением Т-клеточной помощи В-лимфоцитам. При этих состояниях отмечаются рецидивирующие бактериальные, грибковые и вирусные инфекции. Комбинированный первичный иммунодефицит может проявляться тяжелым хроническим кандидозом у грудных детей, системными проявлениями вирусной инфекцией, а также оппортунистическими инфекциями. Стойкая диарея может быть первым признаком комбинированного иммунодефицита. Наиболее тяжелым заболеванием этой группы является тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, которая проявляется в первые месяцы жизни и без проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток заканчивается летальным исходом в первые годы жизни. К другим комбинированным ПИДС относят некоторые варианты гипер-IgM-синдрома, при котором нарушение функции Т-лимфоцитов приводит, помимо клеточного дефекта, к нарушению переключения синтеза иммуноглобулинов IgM на IgG.

Дефекты системы цитокинов и внутриклеточных белков, трансдукторов сигналов (например, STAT1 — signal transducer and activator of transcription — трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции) встречаются редко. Они могут быть отнесены к группе комбинированных ПИДС. Основным видом терапии больных этой группы является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В процессе подготовки к ТГСК больные должны получать заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами, профилактическую противомикробную, по показаниям — противовирусную терапию.

Имунодефицитные состояния, связанные с другими значительными дефектами. К этой группе относятся так называемые синдромальные заболевания, при которых отмечается иммунодефицит (как правило, комбинированный), а также патология других органов и систем. В целом для этой группы характерны инфекции, в том числе и оппортунистические, а также повышенная частота развития аутоиммунных и опухолевых заболеваний.

Синдром Ди Джорджи (синдром делеции 22-й хромосомы) — частая хромосомная аберрация, выражающаяся в нарушении закладки органов, происходящих из 3-й жаберной дуги. При этом синдроме отмечаются аномалии лицевого скелета, расщелины твердого нёба, пороки сердца, гипоплазия тимуса и парашитовидной железы, иногда другие аномалии развития. Патогенетической терапии на сегодняшний день не существует, однако у большинства больных степень выраженности иммунологического дефекта при соответствующей заместительной терапии совместима с хорошим качеством и продолжительностью жизни. Больные с синдромом Ди Джорджи получают пожизненную заместительную терапию ВВИГ, профилактическую противомикробную терапию, посиндромную терапию осложнений. В редких случаях, при полной аплазии тимуса, возможна его трансплантация совместно с трансплантацией стволовых клеток.

Гипер-IgE-синдром (ранее называемый синдромом Иова, Job syndrome) относят к редким первичным иммунодефицитам. Он характеризуется стафилококковыми рецидивирующими абсцессами кожи, лимфатическими узлами, пневмониями с фор-

мированием пневматоцеле, особенностями строения лицевого скелета, формированием двойного ряда зубов, остеопорозом и повышением уровня IgE в сыворотке крови. В типичных случаях гипер-IgE-синдром наследуется либо как аутосомно-доминантное, либо как спорадическое заболевание (дефект гена STAT3). При рецессивном наследовании (дефект гена DOCK8) клинические проявления синдрома отличаются: у этих больных реже выражены скелетные аномалии, однако нередко имеют место тяжелые вирусные инфекции. Больные получают пожизненную противомикробную профилактическую терапию, в тяжелых случаях возможна трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Синдром Вискотта – Олдрича – редкое X-сцепленное рецессивное заболевание, характеризующееся наличием экземы, тромбоцитопении (с уменьшением размеров тромбоцитов), иммунодефицита. Синдром Вискотта – Олдрича поражает мальчиков и проявляется следующими симптомами: атопическим дерматитом, геморрагическим синдромом и комбинированным дефицитом В- и Т-лимфоцитов, который ведет к повторяющимся инфекционным процессам (частые ОРИ, бронхолегочные инфекции, инфекции ЛОР-органов, кожи, слизистых, мочевыводящих путей и ЖКТ). Поскольку число тромбоцитов снижено, первым симптомом может быть кровоточивость, например, кровавая диарея. В более старшем возрасте для этих больных характерно развитие аутоиммунной патологии, опухолей. Большинство больных нуждаются в проведении ТГСК, за исключением крайне редких случаев легкого течения заболевания в виде изолированной тромбоцитопении, при которой возможна терапия агонистами тромбопоэтиновых рецепторов.

Дефекты системы фагоцитоза составляют 10–15% всех первичных иммунодефицитов и часто сопровождаются тяжелыми инфекциями, обусловленными нарушением пролиферации, дифференцировки, хемотаксиса нейтрофилов, а также внутриклеточного «киллинга» бактерий и завершенности фагоцитоза.

Тяжелая врожденная нейтропения является примером количественного дефекта нейтрофилов. При этом могут наблюдаться изъязвления слизистой рта и периодонтит, а также тяжелые, в том числе системные, бактериальные инфекции. К наиболее типичным функциональным дефектам фагоцитоза можно отнести *хроническую гранулематозную болезнь*, которая развивается у лиц с наследственным нарушением продукции активных форм кислорода в клетках миелоидного ряда. Заболевание характеризуется инфекциями бактериальной и грибковой природы, с образованием холодных абсцессов и гранул. Больные нуждаются в профилактической антибактериальной и противогрибковой терапии, по показаниям – стимуляции гранулоцитопоэза препаратами ГКСФ, в тяжелых случаях – трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Дефекты комплемента составляют 2% всех первичных иммунодефицитов и могут проявляться полным отсутствием компонентов комплемента или уменьшением его активности. Например, генетические дефекты в продукции инактиватора С1-компонента комплемента приводят к развитию наследственного ангионевротического отека. Дефекты в субъединицах С1, С3 и С2 предрасполагают к развитию болезней иммунных комплексов – аутоиммунных заболеваний, а дефекты в компонентах С5–С9 – к инфекциям, вызванным менингококком.

Дефекты ауторегуляции. К этой группе ПИДС относятся не только инфекции, но и аутоиммунные и онкологические заболевания. Примером может служить **синдром иммунодефицита, полиэндокринопатии, энтеропатии, сцепленный с X-хромосомой (IPEX)**. Это редкое X-сцепленное заболевание, связанное с дисфункцией фактора

транскрипции FOXP3, необходимой для нормальной функции регуляторных Т-клеток. Заболевание проявляется аутоиммунной энтеропатией, кожными симптомами по типу псориаза или экземы, дистрофией ногтей, алопецией, буллезным пемфигоидом, аутоиммунными эндокринопатиями. Единственным видом патогенетической терапии является трансплантация гематопоэтических стволовых клеток. Примером менее тяжелого заболевания из данной группы может быть аутоиммунный лимфо-пролиферативный синдром, при котором различные генетические дефекты приводят к нарушению апоптоза лимфоцитов. Состояние сопровождается лимфолиферацией, развитием аутоиммунных осложнений (в первую очередь цитопений), опухолевых состояний. Больные нуждаются в посиндромной терапии осложнений.

Таким образом, в данном разделе приведены только отдельные примеры ПИД, которые на сегодняшний день насчитывают более 250 нозологий. Очень важно, чтобы педиатры были более внимательны по отношению к ПИД, что будет способствовать более своевременной диагностике и терапии данной группы заболеваний.

Наряду с первичными иммунодефицитами существуют малые аномалии иммунной системы, с которыми могут быть связаны частые заболевания дыхательной системы и ЛОР-органов. Они могут обнаруживаться у клинически здоровых детей. У детей раннего возраста может отмечаться физиологическая недостаточность иммуноглобулинов, в некоторых случаях наблюдается конституционная задержка становления иммунного статуса.

2.2. РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

2.2.1. ЭТИОЛОГИЯ И СТРУКТУРА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В структуре респираторных инфекций на долю вирусных инфекций приходится 97%, бактериальных – 2%, на прочие возбудители (хламидии, микоплазма) – 2%. Этиология рецидивирующих респираторных заболеваний представлена в табл. 3. Возбудителями ОРИ могут быть вирусы гриппа (типы А, В, С), парагриппа (4-го типа), аденовирусы (более 40 серотипов), респираторно-синцитиальный вирус (2 серовара), рео- и риновирусы (113 сероваров), а также микроорганизмы-возбудители: *Staphylococcus ureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pulmonis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. С этими возбудителями связаны частые повторные респираторные инфекции у детей, которые объясняются нарушениями в системе иммунитета. В большинстве случаев нарушения функции иммунной системы, как правило, не связаны с генетическими дефектами.

Таблица 3

Этиология острых респираторных заболеваний

Тип патологии	Бактерии	Вирусы	Грибы
Риносинусит	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (30–35%) <i>Haemophilus influenzae</i> (20–25%) <i>Moraxella catarrhalis</i> (20%) <i>Staphylococcus aureus</i>	Аденовирус Энтеровирус	<i>Aspergillus</i> <i>Alternaria Bipolaris</i> <i>Curvularia species</i>

Тип патологии	Бактерии	Вирусы	Грибы
Отит	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Mycoplasma pulmonis</i> <i>Streptobacillus moniliformis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Риновирус</i> <i>Вирус парагриппа</i> <i>РС вирус</i> <i>Вирус гриппа</i> <i>Аденовирус</i>	<i>Candida</i>
Ларингит	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>		<i>Candida species</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitis</i> <i>Cryptococcus neoformans</i>
Тонзиллит	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Стрептококки групп C и G</i> <i>Arcanabacterium haemolyticum</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>	<i>Аденовирус</i> <i>Риновирус</i> <i>Вирус гриппа</i> <i>Коронавирус</i> <i>Вирус Эпштейна – Барр</i> <i>Вирус простого герпеса</i> <i>Вирус цитомегалии, или ВИЧ</i>	
Эпиглоттит	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Вирус простого герпеса 1 типа</i> <i>Вирус парагриппа</i> <i>Candida Aspergillus</i>	
Фарингит	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>	<i>Аденовирус</i> <i>РС-вирус</i>	

2.2.2. ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

- Риносинусит (или синусит) – воспалительное или инфекционное заболевание слизистой оболочки носовых пазух, вызываемое вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией. Это одна из самых распространенных инфекцией верхних дыхательных путей.
- Отит – воспалительное заболевание уха, обычно бактериальной (98%) и иногда вирусной или грибковой природы.
- Тонзиллит – воспаление небных миндалин. Возбудителями являются главным образом вирусы и в 10–30% случаев – бактерии. Миндалины представляют собой две железы, расположенные в глубине горла и помогающие защищать организм от инфекций верхних дыхательных путей.
- Ларингит – воспаление и отек гортани, сопровождающиеся потерей голоса и раздражением голосовых связок.
- Эпиглоттит – воспаление надгортанника. При инфицировании и воспалении надгортанник может отекает и затруднять проходимость или перекры-

вать горло, что может стать причиной смертельного исхода, если своевременно не предпринять соответствующие меры.

- Фарингит – инфекционное заболевание или раздражение глотки и/или небных миндалин. В большинстве случаев заболевание имеет вирусную природу возникновения и (за редким исключением) проходит в легкой форме, не требуя специального лечения. Основной бактериальной причиной заболевания является бета-гемолитический стрептококк группы А (GABHS).
- Пневмония – острое инфекционное заболевание легких – вызывается вирусами, бактериями и грибами.
- Бронхит – воспаление слизистой оболочки бронхов, воздушных путей, по которым воздух поступает из трахеи в легкие.

2.2.3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Хронические заболевания

- Бронхиальная астма
- Муковисцидоз
- Туберкулез
- ХОБЛ

Экзогенные (окружающая среда и образ жизни)

- Высокая контагиозность возбудителей ОРИ.
- Низкий материальный и культурный уровень семьи.
- Взрослые и другие дети в семье с хроническими очагами инфекции.
- Раннее (в возрастном аспекте) начало посещения детских учреждений.
- Пассивное курение.
- Питание, дефицитное по макро- и микронутриентам.
- Дефицит витамина D.
- Дефицит пробиотиков.
- Ятрогенное воздействие на иммунную систему антибиотиков и других фармакологических препаратов.
- Нарушения экологии окружающей среды.
- Стресс.

Эндогенные (часто транзиторные, связанные с возрастными особенностями иммуногенеза детей)

- Дисбаланс Th1/Th2-клеток в сторону преобладания Th2-лимфоцитов.
- Гиперпродукция IL-4, IL-5.
- Гипопродукция INF- γ , INF- λ , INF- α .
- Недостаточность SIgA.
- Нарушение фагоцитоза нейтрофильными гранулоцитами.
- Недостаточность sIL-2R.

2.2.4. ДЕТИ, СКЛОННЫЕ К РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ИНФЕКЦИЯМ

По данным разных авторов, часто болеющие дети составляют от 20% до 65% детской популяции. Эти дети подвержены частым респираторным заболеваниям из-за транзиторных отклонений и возрастных особенностей иммунной системы.

Частота заболеваемости у них в несколько раз выше, чем у эпизодически болеющих детей. Клиническим признаком нарушения функционирования иммунной системы в эти периоды является нетипичное течение острых и хронических инфекционных воспалительных процессов, торпидность и неэффективность адекватно назначенной терапии. Нарушения функции иммунной системы у этой категории детей не связаны с генетическими дефектами, и изменения в иммунном статусе в таких случаях носят обратимый характер. Выделяют *критические возрастные периоды* (первые 4 недели жизни, 3–6 месяцев, 2-й год, 6–7-й год жизни, подростковый возраст, старение), когда наблюдается наиболее высокая заболеваемость ОРИ. В этих возрастных интервалах, как правило, отмечаются возрастные особенности иммуногенеза (неадекватный или парадоксальный иммунный ответ).

В настоящее время отсутствуют унифицированные подходы к терминологии и классификации иммунной недостаточности у детей, не связанной с генетическими дефектами. Предлагаются такие термины, как *вторичная иммунная недостаточность, часто болеющий ребенок, иммунокомпрометированный ребенок, дисфункция иммунной системы, запаздывание развития иммунной системы, транзиторный вторичный иммунодефицит, вторичный иммунодефицит с изменениями местного иммунитета*. Однако ни один из предложенных терминов не нашел широкого применения в клинической практике.

В МКБ-10 отдельно выделяют синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) как результат поражения иммунной системы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Наиболее важной и актуальной проблемой педиатрии является вопрос о том, можно ли рассматривать феномен частых повторных респираторных инфекций у детей как проявления иммунодефицита. Следует отметить, что в России и во многих странах мира именно частые респираторные инфекции у детей являются основной причиной посещения врача, госпитализаций, необоснованного назначения антибиотиков, развития осложнений. В России эта проблема обозначена как «часто болеющие дети».

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ (ЧБД) – это не нозологическая форма и не диагноз, а условная группа диспансерного наблюдения, включающая детей, преимущественно раннего и дошкольного возраста, подверженных частым респираторным инфекциям, возникающим из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма ребенка, и не имеющих стойких органических нарушений в них.

Позиция отечественных педиатров по критериям отнесения ребенка в группу часто болеющих отличается от позиции ВОЗ. По международным данным, частота острых респираторных инфекций (ОРИ) восемь раз в год является нормальным показателем для детей дошкольного и младшего школьного возраста, посещающих детские учреждения.

ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИЕ (ЧДБ) – это группа лиц всех возрастов (младенцы, школьники, подростки, взрослые), у которых ОРИ протекают с тяжелым течением и наличием бактериальных осложнений, требующих применения антибактериальных препаратов. В этой группе детей частота ОРИ колеблется от 4–5 до 8 раз в год, длительность болезни составляет более 14 дней.

В силу наличия возрастных особенностей иммунного ответа и в результате высокой распространенности аллергических заболеваний диспансерная группа часто болеющих детей многими педиатрами и иммунологами рассматривается как клиническая маска ранее не диагностированных аллергических заболеваний дыхательных путей. Среди часто болеющих детей высокая частота больных респираторной аллергией (от 60% до 80%). Наблюдение в течение пяти лет за 95 000 детей подтвердило связь между респираторной вирусной инфекцией у детей младшего возраста и развитием бронхиальной астмы.

У детей с высокой восприимчивостью к вирусным и бактериальным микроорганизмам следует исключать такие заболевания, как:

- первичные иммунодефициты;
- первичная цилиарная недостаточность;
- пороки развития легких и бронхов;
- респираторная аллергия;
- бронхолегочная дисплазия;
- рецидивирующий бронхит;
- бронхоэктатическая болезнь;
- пороки сердца;
- гельминтозы;
- сахарный диабет;
- муковисцидоз.

Таким образом, *«часто болеющие дети»*, *«часто и длительно болеющие дети»* — это патогенетически разнородные группы детей со склонностью к частым ОРИ. Определяющая роль в формировании характера патологии принадлежит конституции, а выраженность клинических проявлений зависит от комбинации с факторами окружающей среды. **Иммунные нарушения** — вторичны, носят функциональный характер. Для уточнения спектра патологии необходимо использовать анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные методы.

Для целесообразности назначения детям с частыми острыми респираторными вирусными и бактериальными инфекциями **иммунотропных** препаратов необходимо иметь четкие представления о нарушениях иммунной регуляции, наличии сопутствующих заболеваний и развития бактериальных или других осложнений у детей.

2.3. НАРУШЕНИЯ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Иммунная система в норме способна распознать чужеродный агент, попавший в организм, но не способна оценить степень потенциальной опасности его для организма. При попадании патогена в организм он оказывается в центре внимания врожденной и адаптивной иммунной системы, которые обеспечивают эффективный механизм элиминации чужеродных агентов. Противовирусная защита имеет ряд отличий в связи с особенностями строения вирусов: они исключительно малых размеров, не имеют клеточной стенки и собственной метаболической системы. Последние два обстоятельства делают невозможным размножение вирусов вне клеток организма-хозяина, в которых и происходит их внутриклеточная репликация. В ранних стадиях реакции на вирусную инфекцию особую роль играют интерфероны. Антитела способны предотвращать проникновение вирусов в клетки

и их распространение с кровотоком, но их защитные свойства ограничены тем, что многие вирусы в результате мутаций изменяют антигенные детерминанты и таким образом ускользают от защитных эффекторных механизмов.

Воздействие на иммунную систему (даже здорового человека) неблагоприятных факторов (как экзогенных, так и эндогенных) может приводить к нарушению функционирования иммунной системы, чаще носящего обратимый характер. В детском возрасте высокая частота острых респираторных вирусных инфекций обусловлена особенностями функционирования иммунной системы ребенка, нестабильностью иммунитета, повышая его восприимчивость к инфекции. Частые эпизоды острой респираторной вирусной инфекции у детей могут привести к депрессии иммунной системы и нарушениям компенсаторно-адаптационных механизмов.

Так как иммунная система в филогенетическом плане наиболее молодая, негативное воздействие на нее могут оказать многочисленные факторы: нерациональное питание, гиповитаминозы, дефицит микро- и макроэлементов, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, инфекционные заболевания, нерациональный прием антибиотиков, стрессы, воздействие экопolutантов и ксенобиотиков. Известно, что дефицит белка в питании снижает синтез антител, недостаточность витаминов (А, С, Е, D), микроэлементов (цинк, железо, селен, йод) снижает активность фагоцитарного звена и антиоксидантной защиты. Исследования ряда авторов доказывают влияние витамина D на устойчивость организма к респираторным вирусным инфекциям, хотя механизмы последнего не вполне изучены. Выявляемые при рахите дисфункции иммунитета в виде снижения синтеза ИЛ-1, ИЛ-2, фагоцитоза, продукции интерферона, а также мышечная гипотония предрасполагают к частым респираторным заболеваниям. Значительное влияние на иммунокомпетентную систему организма оказывает витамин Е. При Е-гиповитаминозе, особенно когда он сочетается с избытком ненасыщенных жирных кислот ($\omega 6$), снижается устойчивость животных и человека к бактериальной и вирусной инфекции. Установлено, что синтез простагландинов и лейкотриенов из арахидоновой кислоты, обусловленный ферментативным перекисным окислением этой жирной кислоты, ингибируется витамином Е. Экспериментально доказано значительное снижение содержания простагландинов Е и Р в иммунокомпетентных органах при введении больших доз токоферола. Известно, что простагландины в норме подавляют активность естественных киллеров, поэтому многие исследователи предполагают, что витамин Е влияет на иммунитет через подавление депрессивного влияния простагландинов, вызывая рост числа естественных киллеров и их функциональной активности. Показано выраженное влияние витамина Е на фагоцитоз посредством воздействия на мембраны заинтересованных клеток.

Имунокомпетентные и фагоцитирующие клетки обеспечиваются энергией и пластическим материалом посредством гликолиза и пентозофосфатного цикла. Роль витаминов в этих процессах высока. В ответ на внедрение в организм инфекционного агента происходит активация белково-синтетического аппарата, перераспределение аминокислот, особенно аспарагиновой, серина, глицина, участвующих также в биосинтезе нуклеиновых кислот – ДНК и РНК, вовлечение в этот процесс витаминов В6, В2, РР, С, Е, А и др. Механизмы биосинтеза белков и нуклеиновых кислот лежат в основе приобретенного иммунитета, поэтому фолиевая кислота, витамин В12, оротовая кислота, другие активаторы белкового синтеза

стимулируют иммунные процессы. Большую роль в иммунном ответе отводят липидам, в частности, полиненасыщенным жирным кислотам, витамину Р.

Роль аскорбиновой кислоты при инфекциях заключается в проявлении анти-токсического эффекта, связанного с ее окислительно-восстановительными свойствами и прямым антибактериальным действием. Витамин С может влиять на иммунитет прямо или опосредованно – через ферментные системы синтеза белков, гормонов, нуклеиновых кислот, других биологически активных соединений.

Полигиповитаминозы сопровождают многие хронические и инфекционные заболевания. По данным многочисленных клинических исследований, комплексы витаминов, включающие витамины А, С, группы В, оказывали благоприятное влияние на течение инфекционного процесса, реконвалесценцию и показатели иммунитета.

Из факторов, негативно влияющих на иммунитет (клеточный и гуморальный), следует отметить курение (активное и пассивное). Хронические заболевания, бактериальные, вирусные, паразитарные инфекции и гельминты также снижают иммунитет. Ослабление иммунитета при этих заболеваниях связано с хронической интоксикацией – отравлением токсинами, которые образуются в очаге воспаления. Обильные кровопотери, травмы, перенесенные операции, ожоги оказывают иммунодепрессивное влияние. Особое внимание следует обратить на тесную взаимосвязь иммунитета с состоянием микробиоты желудочно-кишечного тракта и ее дисбаланс, возникающий при нерациональном применении антибиотиков, кишечных инфекциях, стрессах, нерациональном питании и др. (рис. 3).

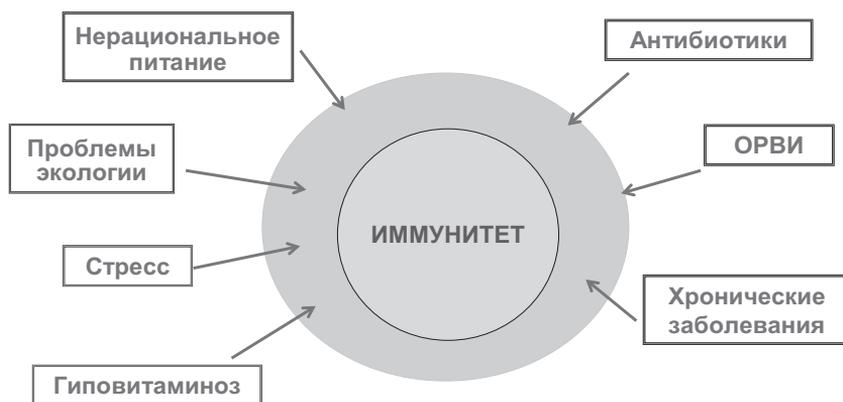


Рис. 3. Факторы, негативно влияющие на состояние иммунитета

ГЛАВА 3

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ

3.1. ДАННЫЕ АНАМНЕЗА

Ключевой задачей диагностического поиска при обследовании ребенка, подверженного частым респираторным заболеваниям, является исключение первичного иммунодефицита. Далее обследование должно быть направлено на поиск хронических заболеваний, определяющих рецидивирование респираторных инфекций.

О возможности иммунодефицита (в первую очередь первичного) при сборе анамнеза врача должны насторожить тяжело протекающие, рецидивирующие инфекционные заболевания, а также их сочетание с аутоиммунной, тяжелой аллергической патологией и опухолями. К заблуждению относится мнение, что первичные иммунодефициты проявляются только на первом году жизни, а состояния с дебютом в более старшем возрасте относятся к вторичным иммунодефицитам. В зависимости от генетического дефекта и степени его выраженности, микробиологического окружения, уровня медицинской помощи явные признаки первичного иммунодефицита могут возникать как в первые месяцы жизни, так и в 3–4 года, в школьном возрасте и даже во взрослом возрасте (например, при ОВИН). Поэтому при наличии клинических признаков ПИДС должен исключаться в первую очередь, вне зависимости от возраста пациента.

Международное иммунологическое сообщество предложило для педиатров первичного звена и родителей критерии, позволяющие заподозрить первичный иммунодефицит. Наличие у ребенка более одного из этих признаков должно не только настораживать, но и служить показанием для более внимательного осмотра и углубленного обследования.

Признаки, настораживающие в отношении первичного иммунодефицита (см. также главу 2, раздел 2.1):

- наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния;
- развитие вакцинальных инфекций после вакцинации БЦЖ и других живых вакцин;
- отсутствие эффекта от длительной антибактериальной терапии, необходимость внутривенного введения антибиотиков для разрешения инфекции;

- более двух тяжелых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.) в течение жизни;
- очаги инфекции необычной локализации (например, абсцесс печени или мозга);
- инфекционные процессы, вызванные условно-патогенной флорой (*Aspergillus*, *Nocardia*, *Burkholderia cepacia* пневмоцисты и др.);
- упорная диарея у ребенка первых лет жизни;
- частые заболевания верхних и нижних дыхательных путей (более двух синуситов в год или более двух пневмоний в год);
- частые гнойные отиты;
- повторные кожные гнойные процессы;
- упорная молочница у детей старше 1 года.

Однако нередко причинами повторных инфекций, особенно одной и той же локализации, являются морфологические дефекты органов и другая неиммунологическая патология. Поэтому при сборе анамнеза необходимо выяснить:

- были ли выявлены морфологические дефекты (например, пиелэктазии либо пороки развития легких или дыхательной трубки);
- нет ли у ребенка признаков аллергического заболевания (обострение ринита в одно и то же время года), в том числе бронхиальной астмы (признаки обструкции на фоне ОРВИ, хороший эффект от применения бронхорасширяющих средств);
- есть ли у ребенка признаки гастро-эзофагального рефлюкса (отрыжка, полидипсия по ночам, покашливание в горизонтальном положении, упорная гиперемия дужек нёба и др.).

3.2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Иммунодефицит подозревают при частых инфекциях с тяжелым, затяжным течением или необычными осложнениями. Возбудителями инфекций могут быть как обычные бактерии, так и редкие или условно-патогенные микроорганизмы.

Дети с нормальным иммунитетом могут болеть банальными инфекциями верхних дыхательных путей до 5–8 раз в год (дошкольники), с уменьшением их числа в более старшем возрасте, но при иммунодефиците инфекции протекают дольше и полного выздоровления между ними часто не происходит. Проявлениями иммунодефицита могут быть хронические формы кандидоза, себорейного дерматита, инфекционных поражений кожи и слизистых оболочек, гнойного отита, гнойного синусита, снижение слуха, постоянный влажный кашель, упорная диарея. Могут встречаться рецидивирующие конъюнктивиты, ангины, пневмонии, бронхиты. Характерными симптомами иммунодефицитов являются лимфоаденопатия или, напротив, гипоплазия лимфоидной ткани, гепатоспленомегалия, артриты, геморрагический синдром, алопеция, экзема, телеангиэктазии, задержка физического развития.

При физикальном исследовании необходимо оценить состояние лимфоидной ткани (нёбные миндалины, лимфоузлы, селезенка); выявлять признаки инфекции и такие последствия хронических инфекций, как снижение слуха, задержку физического развития, синдром нарушенного всасывания. Обращают внимание на поражение кожи (атопический дерматит/экзема, кандидоз, телеангиэктазии, петехии).

Сбор анамнеза и осмотр ребенка являются наиболее важным этапом обследования больного с подозрением на наличие иммунодефицитного состояния. Они помо-

гут в первую очередь заподозрить генетические и неиммунологические причины инфекций, позволят сузить спектр лабораторных и инструментальных исследований.

Необходимо помнить, что стандартные скрининговые методы обследования не позволяют исключить многих первичных иммунодефицитных состояний, для подтверждения которых необходимо проведение специализированных, высокотехнологичных лабораторных тестов и/или молекулярно-генетического обследования. В связи с этим при наличии соответствующего анамнеза и клинической картины неправильно отвергать наличие ПИД при получении нормальных результатов стандартного иммунологического исследования (иммунного статуса).

3.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Лабораторные исследования подтверждают или опровергают предварительный клинический диагноз, основанный на характере инфекции, дебюте заболевания, данных семейного анамнеза и физикального обследования. Выделяют три этапа иммунологической диагностики.

Первый этап (иммунологические тесты первого уровня)

Выявляют обобщенные характеристики или грубые дефекты в системе иммунитета. При этом проводят исследования с помощью наиболее информативных методов. Их около 15, среди которых, помимо общего анализа крови, общего белка, альбумина, α_1 , α_2 , β , γ -глобулинов, СРБ, антистрептолизина О, исследуют В-(CD19+) лимфоциты и Т-(CD3+CD4+/CD3+CD8+) лимфоциты, уровни иммуноглобулинов А, М, G, E, фагоцитарную активность нейтрофилов, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов IgG- и IgA-содержащих.

Общий анализ крови — неотъемлемая часть обследования иммунной системы на первом этапе. Подсчет клеток крови позволяет диагностировать характерные для многих иммунодефицитов лимфоцитопению, анемию, тромбоцитопению, нейтропению, лейкоцитоз. Тромбоцитопения и микроформы тромбоцитов могут свидетельствовать о синдроме Вискотта — Олдрича. Выраженная и длительная лимфоцитопения (менее 1500/мкл) позволяет предположить Т-клеточный иммунодефицит.

Определение иммуноглобулинов класса E. Поскольку IgE является цитотропным антителом и фиксируется на базофилах и тучных клетках, то в сыворотке человека его содержание, как правило, низкое. Повышение IgE может выявляться при самых разнообразных состояниях, в том числе у детей с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и аллергическим ринитом. Эта патология нередко сопровождается нормальными возрастными уровнями IgE. При этом вклад специфического IgE очень высокого уровня (>17, 5 ед/мл) может составить всего 2–3 ед. в общем уровне IgE. Сверхвысокие уровни IgE (более 10 000 кЕ/л) могут сопровождать заболевания кожи, глистные инвазии, гипер-IgE-синдром, аллергический бронхопультмональный аспергиллез. В целом определение общего IgE имеет относительную диагностическую ценность. Не рекомендуется его определение в качестве скринингового теста у новорожденных.

Определение общего IgE в сыворотке крови целесообразно у пациентов, имеющих:
— гастроинтестинальные симптомы / эозинофильный эзофагит при пищевой аллергии;
— анафилаксию;

— аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА);
— аллергический грибковый синусит;
— при назначении омализумаба (ксолара);
— при подозрении на профессиональную аллергию (с неясным генезом).

Таким образом, диагностические возможности определения общего IgE в сыворотке крови у некоторых больных могут быть ограничены. Так, около 30% больных атопией имеют нормальный уровень IgE в сыворотке крови; некоторые больные (особенно бронхиальной астмой) могут иметь моносенсибилизацию, которая не отражается на уровне общего IgE; границы нормы очень переменчивы (у европейцев уровень IgE будет отличаться от этнических групп, проживающих в эндемичных по гельминтозам регионам).

Оценка концентраций сывороточных иммуноглобулинов. Уровни IgG, IgM, IgA следует обязательно сопоставлять с возрастной нормой. У детей первых лет жизни отмечается физиологическая недостаточность иммуноглобулинов. Для оценки выработки специфических антител (качественные показатели гуморального иммунитета) могут быть использованы титры антител к антигенам вирусов полиомиелита, кори, краснухи, к столбнячному или дифтерийному анатоксинам у привитых детей. Неадекватная выработка антител к одному или нескольким из этих антигенов подтверждает дефицит антителообразования. Дефект антителообразования (независимо от уровня иммуноглобулинов) можно выявить путем определения титра антител до и через 3–4 недели после вакцинации пневмококковой или неконъюгированной вакциной против *Neisseria meningitidis*. Если титр антител на полисахаридные антигены указанных вакцин увеличился менее чем в 4 раза, можно думать о наличии дефицита антителообразования.

При нормальном уровне общего IgG и частых пневмониях или синуситах возможен дефицит отдельных субклассов IgG. Может иметь место изолированный дефицит одного из четырех подклассов IgG или их сочетание. Особенно опасен дефицит IgG2, который функционально не может быть заменен ни одним из других субклассов IgG той же специфичности. Ребенок рождается с относительным дефицитом IgG2 (он не проходит через плаценту), а уровня взрослого достигает лишь к 12–14 годам.

Причины снижения уровня иммуноглобулинов:

- нарушение синтеза одного, нескольких или даже всех классов этих белков;
- увеличение потребления иммуноглобулинов, например, при заболеваниях почек с выделением большого количества белка с мочой (при нефротическом синдроме) или вследствие энтеропатии.

Причины повышения уровня иммуноглобулинов:

- усиление их синтеза на фоне хронической инфекции;
- избыточное воспаление;
- олигоклональная пролиферация на фоне аутоиммунной патологии.

Фагоцитоз (фактор врожденного иммунитета). Для оценки фагоцитоза необходимо определение числа нейтрофилов в общем анализе крови в динамике. Постоянное снижение числа нейтрофилов (менее 1000 клеток в мкл) свидетельствует о врожденной или приобретенной нейтропении. Для исключения врожденной циклической нейтропении у ребенка следует определять нейтрофилы в крови три раза в неделю на протяжении шести недель. При стойкой нейтропении рекомендуется исследование костного мозга (для подтверждения врожденного генеза). Определение антинейтрофильных антител позволит думать об иммунном ее генезе.

Для оценки фагоцитоза используют также: тест восстановления нитросинего тетразолия, хемилюминесценции нейтрофилов, родаминовый тест, определение числа клеток с антигенным маркером CD11\18.

Система комплемента – важнейшее эффекторное звено гуморального иммунитета. Она состоит из девяти основных компонентов. Исследование комплемента предусматривает определение общей гемолитической активности (CH50), снижение которой неспецифически свидетельствует о дефекте одного из компонентов. К скрининговым методам относят определение С3- и С4-компонентов комплемента. Первый повышается при воспалительных процессах в организме, второй снижается при потреблении комплемента, в частности, иммунными комплексами. Ингибитор С1 (С1-инактиватор) – индикатор полноценности блокирования комплементарной системы. Его дефектность связывают с наследственным ангионевротическим отеком. При обострении наследственного ангионевротического отека снижается уровень С2.

Второй этап (иммунологические тесты второго уровня)

Более тщательный анализ состояния иммунитета проводят на втором этапе обследования, если были выявлены отклонения в ориентировочных тестах или, при отсутствии таковых, если подозреваются редкие дефекты иммунной системы, например, в системе цитокинов, пролиферативной способности лимфоцитов, экспрессии определенных рецепторов и маркеров активации. По показаниям проводят тесты для оценки противовирусного, противоопухолевого и трансплантационного иммунитета.

Наиболее ценным тестом диагностики клеточного иммунодефицита служит подсчет Т-клеток и их субпопуляций (хелперов/индукторов, цитотоксических клеток, а также субпопуляций киллерных клеток), как правило, методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (МАТ) к рецепторам иммунокомпетентных клеток с обязательным использованием двойных меток. Суммарная численность Т-клеток (CD3+) менее 500/мкл с большой вероятностью указывает на Т-клеточный иммунодефицит. Полное отсутствие Т-лимфоцитов наблюдается при тяжелом комбинированном иммунодефиците. Этим методом определяют также активированные клетки (DR+, CD25+), натуральные киллеры NK: CD3-CD56+I6+, другие субпопуляции лимфоцитов. Пролиферативный ответ на митогены (фитогемагглютинин, конканавалин А) позволяет оценить функциональную активность Т-лимфоцитов. У больных с Т-клеточным иммунодефицитом пролиферативный ответ снижен или отсутствует. У некоторых больных может сохраняться нормальный пролиферативный ответ, но наблюдаться недостаточная выработка цитокинов. Специальные методы позволяют оценивать выработку цитокинов (INF- γ , IL-2) после стимуляции митогенами или антигенами.

Цитокины – антигеннеспецифические факторы. Поэтому специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня цитокинов невозможна. Но определение их концентрации в крови дает информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и о прогнозе заболевания. Оценка цитокинового профиля позволяет по-новому подойти к изучению состояния иммунной системы организма в клинической практике. Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о соотношении активации Th1/Th2, что важно для дифференциальной диагностики ряда инфекционных и иммунологических процессов; о стадии развития аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Цитокины можно определять биологическими или иммунохимическими методами. Биологические методы рассматриваются в принципе как более правильные, так как они определяют только активные формы цитокинов по их воздействию на клетки-мишени. Но биологические методы, во-первых, более трудоемки и сложны в исполнении, а во-вторых, менее специфичны, чем иммунохимические. Это главный недостаток биологических методов. В настоящее время иммунохимические методы считаются предпочтительными. Для их определения предлагаются разнообразные твердофазные иммуноферментные тест-системы отечественного и иностранного производств (ООО «Цитокин», «Юнимед» (Россия) и Citimmune (USA)). Но следует помнить о том, что, поскольку цитокины являются локальными медиаторами, целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях, в естественных жидкостях, в смывах из полостей и в конденсате выдыхаемого воздуха. Доступно и информативно определять продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови *in vitro* как при стимуляции (ФГА, бактериальный полисахарид), так и без нее. Уровни цитокинов можно оценивать в сыворотке и плазме крови *in vivo*, **но только с учетом некоторых факторов**, влияющих на состояние и количество цитокинов (их низкую локальную продукцию, короткий период действия, связывание цитокинов некоторыми сывороточными белками и т. п.).

Третий этап (иммунологические тесты третьего уровня)

Проводится в исследовательских лабораториях. При их проведении оцениваются фосфорилирование и внутриклеточное распределение некоторых белков в ответ на стимуляторы. К этой же группе относят и молекулярно-генетические исследования.

Анализ показателей иммунитета у детей следует проводить в контексте клинических проявлений и проводимой терапии. Например, как было отмечено выше, на фоне патологии почек, кишечника может отмечаться гипогаммаглобулинемия. При течении тяжелых, септических инфекционных процессов нередко отмечается лимфоцитопения, транзиторное снижение показателей гуморального звена иммунитета, связанных с усиленной утилизацией антител. В этих случаях проводят купирование воспаления для исключения возможных первичных иммунодефицитов.

В случае проведения заместительной терапии плазмой или внутривенными иммуноглобулинами необходимо учитывать вклад такой терапии в параметры гуморального звена иммунитета. Как правило, достаточно одного месяца после трансфузии, чтобы нивелировать этот вклад на общий уровень показателей гуморального иммунитета.

Необходимо учитывать, что любое лабораторное исследование подвержено артефактам, поэтому повторный контроль патологических результатов необходим.

3.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инструментальные исследования нередко помогают в подтверждении и верификации иммунологического дефекта. Так, при дефекте клеточного иммунитета отмечается уменьшение массы тимуса, на что можно обратить внимание при проведении рентгенографии или компьютерной томографии грудной клетки. Снижение общей массы лимфоузлов при УЗИ может наводить на мысль о дефекте гуморального звена

иммунитета. Гепатоспленомегалия, увеличение различных групп лимфоузлов может свидетельствовать об аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме и другой, более редкой патологии. Выявление хронических очагов поражения легких, пневмофиброза, бронхоэктазов, пневматоцеле после перенесенных легочных инфекций характерно для целого ряда ПИД. Наличие гранулематозных очагов в легких и печени является типичным признаком хронической гранулематозной болезни.

3.5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Как отмечено выше, при подозрении или подтверждении первичного иммунодефицитного состояния необходимо проведение молекулярно-генетического исследования с поиском мутации потенциальных генов. Выявление патогенетической мутации позволит подтвердить диагноз, обследовать семью, провести пренатальную диагностику. Она позволит предотвратить рождение больного ребенка у данной семейной пары или у родителей при повторных браках, а также у других членов семьи и родственников либо (при отказе от искусственного прерывания беременности) рано начать патогенетическую терапию больного младенца после его рождения. Лабораторные методы пренатальной диагностики основаны на исследовании клеток ворсин хориона на 9–10-й неделе беременности. Ее проводят после предварительного выяснения статуса носительства у родителей и у сибсов.

На рис. 4 приводится один из примеров обследования детей с рецидивирующими инфекциями (ГЭР – гастроэзофагальный рефлюкс).



Рис. 4. Алгоритм обследования детей с рецидивирующими инфекциями

ГЛАВА 4

ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Для лечения заболеваний с нарушениями иммунитета применяются различные фармакологические препараты, влияющие на иммунную систему, известные как иммуностропные средства или средства для иммунотерапии. Термин «иммунотерапия» чаще всего используется для описания активной и пассивной иммунизации при воздействии ее на организм хозяина против различных микроорганизмов. В настоящее время это более широкое понятие и подразумевает: делецию (удаление) патологических клонов, формирование толерантности или переключение одного типа иммунного ответа на другой (иммунная девиация). Как правило, иммунотерапия многих заболеваний иммунологически неспецифична (она не направлена против определенного антигена). Исключением является иммунотерапия аллергических заболеваний (*аллергенспецифическая иммунотерапия*).

Знание иерархии иммунной системы и сложных механизмов ее регуляции позволяет избежать дискредитации самой идеи иммунотерапии. В качестве примеров доказанной эффективности иммунотерапевтических вмешательств можно привести заместительную терапию первичных иммунодефицитов, антицитокинную терапию аутоиммунных заболеваний, использование иммунодепрессантов при трансплантации органов, применение препаратов интерферонов при отдельных заболеваниях (интерферон- β при рассеянном склерозе, разнообразных опухолях, гемобластозах; интерферон альфа-2b при гепатите С, лейкозе, хроническом миелолейкозе). Однако в реальной клинической практике частым поводом для применения иммуностропных препаратов являются острые рецидивирующие респираторные инфекции, когда «часто болеющим детям» они назначаются для «укрепления или повышения» иммунитета.

Иммуностропные препараты объединяет широкий класс фармакологических препаратов, модулирующих механизмы иммунного ответа организма. В современной иммунологии определение иммуномодуляции звучит следующим образом: *«Иммуномодуляция – это связанные с изменением иммунного ответа вмешательства, включая воздействия на регуляторные (Treg) и специфические T- и B-клетки, формирование анергии, толерантности, переключение иммунного ответа (девиация), модификацию воспалительного процесса, связанного с адгезией, хемотаксисом, сигнальными взаимодействиями между иммунными клетками»*.

Спектр иммуностропных препаратов в настоящее время чрезвычайно широк и включает в себя различные лекарственные средства. Так, фармакологические препараты, восстанавливающие функцию иммунной системы в терапевтических дозах,

называют *иммунокорректорами*. Лекарственные средства, повышающие активность иммунной системы, называются *иммуностимуляторами*. Для трансплантации органов и тканей и аутоиммунных заболеваний применяют *иммунодепрессанты*, которые предназначены для снижения функций и подавления активности иммунной системы.

На сегодняшний день нет унифицированной классификации иммунотропных препаратов. Принято выделять следующие группы:

— иммуномодуляторные пептиды;
— цитокины;
— препараты антител;
— препараты на основе релиз-активных антител;
— иммуномодуляторы синтетического происхождения;
— иммунодепрессанты;
— нуклеиновые кислоты;
— препараты бактериального происхождения;
— препараты растительного происхождения.

В табл. 4 представлен вариант краткой классификации иммуномодуляторов по происхождению с указанием торговых наименований.

Таблица 4

Классификация иммуномодуляторов по происхождению

Препараты по происхождению	Действующие вещества	Торговое название
Бактериальные	Смесь лизатов бактерий	Исмиген, Бронхо-мунал, Бронхо-ваксом, Имудон, ИРС-19
	Рибосомальные и мембранные фракции бактерий	Рибомунил
	Экстракт из культуры термофильного штамма золотистого стафилококка	Рузам
	Глюкозаминилмурамилдипептид	Ликопид
Растительные	Сок травы эхинацеи пурпурной, иммунал	Иммунал, настойка эхинацеи
Цитокины	Подробный список препаратов интерферонов см. в приложении	Беталейкин Ронколейкин Бетаферон Локферон Реаферон, Роферон-А Ингарон Интерферон лейкоц.человеч., Гриппферон, Кипферон, Виферон, Инфагель Альтевир, Интрон, Пегасис

Препараты по происхождению	Действующие вещества	Торговое название
Индукторы интерферона		Амиксин, Арбидол, Моливисан, Неовир, Полудан, Панавир Циклоферон,
Тимические	Экстракт тимуса	Тактивин, Тималин, Тимоген
Препараты антител	Имуноглобулин человека нормальный для в\в введения	Имбиоглобулин, Хумаглобулин, Пентаглобулин, Октагам
Препараты на основе релиз-активных антител		Анаферон детский, Эргоферон
Синтетического происхождения		Галавит, глутоксим, Изопринозин, Полиоксидоний, Иммунофан, Гепон
Нуклеиновые кислоты		Ридостин, Деринат

Основные методы иммуностимулирующей терапии делят на две группы: **активные и пассивные** Козлов И. Г., Тимаков М. А. *Педиатрия*, 2009. Т. 87. № 4. Активная иммуностимулирующая терапия включает специфические и неспецифические методы, направленные на формирование антиген-специфических клонов клеток, элиминирующих заданный антиген и антиген-независимую активацию иммунной системы, усиливающую различные иммунные реакции. Пассивная иммуностимулирующая терапия (заместительная) подразумевает введение в организм пациентов эндогенных иммуноактивных веществ, обладающих эффекторными функциями; не рассчитана на включение в процесс элиминации антигенов собственной иммунной системы (табл. 5).

Таблица 5

Основные методы иммуностимулирующей терапии

Активная иммуностимулирующая терапия		Пассивная иммуностимулирующая терапия (заместительная)
<u>Специфическая</u> <i>Формирование антиген-специфических клонов клеток, направленных на элиминацию заданного антигена</i>	<u>Неспецифическая (адьювантная)</u> <i>Антиген-независимая активация иммунной системы, направленная на усиление различных иммунных реакций</i>	<u>Активная неспецифическая</u> <i>Введение в организм пациентов эндогенных иммуноактивных веществ, обладающих эффекторными функциями; не рассчитана на включение в процесс элиминации антигенов собственной иммунной системы</i>

Активная иммуностимулирующая терапия		Пассивная иммуностимулирующая терапия (заместительная)	
а) Вакцины б) «Обученные» (лимфокин-активированные, опухоль-инфильтрирующие) лимфоциты	а) Цитокины (INF- γ , колониестимулирующие факторы, IL-1, IL-2) б) нецитокиновые адьюванты (иммунomodulators микробного происхождения , индукторы цитокинов, тимические пептиды и тимометики, большинство российских химически синтезированных иммуномодуляторов)	Антиген-специфические моноклональные терапевтические антитела, обогащенные нормальные иммуноглобулины человека	Нормальные иммуноглобулины человека, цитокины с прямым эффектом действием (INF- α и β , TNF- α)

Таким образом:

- иммуномодулирующая терапия не является этиотропной;
- назначение иммуномодулирующей терапии должно быть персонализировано и основано на результатах клинической оценки иммунного статуса;
- при соответствующих показаниях иммуномодулирующая терапия назначается для профилактики и лечения детей, склонных к частой заболеваемости ОРИ.

ГЛАВА 5

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

«Дети должны болеть, но они должны болеть легко и без осложнений».

Современные методы профилактики и лечения рецидивирующих острых респираторных инфекций у детей включают этиотропную, базисную и симптоматическую терапию. Значительный акцент делается на целенаправленное применение иммунных препаратов, обладающих противовирусным действием, и усиление защитных сил организма. С каждым годом арсенал препаратов для профилактики и лечения рецидивирующих острых респираторных инфекций становится все более обширным. Однако универсальных препаратов для предупреждения и лечения этих инфекций до сих пор нет. Ситуацию осложняет наблюдающаяся в последние годы резистентность многих респираторных вирусов и бактерий к химиопрепаратам. Одной из причин этого является нерациональная фармакотерапия, проводимая без учета фармакодинамики и фармакокинетики препаратов.

Специфическая противовирусная терапия абсолютно оправдана при гриппе. Однако в последнее время точка зрения на эффективность ряда препаратов пересматривается. Так, препараты адамантановой группы – блокаторы ионного канала (ремантадин, альгирем), предназначенные для лечения и профилактики гриппа А, утратили свою эффективность из-за резистентности подавляющего большинства циркулирующих вирусов гриппа. На возбудителей других ОРИ они не действуют вовсе. Ингибиторы нейраминидазы (Oseltamivir, Zanamivir) остаются эффективными средствами для лечения гриппа (в том числе пандемического) при условии назначения их не позднее 24–48 ч от начала клинических симптомов заболевания. Они не должны применяться для лечения других ОРИ, так как обладают избирательным действием исключительно на нейраминидазу вируса гриппа. Назначение Озелтамивира (Тамифлю) для профилактики гриппа не рекомендуется во избежание распространения резистентных к этому препарату штаммов вируса гриппа, тем более что таковые уже появились. Занамивир (Реленза) – не для широкого использования в клинической практике, так как может применяться только в виде ингаляций. Имидазоллэтанамид пентандиовой кислоты (Витаглутам или Ингавирин) включен в клинические рекомендации МЗ РФ по лечению гриппа и ОРВИ у детей с 7 лет. Умифеновир (Арбидол) 1 февраля 2014 г. после проведенных доказательных исследований включен ВОЗ в список противовирусных препаратов и рекомендуется для лечения гриппа и ОРИ у детей, внесен в список ЖНВЛС и клинические рекомендации по лечению неосложненных ОРИ. Указанные препараты

эффективны в борьбе против отдельных инфекций или симптомов. Для борьбы против рецидивов нужны иные подходы и методы профилактики.

Следует помнить, что основой лечения ОРИ является симптоматическая терапия и принцип минимального вмешательства в иммунную систему.

5.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Для эффективной профилактики острых респираторных инфекций у детей необходим комплекс оздоровительных мероприятий, направленных на повышение специфической и неспецифической резистентности организма. Детям из групп повышенного риска заболевания острыми респираторными инфекциями следует провести санацию очагов хронической инфекции, обеспечить регулярные прогулки на воздухе, закаливание, занятия физическими упражнениями или спортом, ограничить время для просмотра телепередач и компьютерных игр. Большое значение для профилактики ОРИ у детей имеют регулярное проветривание помещений, отказ от курения в квартире, особенно в присутствии ребенка, достаточная продолжительность ночного сна и спокойная обстановка в семье. Ребенок должен получать с пищей достаточное количество белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ. В рационе питания часто болеющего ребенка обязательно должны быть растительные масла как источник полиненасыщенных жирных кислот (омега-3). Рацион питания должен быть разнообразным и обязательно включать достаточное количество белка за счет мясных и кисломолочных продуктов, сливочное и растительные масла, различные фрукты, ягоды, овощи, крупы, зелень петрушки и сельдерея. Дети с аллергическими заболеваниями, склонные к частым ОРИ, должны получать адекватную элиминационную диетотерапию при выявленной пищевой аллергии. Все необходимые пищевые вещества ребенок должен получать в достаточных для его возраста количествах.

5.2. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА (ВАКЦИНАЦИЯ)

В настоящее время специфическая иммунопрофилактика проводится в отношении вируса гриппа, на эффективность ее влияет состав штаммов, входящих в вакцину, который ежегодно корректируется ВОЗ. В России иммунопрофилактика гриппа проводится вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными в установленном порядке и разрешенными к применению. Противогриппозные вакцины представлены инактивированными и живыми вакцинами. В России разрешены к применению также вакцины против пневмококковой инфекции, гемофильной типа β -инфекции (ХИБ-инфекции). Вакцинация ими проводится в соответствии с утвержденными показаниями и противопоказаниями, их нельзя использовать в период обострения острого или хронического заболевания. Имеются абсолютные и относительные противопоказания к назначению вакцин. Это коморбидные заболевания, аллергия к белковым компонентам вакцин, обострение хронических воспалительных процессов, неоплазии и др., а также запаздывание производства необходимого количества вакцинных препаратов к началу эпидемиологического сезона. В последние годы с усовершенствованием диагностических технологий – полимеразной цепной реакции (ПЦР) стали выявляться ранее неизвестные новые вирусные инфекции: бокавирусная – НВoV, метапневмовирусная – НМРV, коронавирусная – НсoV-НКУ1, NL63, вирус гриппа А/Н1N1pdm09. Появление новых типов и серотипов вирусов и немотивированный

отказ родителей детей от проведения вакцинации влияют на ее эффективность. Поэтому вполне понятен и обоснован интерес практических врачей к неспецифическим средствам профилактики острых и рецидивирующих респираторных инфекций у детей.

5.3. НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Для профилактики рецидивирующих острых респираторных инфекций у детей в первую очередь необходимо принимать меры по разобщению ребенка с больным и ограничению распространенности возбудителей инфекций. С профилактической целью используются разнообразные препараты, представленные в табл. 6. Они назначаются по схемам профилактического применения, указанным в инструкции. Предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим прямым противовирусным действием. При этом препараты назначаются сугубо индивидуально. Любой препарат, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета, будет оказывать общее неспецифическое воздействие на иммунную систему в целом.

Таблица 6

Препараты для профилактики и лечения рецидивирующих острых респираторных инфекций

Интерфероны	Индукторы интерферона (интерферогены)	Препараты с поливалентными эффектами
Гриппферон Генферон лайт Виферон Киппферон Ингарон	Амиксин Арбидол Циклоферон	Деринат Ликопид Анаферон Эргоферон

Гриппферон (интерферон альфа-2b) используется в форме назальных капель или назального дозированного спрея у детей с первых дней жизни.

Генферон лайт (интерферон альфа-2b) выпускается в форме суппозиторий и назального дозированного спрея. Суппозитории применяются у детей с первых дней жизни, а назальный спрей у детей старше 14 лет.

Виферон (интерферон альфа-2b + витамины E и C) используется в виде суппозиторий, мази и геля. Применяется у детей с первых дней жизни.

Киппферон (интерферон альфа-2b + комплексный иммуноглобулиновый препарат) выпускается в виде суппозиторий, рекомендуется детям с первых дней жизни.

Амиксин (тилорон) выпускается в форме таблеток. Показан детям с 7 лет.

Арбидол (умифеновир) выпускается в форме капсул и показан детям старше 3 лет.

Циклоферон (меглюмина акридонацетат) выпускается в виде таблеток, раствора для инъекций и линимента для наружного применения. Применение таблеток и раствора для инъекций разрешено детям с 4 лет, а линимент – с 18 лет.

Анаферон детский (релиз-активные антитела к INF-γ) выпускается в виде таблеток для рассасывания и капель для приема внутрь, применяется у детей с 1 месяца.

Эргоферон (релиз-активные антитела к INF-γ, CD4+ рецептору и гистамину) выпускается в виде таблеток для рассасывания, применяется у детей с 6 месяцев

В качестве лечебных препаратов используются интерфероны естественного происхождения: лимфоцитарный и лейкоцитарный интерферон- β , синтезируемые стимулированными моноцитами и В-лимфоцитами человека; фибробластный интерферон- β из культуры фибробластов человека; искусственно синтезируемый рекомбинантный интерферон- β , получаемый по рекомбинантной молекулярной технологии.

Интерфероны и интерфероногены являются наиболее популярными средствами в клинической практике. Следует отметить, что интерферон сам непосредственно на вирус не влияет, т. е. не препятствует адсорбции вируса на клетке и проникновению его в клетку. Интерферон действует посредством регуляции синтеза белков и нуклеиновых кислот.

Интерфероны относятся к серьезным (сильным) иммуностропным препаратам и применяются для лечения тяжелых хронических заболеваний, включая онкологические. Для лечения обычной простуды и гриппа в западных странах их не применяют из-за малой эффективности, поскольку механизм действия интерферонов не обеспечивает полной блокады вирусов от проникновения в клетки. Проведенные в последние годы серьезные исследования показали, что профилактическое применение интерферонов интраназально нецелесообразно, так как они могут вызывать местные эффекты на слизистой оболочке носа, неотличимые от простуды. Еще одним аргументом против интраназального применения интерферонов при ОРИ является беспрепятственное прохождение вируса в трахею даже при защите эпителия носоглотки от вируса. Профилактическое применение интерферонов в международных рекомендациях по лечению острых респираторных вирусных инфекций (простуда, грипп) ограничено спорной эффективностью и побочными эффектами – кровотечениями при интраназальном применении и системными побочными реакциями (гриппоподобный синдром) при применении таблеток и инъекций. Поэтому из-за недостаточно доказанной эффективности и развития побочных реакций интерфероны не вошли в международные рекомендации по лечению острых респираторных инфекций.

В российских клинических рекомендациях, однако, рассматривается возможность назначения интерферона- α в виде капель в нос не позднее первых двух дней болезни, курсом 3–4 дня, а также применения интерферона альфа-2b в виде ректальных суппозиторий в течение 2–5 дней.

В последние годы существенно возрос интерес к препаратам, стимулирующим продукцию эндогенного интерферона, или интерфероногенов (индукторов интерферона). *Индукторы интерферона* – это вещества природного или синтетического происхождения, усиливающие в организме человека продукцию собственного интерферона, который способствует формированию защитного барьера, препятствующего инфицированию организма вирусами и бактериями, а также регулирует состояние иммунной системы и ингибирует рост злокачественных клеток. Самым типичным индуктором интерферона являются вирусы, но способность вирусов стимулировать интерферонообразование далеко не равноценна. Эффективность индукторов интерферона существенно ниже, чем препаратов интерферонов. Клинический эффект при назначении этих средств наступает не сразу, поэтому они не показаны при urgentных ситуациях. Кроме того, один и тот же интерфероноген может быть очень эффективным у одних пациентов и абсолютно бесполезным у других. Предугадать эффективность препарата в каждом конкретном случае не представляется возможным. Одним из недостатков интерфероногенов является

неспецифический стимулирующий эффект, который заключается в одновременной продукции разнонаправленных типов интерферонов. С одной стороны – INF- α и INF- γ , оказывающих противовирусный и иммуномодулирующий эффекты, а с другой – INF- β , способного оказывать нежелательное иммуносупрессивное действие.

Абсолютное большинство возбудителей ОРВИ являются сильными индукторами интерферона, а значит, в дополнительной стимуляции интерферонообразования нет никакой необходимости.

Релиз-активные препараты. Ключевым механизмом действия данных препаратов является способность регулировать функциональную активность эндогенного INF- γ . Влияние препаратов на продукцию эндогенных интерферонов зависит от присутствия вируса в организме. К ним относятся Анаферон детский и Эргоферон. Первый препарат, содержащий только релиз-активные антитела (РА-АТ) к INF- γ (Анаферон детский, регистрационное свидетельство № 000372/01), широко применяется в педиатрии с 2002 г. Эргоферон, созданный на основе комплекса РА-АТ к INF- γ , CD4+ рецептору и гистамину (регистрационное свидетельство № ЛСР-007362/10), применяется с 2011 г.

РА-АТ к INF- γ в составе Анаферона детского и Эргоферона оказывают противовирусное и иммуномодулирующее действие. Под влиянием препаратов в условиях вирусной инфекции усиливается образование не только INF- γ , но и эндогенных ранних интерферонов (INF- α/β), а также увеличивается функциональная активность фагоцитов и естественных НК-клеток. Наряду с этим повышается функциональный резерв Th и других клеток, участвующих в иммунном ответе, восстанавливается баланс Th1/Th2-лимфоцитов. В исследованиях, проведенных в Питтсбурге (США) методом спектроскопии ядерно-магнитного резонанса, показано, что избирательное влияние Анаферона детского и Эргоферона на вирус-индуцированную продукцию INF- γ связано с их способностью менять пространственные характеристики молекул эндогенного INF- γ . В результате этого повышается функциональная активность INF- γ и увеличивается эффективность его взаимодействия со своими рецепторами. *Жаверт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Иммуотропные свойства анаферона и анаферона детского // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58, № 5–6. С. 17–23.*

Клиническая эффективность и безопасность Анаферона детского была изучена у детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет в ходе многочисленных рандомизированных сравнительных и плацебо-контролируемых исследований, в том числе проведенных с двойным слепым контролем более чем в 50 клинических центрах России, стран СНГ, Вьетнаме. *Лобзин Ю.В., Де Роза Ф., Эсауленко Е.В. Отечественные и зарубежные исследования анаферона детского: эффективность, безопасность и опыт применения (обзор литературы) // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, №4. С. 23–31.* Лечебная и профилактическая эффективность Анаферона детского изучена в отношении широкого спектра ОРВИ, включая грипп, инфекции, вызванные аденовирусом, респираторно-синтициальным вирусом, коронавирусом, ротавирусом, вирусом парагриппа и др, а также микст-инфекцией. *Кондюрина Е.Г. Анаферон детский. Феномен современной российской фармации // Практика педиатра. 2015. февраль. С. 56–63.*

По результатам мета-анализа проведенных в 2009–2012 гг. трех мультицентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований Анаферона детского

в лечении ОРВИ и гриппа с участием 489 детей в возрасте от 3 до 7 лет установлено, что частота вирусывыделения на 3-й день заболевания была достоверно ниже в группе детей, получавших Анаферон детский (18% против 59% в группе плацебо, $p < 0,05$), продолжительность основных симптомов заболевания в группе Анаферона детского — короче на 2 дня, ($p < 0,05$), а частота развития осложнений меньше в 3,5 раза (5% против 18% в группе плацебо, $p < 0,05$). *Andrianova E., Zak M. The efficacy and safety of use of anaferon for children in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children // International congress of pediatrics (ICP). Melbourne, Australia. August 24–29, 2013.* Кроме того, была подтверждена его высокая безопасность — отсутствие побочных эффектов у пациентов с гриппом и другими ОРВИ, полная совместимость с симптоматическими и антибактериальными препаратами, отсутствие гипореспонсивности (снижения иммунного ответа при повторном использовании препарата), присущего другим индукторам интерферона.

Имеется база данных, свидетельствующих о безопасном применении Анаферона детского для профилактики и лечения вирусных инфекций у больных аллергическими болезнями и системными заболеваниями (ювенильный ревматоидный артрит и др.), детей с инфекционными заболеваниями (туберкулез) и др. *Малахов А.Б. Анаферон детский: безопасность (обзор литературы) // Поликлиника. 2014. № 6. С. 1–5.*

Зарегистрирована эффективность Анаферона детского при сочетанной профилактике гриппа совместно со специфической иммунопрофилактикой (вакцинацией). Назначение препарата в течение 2 недель до иммунизации против гриппа, а также в поствакцинальном периоде повышало эффективность вакцинации. *Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирина А.А., Коровина Н.А., Кириллова Е.С., Феодоритова Е.Л., Лепусева И.В., Свиницкая В.И. Этиотропная терапия гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей // Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 11. С. 36–40.*

Для лечения ОРВИ и гриппа Анаферон детский рекомендуется применять по схеме: 1 таблетка (10 капель) на 1 прием (капли дозируют в ложку):

- 1-й день лечения: 1 таблетка (10 капель) каждые 30 минут в течение первых 2-х часов, затем по 1 таблетке (10 капель) 3 раза в сутки с равными интервалами,
- начиная со 2 дня до выздоровления: по 1 таблетке (10 капель) 3 раза в сутки.

С профилактической целью в эпидемический сезон препарат принимают ежедневно 1 раз в сутки в течение 1–3 месяцев.

Эргоферон является комбинированным препаратом (содержит РА-АТ к INF- γ , CD4+ рецептору и гистамину) и реализует сразу несколько фармакологических эффектов: противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и антигистаминное действие. Воздействие Эргоферона на систему интерферонов в сочетании с активацией процессов распознавания вирусов системой CD4-клеток обеспечивает мощный противовирусный эффект. РА-АТ к CD4+ в составе Эргоферона оказывают модулирующее влияние на функциональную активность CD4-рецептора, что приводит к нормализации иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и восстановлению субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20). *Дмитриев А.Н. Релиз-активные лекарственные препараты — новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). Практик. медицина. 2014. 7(83): 14–20.*

Третий компонент Эргоферона — РА-АТ к гистамину регулируют гистаминзависимую активацию периферических и центральных H1-рецепторов, что реализуется в снижении тонуса гладкой мускулатуры, уменьшении сосудистой про-

нищаемости. РА-АТ к гистамину проявляют эффект антагониста по отношению к H₄-рецепторам, подавляют высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов и сопутствующую продукцию лейкотриенов, снижают синтез молекул адгезии, хемотаксис эозинофилов и агрегацию тромбоцитов, а также оказывают положительное влияние на опосредованные гистаминовыми рецепторами процессы воспаления и отека. В отдельных экспериментальных исследованиях было показано, что РА-АТ к гистамину обладают противоаллергическим, противоотечным, спазмолитическим действием. *Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. Детские инфекции, 2014, 1:40–43.*

Клиническая эффективность Эргоферона при ОРВИ у детей доказана в ходе многочисленных исследований, включая ряд соответствующих по своему дизайну «золотому стандарту» доказательной медицины – рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Одно из таких исследований с участием 162 пациентов от 3 до 17 лет продемонстрировало значимое превосходство Эргоферона в терапии ОРВИ над плацебо ($p=0,001$). *Genne H.A., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н. и др. Жидкая лекарственная форма эргоферона – эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования // Антибиотики и химиотерапия, 2014; 59 (5–6): 6–14.* Эффект от лечения Эргофероном наступал в течение первых суток начала терапии, а после трех дней применения у 61% детей отмечалось полное выздоровление.

В мультицентровом открытом рандомизированном сравнительном исследовании показано, что Эргоферон обладает аналогичным осельтамивиру эффектом в лечении гриппа у взрослых пациентов. Лихорадочный период у пациентов в группе Эргоферона в среднем продолжался около 2 дней и был сопоставим с результатами терапии осельтамивиром. Также показан высокий профиль безопасности Эргоферона, не было выявлено ни одного случая усугубления течения заболевания или развития осложнений. *Rafalsky V., Averyanov A., Bart B. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. Int J Infect Dis 2016 Oct; 51: 47–55.*

При изучении влияния Эргоферона на цитокиновый профиль слюны отмечено, что препарат способствует повышению стимулированной продукции как INF- γ так и INF- α у детей с исходно сниженным уровнем данных цитокинов и не вызывает избыточного ответа у детей с исходно нормальными или завышенными значениями показателей. Также Эргоферон способствовал стабилизации уровня секреторного IgG по сравнению с контрольной группой. *Крамарьов С.О., Загордонцев Л.В. Досвід застосування препарату «Ергоферон» у дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями // Современная педиатрия. 2014. № 8 (64). С. 1–4.* Ряд клинических и доклинических исследований подтвердил терапевтическую эффективность Эргоферона в лечении широкого спектра ОРИ, вызванных вирусами гриппа А и В, парагриппа, риновирусами, РС-вирусами, аденовирусами, в том числе у детей с острым обструктивным бронхитом. *Шиловский И.П., Корнилаева Г.В., Хаитов М.Р. Новые возможности в терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: данные доклинического исследования препарата «Эргоферон» // Иммунология. 2012. Т. 33, № 3. С. 144–148.*

Е.Г. Кондюрина, Е.И. Бурцева, С.В. Трушакова, Е.А. Мукашева, А.А. Виноградова, Т.Н. Елкина, В.В. Зеленская. Оценка эффективности противовирусной терапии у детей с острым обструктивным бронхитом // Лечащий врач. 2017. № 1. С. 65–70.

Кроме того, Эргоферон эффективен и безопасен при лечении ОРВИ и гриппа у пациентов с аллергическими заболеваниями. Профилактический прием Эргоферона в течение месяца позволял значимо ($p < 0,05$) снизить частоту эпизодов ОРВИ и вирус-индуцированных обострений бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. *Сабитов А.У., Ершова А.В. Оптимизация лечения острой респираторной вирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой // Практическая медицина, 2015, № 2 (87), с. 85–90.* Наличие у Эргоферона антигистаминного и противовоспалительного действия уменьшает потребность в дополнительных препаратах (антигистаминных и муколитических), сроков их применения и позволяет уменьшить медикаментозную нагрузку на организм ребенка. Таким образом, применение Эргоферона в лечении ОРВИ и гриппа позволяет подойти к решению одной из ключевых проблем терапии – проблемы полипрагмазии. *Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Грибанова О.А., Пирожкова Н.И., Мингалимова Г.А., Тюленева И.О. Применение различных схем противовирусной терапии ОРВИ у детей // Детские инфекции. 2015. № 3. С. 34–42.*

Лечение препаратом Эргоферон проводится по следующей схеме: первые 2 часа принимают по 1 таблетке каждые 30 минут, затем в течение первых суток осуществляют еще 3 приема через равные промежутки времени. Со вторых суток и далее принимают по 1 таблетке 3 раза в сутки до полного выздоровления. При назначении препарата детям младшего возраста (от 6 месяцев до 3 лет) рекомендуется растворять таблетку в небольшом количестве (1 столовая ложка) кипяченой воды.

Эффективность иммуномодулирующих препаратов постоянно анализируется в многочисленных публикациях, в том числе систематических кохрейновских обзорах и метаанализах. Основные выводы, которые делаются авторами: применение неспецифических иммуностимуляторов может уменьшить число ОРИ примерно на 40%. Однако для полной убедительности требуются дальнейшие хорошо спланированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, которые позволят объективно оценить преимущества назначения иммуностимуляторов для профилактики ОРИ.

Бактериальные иммуномодуляторы. Наибольшую доказательную базу имеют препараты, созданные на основе микробных клеток, стимулирующих иммунитет, или бактериальные иммуномодуляторы. К ним относятся бактериальные лизаты с системным эффектом (Бронхо-мунал, Бронхо-ваксом), местным эффектом (ИРС-19 и Имудон), с одновременным системным и местным эффектом (Исмиген); комбинированный препарат с рибосомами и мембранными фракциями (Рибомунил). Это одна из самых популярных групп препаратов, часто применяемая в педиатрической практике.

Бактериальные лизаты – смесь антигенов, полученных из различных инактивированных патогенных бактерий. Обычно это наиболее распространенные возбудители инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Производство бактериальных лизатов начинается с ферментации, что обеспечивает рост штамма. Каждый бактериальный штамм выращивают отдельно и инактивируют высокими температурами. Разрушение (лизис) стенок бактериальной клетки – ключевая стадия, позволяющая получить разные типы бактериальных лизатов. Существует два метода: механический и химический лизис. Механиче-

ский осуществляется путем увеличения давления на стенку инактивированной бактерии, что сохраняет крупнодисперсные антигены; в то время как химический лизис осуществляется с применением химической щелочи для воздействия на инактивированные бактерии, что может денатурировать белки и, следовательно, антигены. После массового выращивания эталонных бактериальных штаммов антигены получают либо с помощью механического (PMBL™), либо химического лизиса (PCBL) и лиофилизации (табл. 7).

Бактериальные иммуномодуляторы влияют на иммунную систему иначе, чем вакцины (принципиально другая группа по механизму действия). Они имеют доказанное влияние на оба звена иммунитета (врожденный и приобретенный). Многолетний опыт применения бактериальных иммуномодуляторов подтверждает, что они эффективны у детей с транзитной незрелостью иммунной системы и детей, подверженных агрессивному воздействию окружающей среды.

Бактериальные иммуномодуляторы используются у детей для сезонной профилактики ОРИ. Они активизируют естественную противовирусную защиту организма. Преимущество этих препаратов заключается в широком спектре действия и способности длительно сохранять свои эффекты после их отмены.

Таблица 7

Бактериальные иммуномодуляторы

Способ получения лизата	Торговое Название	Состав	Способ приема
Механический лизис	Исмиген	Лизаты бактерий <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Type 1, Type 2, Type 3, Type 5, Type 8, Type 47)	Сублингвальный
Химический лизис	Бронхо-мунал, Бронхо-ваксом	Лизаты бактерий <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus viridans</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Пероральный
Экстракт РНК	Рибомунил	Рибосомальные фракции <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , Мембранная фракция <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Пероральный

Исмиген (PMBL™) – единственный механически-полученный лизат на российском рынке, представляющий собой смесь крупномолекулярных (нативных) антигенов 13 штаммов инактивированных патогенных бактерий, которые наиболее часто вызывают респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae* (6 серотипов), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria catarrhalis*), что наделяет Исмиген защитным действием широкого спектра при респираторных инфекциях.

Механическое разрушение бактерий в Исмигене происходит под действием высокого давления, а не путем химической инактивации, как у других бактериальных лизатов, что позволяет сохранить антигены практически в неизменном виде и обеспечить высокий иммуномодулирующий потенциал препарата. *Lanzilli G. et al. In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function, Int. J. Immunopathol. Pharmacol., 2005; Morandi B., Agazzi A., D'Agostino A. et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells // Immunol Lett. 2011, vol. 138 (1): 86–91.*

Важной отличительной особенностью Исмигена от многих других бактериальных лизатов является сублингвальный способ применения, позволяющий, с одной стороны, обеспечить взаимодействие компонентов препарата в интактном виде со слизистой ротовой полости и миндалин, а с другой – после проглатывания содержащей препарат слюны и частичного лизиса антигенов в желудке – со слизистой тонкого кишечника. Таким образом, достигается двойной иммуномодулирующий эффект Исмигена.

Это определяет высокую клиническую эффективность Исмигена, доказанную в международных и российских исследованиях. *Cazzola M. et al. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 25 (2012) 62–68; Кривопапов А. А., Рязанцев С. В., Шаталов В. А., Шервашидзе С. В. Эффективность бактериальных адъювантов в терапии и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. РМЖ. 2017. № 6. С. 1–1; Заплатников А. Л. Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций: рутинная практика и новые возможности. Медицинский науч.-практ. портал «Лечащий врач» <https://www.lvrach.ru/2015/04/15436204/>.*

После взаимодействия со слизистыми ротоглоточного кольца и кишечника, Исмиген активирует как местный врожденный иммунитет (против возбудителей любой природы), так и системный адаптивный (против патогенов, входящих в препарат), тем самым формируя защиту как от бактериальных, так и вирусных возбудителей респираторных инфекций.

Реализация иммунного ответа на уровне слизистых респираторного тракта обеспечивается, в частности, за счет повышения содержания лизоцима и секреторного IgA в слюне. Доказано, что на фоне приема препарата Исмиген содержание IgA увеличивается на 250%, что обеспечивает эффективную защиту «входных ворот инфекции» и профилактику респираторных заболеваний.

Кроме того, Исмиген стимулирует **повышение функциональной активности дендритных и других антиген-презентирующих и клеток, естественных киллеров и гранулоцитов, хелперных супопуляций Т-клеток, увеличивает содержание поликлональных сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM), интерферона-γ, обеспечивая эффективный иммунный ответ на уровне всего организма.** В исследованиях показано,

что на фоне приема Исмигена содержание сывороточных IgA, IgG, IgM увеличивалось на 80, 35 и 86 процентов, соответственно Braido F. et al. *The relationship between mucosal immunoresponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate*, *J. of Biological Regulators ad Homeostatic Agents*, Vol. 25, № 3 (2011); Tricarico D. et al. *Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate*. *Arzneim-forsch/drug* 54, № 1, 57–63 (2004).

Высокий лечебно-профилактический эффект Исмигена у детей подтвержден в серии рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, где изучались частота случаев заболевания респираторными инфекциями, их продолжительность, количество пропущенных дней в школе и потребность в сопутствующей терапии.

Анализ этих данных показал, что лечение с применением Исмигена существенно снизило общее число инфекционных заболеваний среди детей на 54% по сравнению с плацебо ($p < 0,01$), а количество пропущенных дней в школе после приема препарата сократилось на 49% по сравнению с группой детей, не получавших Исмиген ($p < 0,01$). Aksic O. T. et al. *Evaluation of the clinical efficacy of a new polyvalent bacterial lysate obtained by mechanical lysis (PMBLTM) in a population of 180 school-aged children with recurrent respiratory infections*. *European journal of aerobiology environmental medicine and air-borne infections*, Vol. 1, № 1, 2005.

Аналогичные результаты, свидетельствующие о высокой клинической эффективности поливалентного механического бактериального лизата у детей (в том числе по сравнению с химическим лизатом), были получены также и другими авторами.

Отмечено, что у детей с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей на фоне терапии Исмигеном частота и продолжительность инфекционных эпизодов были почти в 2 раза ниже, чем в группе химического лизата. Также назначение Исмигена приводило к сокращению применения комбинированной терапии (включая антибиотики) на 67%, что в два раза превосходит результат терапии химическим лизатом ($p < 0,016$). La Mantia I. et al. *Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: clinical experience through a new immune stimulating vaccine*, GIMMOC, 2007.

Результаты мета-анализа данных 15 рандомизированных клинических исследований (всего 2557 пациентов), посвященных изучению безопасности и эффективности Исмигена при терапии и профилактике респираторных инфекций продемонстрировали высокую лечебно-профилактическую эффективность Исмигена как в детской, так и во взрослых популяциях. Mario Cazzola M. et al. *Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis*. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 25 (2012) 62–68.

Благодаря применению препарата отмечено снижение продолжительности и тяжести заболевания, снижение числа дней, пропущенных на работе/в школе по причине болезни, снижение необходимости в применении антибиотиков, снижение числа дней госпитализации. По результатам обзора исследований, Исмиген рекомендован для профилактики острых и рецидивирующих респираторных инфекций у детей, а также для профилактики инфекционных обострений хронических заболеваний респираторного тракта у взрослых.

Исмиген применяется натошак, сублингвально, до полного растворения. Стандартная схема лечения с применением Исмигена следующая: при острых и подострых инфекциях верхних и нижних дыхательных путей – по 1 таблетке в сутки (10 дней), при рецидивирующих инфекциях верхних и нижних дыхатель-

ных путей, для профилактики обострений хронических заболеваний органов дыхания — по 1 таблетке в течение 10 дней, профилактический курс приема Исмигена включает 3 цикла по 10 дней с 20-дневным интервалом между ними (1–2 раза в год).

К бактериальным иммуномодуляторам, имеющим высокую доказательную базу, относятся *Рибомунил (ЛОЗАХ)*, *Бронхо-мунал* и *Бронхо-ваксом (ОМ-85)*. Они применяются для профилактики инфекций носоглотки, ротоглотки и респираторного тракта. Бактериальные иммуномодуляторы не могут рассматриваться как вакцины, поскольку не приводят к формированию длительной иммунологической памяти и не повышают значимо уровень специфических антител к антигенам бактерий, входящих в его состав. Для получения эффекта необходимы многократные повторные курсы. Основная мишень — клетки врожденного иммунитета.

Рибомунил — иммуномодулятор бактериального происхождения, в состав которого входят селективные компоненты бактерий — рибосомы (внутриклеточные органеллы), ипротеогликаны (фрагменты клеточной стенки). Рибомунил содержит рибосомы таких наиболее частых возбудителей бактериальных инфекций респираторного тракта, как *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*. В качестве фрагментов клеточной стенки в препарате используются протеогликаны *Klebsiella pneumoniae*. Благодаря комбинации рибосомальных фракций и протеогликанов Рибомунил обладает комбинированным иммунологическим эффектом: активирует врожденный иммунитет и потенцирует формирование антительной защиты слизистых оболочек против *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и *Klebsiella pneumoniae*. При этом входящие в состав препарата протеогликаны клеточной мембраны не только инициируют процессы активации врожденного иммунитета, но и выполняют роль адъюванта, повышая иммуногенность препарата. Мембранные протеогликаны *Klebsiella pneumoniae* стимулируют фагоцитарную активность макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов, продукцию IL-1, INF- γ и INF- β , что обеспечивает профилактический эффект в отношении респираторных вирусных инфекций. Высокая терапевтическая эффективность и безопасность Рибомунила у детей и взрослых подтверждена рядом исследований. Большинство публикаций посвящено изучению клинической эффективности 6-месячных курсов применения Рибомунила. Так, при 6-месячном курсе лечения у детей 3–14 лет отмечено достоверное сокращение частоты и средней продолжительности ОРИ. Результаты рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности 3-месячных курсов рибосомальной терапии часто болеющих детей также убедительно показали высокий лечебно-профилактический потенциал препарата.

Препарат разрешен детям старше 2 лет. Детям и взрослым назначается один раз в сутки натошак. Разовая доза: 1 пакетик с гранулами (гранулы предварительно растворяют в кипяченой воде комнатной температуры). Саше показано детям старше 2 лет, а таблетки — старше 6 лет. В первый месяц препарат Рибомунил принимают ежедневно первые 4 дня каждой недели в течение трех недель подряд; в последующие 2–5 месяцев: первые 4 дня подряд каждого месяца. Длительность курсового лечения — 5 месяцев.

Бронхомунал (ОМ-85), *Бронхо-ваксом* — лиофилизированные лизаты, содержат основные возбудители заболеваний дыхательных путей: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*. Высокая имму-

номодулирующая активность их обусловлена длительным контактом антигенов лизата с большой площадью лимфоидных образований желудочно-кишечного тракта. Механизм иммунокорректирующего действия основан на доказанной стимуляции синтеза секреторного IgA, который является важнейшим компонентом первой линии защиты от респираторных патогенов. Доказано повышение функциональной активности антигенпрезентирующих и дендритных клеток, а также цитотоксической активности естественных киллеров (NK), которые, в частности, элиминируют вирусинфицированные клетки. Активируя специфические и неспецифические факторы иммунной системы, препараты увеличивают естественную защиту организма против широкого спектра респираторных патогенов.

Социально-экономические последствия массовой заболеваемости гриппом и ОРВИ диктуют необходимость постоянного поиска эффективных средств. В этой связи кроме противовирусных средств и иммуностимулирующих препаратов для профилактики ОРВИ используют лекарственные средства, повышающие адаптационные возможности организма и усиливающие сопротивляемость к инфекционным заболеваниям. К адаптогенам растительного происхождения относятся экстракты элеутерококка, заманихи, эхинацеи, радиолы, настойки лимонника и др. У большинства растительных веществ, применяемых как иммуномодуляторы, доказана их безвредность, но не доказано наличие иммуномодулирующих эффектов. Химические формулы активных веществ большинства тех препаратов, которым приписывается иммуномодулирующий эффект, неизвестны. Государственную экспертизу такие препараты проходят как безвредные, не имеющие никаких побочных действий (т. е. в медицинском смысле — нейтральные и безопасные) пищевые добавки. Самым востребованным иммуностимулятором растительного происхождения во всем мире является эхинацея. Однако в большинстве кохрейновских обзоров делается вывод, что эффект эхинацеи не отличался от плацебо. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006—Linde K et al. Jan 2005 — Melchart et al.; Altern Med Rev 2007, Mar, 12(1): 25—48; Planta Med 2008, Jan 10 Woelkart et al. dis. 2 Metaanalysis; Meta-analysis Clin Ter 2006 Feb 28(2)—Shoop R et al.*

В международных и отечественных исследованиях были получены доказательства терапевтической эффективности и безопасности препарата Оциллококцидум®[®], выпускаемого в виде гранул, содержащих активные вещества *Anas barbariaelium*, *hepatic et cordis extractum* (экстракт печени и сердца мускусовой утки) в разведении 200К. Оциллококцидум®[®] зарегистрирован более чем в 30 странах мира и имеет 70-летний опыт применения. Эффективность Оциллококцидума для лечения гриппа и ОРВИ доказана в многочисленных клинических исследованиях с участием более 7000 пациентов. В России препарат Оциллококцидум®[®] зарегистрирован в установленном порядке и внесен в Государственный реестр лекарственных средств под номером П № 014236/01. Результаты исследований по применению Оциллококцидума для лечения гриппа и ОРВИ опубликованы в международных базах данных *Cochrane*, *PubMed* и ведущих специализированных российских изданиях.

Показано, что применение Оциллококцидума способствует быстрому исчезновению симптомов ОРВИ и сокращает продолжительность заболевания. Лекарственный препарат Оциллококцидум®[®] рекомендуется использовать для сезонной профилактики гриппа и ОРВИ у детей, в том числе с аллергической, эндокринной и неврологической симптоматикой. Для лечения прием Оциллококцидума важно начать как можно быстрее при первых симптомах ОРВИ. В 1-й день заболевания

Оциллококцинум® принимается по 1 дозе 3–4 раза в день с интервалом в 6 часов (для малышей гранулы можно растворить в воде), со 2-го дня — по 1 дозе гранул 2 раза в день, утром и вечером в течение 1–3 дней. Для профилактики ОРВИ прием Оциллококцинума (один раз в неделю) следует проводить весь период эпидемического неблагополучия. Препарат повышает собственные защитные силы, не оказывая иммунотоксического действия, оказывает свой эффект независимо от штамма респираторных вирусов. Исследования, проведенные в Италии в течение 10 лет (2002–2011) с участием 459 пациентов, показали эффективность Оциллококцинума в длительной профилактике респираторных инфекций у пациентов, имевших ранее не менее трех эпизодов заболевания за один год. *Beghi G. Does homeopathic medicine have a preventive effect in respiratory tract infections. Miltidisp. Resp. Med. 2016. 11.* Препарат рекомендован для лечения и профилактики вирусных инфекций. В профилактических целях препарат может применяться в любые сроки, в том числе и непосредственно после контакта с возбудителем инфекции.

Оциллококцинум® включен в ряд регламентирующих документов: Проект клинических рекомендаций МЗ РФ «Острый тонзиллофарингит», 2016 (<http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=17#/part/7>), в методическое пособие по лечению ОРВИ и гриппа, разработанные ФБУН МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора ОРВИ и грипп у детей. *Диагностика, профилактика, лечение / под ред. В.А. Алешкина, Е.П. Сельковой М.: 2014.*

ГЛАВА 6

КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

У здорового человека нет конкретной мишени для действия иммуномодуляторов. При выборе иммуностропных препаратов необходимо прогнозировать возможные последствия вмешательства в работу иммунной системы, где важная роль отводится процессам саморегуляции.

В настоящее время в России имеется большое количество зарегистрированных препаратов, которые декларируются как иммуномодуляторы, однако далеко не все из них имеют доказательную базу. Публикации, посвященные иммуномодуляции у детей, часто болеющих ОРВИ, появились с конца 90-х годов прошлого столетия и были посвящены эффективности использования растительных адаптогенов, тимических экстрактов и бактериальных агентов (монопрепарат клебсиеллезного экстракта, содержащего липополисахарид и смеси бактериальных лизатов). Для оценки эффективности и безопасности иммуномодуляторов необходимо ориентироваться на научные публикации, где на основе тщательно разработанного дизайна исследования приводятся данные по эффективности препарата. Вместе с тем для многих препаратов растительного происхождения, биологически активных добавок, позиционируемых как «иммуномодуляторы» или «иммуностимуляторы», отсутствует доказательная база, но доказана их безвредность или легкое адьювантное действие. В таких случаях можно рассчитывать на эффект плацебо.

Среди основных клинических критериев эффективности применения иммуномодулирующих препаратов можно выделить такие, как удлинение продолжительности ремиссии, существенное снижение числа обострений, улучшение качества жизни и т. п.

При выборе препаратов следует учитывать оценку эффективности и безопасности препарата в доказательной базе данных. В связи с тем, что применение иммуностимуляторов в клинической практике вызывает много скептических вопросов Кохрейновским центром (Cochrane Collaboration), был проведен метаанализ, посвященный эффективности использования иммуномодулирующих препаратов у детей с целью профилактики частых респираторных инфекций. Результаты данного метаанализа показали, что на фоне применения иммуномодулирующих препаратов частота ОРВИ снижается в среднем на 40%. Важным является установленный факт, что профилактическое использование иммуномодулирующих препаратов показано и эффективно у детей с частотой предшествующих эпизодов ОРВИ, превышающей нормальный уровень заболеваемости в данной возрастной

группе. Двадцать из 36 исследований содержали информацию о побочных явлениях в форме, подходящей для включения в метаанализ. Наиболее частыми нежелательными явлениями были кожные высыпания и дисфункция ЖКТ (тошнота, рвота, боль в животе и диарея). Статистически значимых различий по частоте этих побочных явлений в группах, получающих иммуномодулирующие препараты и плацебо, не выявлено.

Многочисленные исследования иммунного статуса у «часто болеющих детей» показали, что реального иммунодефицитного состояния у них нет, но может отмечаться преходящая функциональная нестабильность иммунитета, повышающая восприимчивость к инфекции. В большинстве случаев в данной группе пациентов иммунокорректирующая терапия назначается по клиническим показаниям, а выбор препарата осуществляется эмпирически. Появление в арсенале у педиатров современных иммуномодуляторов бактериального происхождения, терапия которыми не требует предварительного иммунологического обследования, позволяет рекомендовать их применять у этой категории пациентов.

Следует четко разграничивать противовирусные препараты, предназначенные для лечения острых проявлений ОРВИ и для дальнейшей профилактики частой заболеваемости. Как лечебные средства противовирусные препараты следует назначать в первые часы или сутки болезни. Это обеспечивает быстрый и хороший клинический эффект. Противовирусные препараты, действующие на определенные белки вирусов, рекомендуются назначать только в ***острый период острой респираторной вирусной инфекции.***

Самым частым поводом для назначения иммуномодулирующих препаратов в клинической педиатрической практике являются частые острые инфекции дыхательных путей. Для направления больного с рецидивирующими острыми вирусными инфекциями с целью оценки иммунного статуса необходимы следующие клинические критерии:

- положительный аллергологический анамнез (наличие лиц, страдающих аллергическими заболеваниями, среди родственников);
- клинические проявления хронического инфекционно-воспалительного процесса, трудно поддающегося традиционной адекватной терапии;
- эпизоды ОРВИ 3–4 раза в год без явных причин, имевшие затяжное течение, часто с осложнениями;
- дети с атопическим дерматитом, осложненным персистирующей бактериальной, грибковой, вирусной инфекцией;
- больные бронхиальной астмой с сопутствующим рецидивирующим гнойным риносинуситом затяжного течения;
- дети, преимущественно дошкольного возраста, болеющие ОРВИ часто (возможно, до 8 раз в год), но нетяжело, без осложнений, особенно при тревожно-мнительных родителях.

А также клинические критерии иммунодефицитов:

- два или более тяжелых системных процесса (например, сепсис, остеомиелит, менингит);
- три или более тяжелых респираторных или документированных бактериальных инфекций мягких тканей (отит средний, лимфаденит, флегмона подкожной клетчатки);
- очаги инфекции необычной локализации (например, абсцесс печени или мозга); инфекции, вызванные необычными возбудителями (*Aspergillus*,

Serratia marcescens, *Nocardia* или *Burkholderia cepacia*); инфекции с обычными возбудителями, но протекающие необычно тяжело.

Показаниями для назначения иммуностропных препаратов у детей в амбулаторных условиях являются:

- частые хронические заболевания рото- и носоглотки (назофарингиты, тонзиллиты);
- частые хронические заболевания верхних дыхательных путей (синуситы, круп, ларинготрахеиты);
- частые хронические заболевания нижних дыхательных путей (бронхиты, бронхиолиты, пневмонии);
- частые рецидивирующие инфекции, возникающие при условии своевременного проведения адекватной стандартной терапии;
- наличие в организме ребенка персистирующих вирусных инфекций, подтвержденных результатами лабораторных исследований (ПЦР-диагностика).

Применяются только те иммуномодуляторы, которые прошли доклинические и клинические испытания в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации и методическими указаниями, регламентирующими все этапы доклинических и клинических испытаний, и получившие разрешение на медицинское применение в **качестве иммуностропных препаратов**. Препараты, позиционирующиеся как средства, стимулирующие иммунный ответ (БАД, ПД, комплексы минералов, витаминов и других биологически активных средств), не равнозначны иммуностропным препаратам и не имеют доказательной базы.

Использование иммуностропных препаратов с профилактической целью у детей с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями оправданно при соблюдении определенных правил. Прежде чем назначить иммуностропный препарат ребенку, врач должен исключить альтернативные заболевания, которые протекают под маской ОРИ, знать механизм действия этого средства, его терапевтический индекс (эффективность/безопасность), показания и противопоказания. В затруднительных случаях желательна консультация иммунолога/аллерголога.

Следует помнить:

Имуностропные препараты не должны назначаться здоровым лицам.

ГЛАВА 7

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

При аллергических заболеваниях **иммунотропные** препараты могут быть лекарственными средствами патогенетического воздействия на болезнь. Прежде всего это препараты вакцинального действия (аллергенспецифическая иммунотерапия – АСИТ).

Ряд педиатров считает, что особенности иммунологического ответа организма на вирусную инфекцию определяют обязательное назначение противовирусных средств не только при средней степени тяжести ОРИ, но и при легком течении. Препаратами выбора для этой группы детей являются релиз-активные индукторы интерферона, так как только они нормализуют баланс Th1/Th2-клеток и уровень INF- γ , который резко снижен у детей с атопическими заболеваниями. Интерфероны являются для организма чужеродными белками или гликопротеидами, в связи с этим их назначение в этой группе детей должно быть строго регламентировано возрастом (до 1 года). Осторожно в этой группе необходимо относиться и к назначению фитопрепаратов. Несмотря на то что современные растительные лекарственные средства редко вызывают аллергические реакции, у детей с атопией они должны назначаться с учетом индивидуальной переносимости, особенно при пыльцевой сенсibilизации.

Одним из факторов риска формирования бронхиальной астмы (БА) у детей, предрасположенных к развитию аллергических заболеваний, являются повторные респираторные инфекции в раннем возрасте, которые снижают барьерную функцию слизистой оболочки дыхательных путей и облегчают формирование респираторной аллергии. Кроме того, ОРИ провоцируют развитие гиперреактивности бронхов. Описан вирусиндуцированный фенотип бронхиальной астмы, при котором респираторные инфекции являются ведущим этиологическим фактором формирования и провокации обострения. Проведение профилактических курсов Рибомунила, Бронхомунала и Исмигена снижает частоту приступов бронхиальной астмы, уменьшает потребность в короткодействующих адреномиметиках и антибактериальных препаратах, не требует повышения дозы ингаляционных кортикостероидов. Отмечено, что повторные курсы лечения этими препаратами существенно уменьшают частоту и продолжительность ОРИ. Для профилактики вирусиндуцированной бронхиальной астмы у детей в настоящее время рекомендовано применение бактериальных лизатов и монтелукаста.

ГЛАВА 8

ОГРАНИЧЕНИЯ В ПРИМЕНЕНИИ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

При применении иммунотропных препаратов существуют определенные ограничения, которые необходимо принимать во внимание. Так, интерфероны имеют короткий срок жизни – от половины до пятнадцати минут. Активность клеток, вырабатывающих интерфероны, резко снижается через 6–12 часов от начала острого респираторного вирусного заболевания, после чего продукция прекращается, запасы истощаются и в период наступившей толерантности дополнительно стимулировать их бессмысленно.

Эффективность *индукторов интерферона* ниже, чем препаратов интерферонов, однако они более физиологичны. При введении в организм таких средств фармакотерапевтический эффект может наступить сразу, поэтому они при определенных условиях используются в остром периоде острого респираторного вирусного заболевания. Следует отметить индивидуальную чувствительность организма к этим препаратам. Один и тот же индуктор интерферона может быть очень эффективным у одних пациентов и абсолютно бесполезным у других. Недостатком терапии индукторами интерферона можно считать неспецифический стимулирующий эффект, который может привести к продукции разнонаправленных типов интерферонов. Вследствие этого они оказывают как противовирусный и иммуномодулирующий эффекты, так и иммуносупрессивное действие (INF-β). Причем соотношение в продукции этих цитокинов непредсказуемо.

Заместительная терапия аналогами интерферонов также имеет свои ограничения. Так как препараты интерферона эффективны только при попадании вируса и его размножении, например, при гриппе, профилактически применять их бессмысленно. Необходимо учитывать и то, что вирусы размножаются в геометрической прогрессии каждые 20–30 минут, в то время как интерфероны начинают вырабатываться лишь в первые часы болезни, то есть на фоне вирусной интервенции. Введение экзогенных интерферонов может облегчить течение болезни, но не предотвратит ее. Учитывая то, что дети до трех лет имеют меньшую активность выработки интерферонов, синтез их снижается в холодное время года, а также у ослабленных, переутомленных хроническими болезнями, имеющими не только вирусную этиологию, поэтому лечение не должно ограничиваться только препаратами этого ряда. Противопоказанием к применению препаратов интерферонов является гриппоподобный синдром, который в начале лечения развивается практически у всех больных. Продолжительность подъема

температуры (нередко с ознобами, артралгиями и миалгиями) может составлять от 4 до 12 часов. Это связано с образованием IL-1, простагландина E2 и FNO-6. Выраженность проявлений уменьшается при предварительном назначении парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов. При длительном (многомесячном) лечении интерферонами могут отмечаться системные проявления (анорексия, снижение массы тела, бессонница, чувство постоянной усталости, миалгии, головные боли, алопеция).

Имуноглобулины для внутривенного введения широко используются в качестве заместительной терапии прежде всего при первичных иммунодефицитах. При избирательном IgA-дефиците они не применяются из-за отсутствия надежных методик, гарантирующих отсутствие следов IgA в вводимом препарате IgG и наличия анти-IgA антител в организме пациента. В противном случае возможна реакция вплоть до анафилаксии. Детям, страдающим частыми инфекциями верхних дыхательных путей, без подтверждения дефектов иммунной системы не следует назначать препараты иммуноглобулинов, особенно повторно.

Не следует также забывать о непрогнозируемых последствиях применения препаратов из животного и человеческого сырья из-за риска передачи прионов и ретровирусов. (Пример: все случаи вызываемого прионами заражения людей губчатым энцефалитом — а это, как правило, были люди молодого возраста — обусловлены передачей реципиентам тканевых материалов.)

Препараты, влияющие на фагоцитоз. Активация фагоцитоза подразумевает мобилизацию филогенетически древнейшего защитного механизма. Фагоциты являются важным мостиком между врожденным и приобретенным иммунитетом. Главными активаторами врожденного и индукторами приобретенного иммунитета в организме человека являются антигены микробных клеток. Они активируют рецепторы для микробных патогенов (РАМР — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны). Такая активация присуща разнообразным субстанциям. Применяя препараты, преимущественно влияющие на фагоцитоз, необходимо быть готовым к непрогнозируемым эффектам. Обладая уникальным набором расщепляющих ферментов, переваривающих чужеродные молекулы, фагоциты сами массово гибнут. Поэтому при наличии очага инфекции на фоне регионарного лимфаденита у ослабленных, больных, детей и стариков может наступить толерантность и в результате — развитие сепсиса, генерализация туберкулеза, ускоренный рост опухолей и т. д. Поэму перед их назначением важен тщательный сбор анамнеза и оценка клинического статуса ребенка.

Тимические гормоны. Для стимуляции естественных клеток (NK) используют тимические гормоны, нередко — с хорошим результатом. Однако существуют нежелательные последствия стимуляции, ограничивающие их применение. Избыток или ускоренная продукция клеток-киллеров может привести к тому, что они выйдут из-под контроля и начнут уничтожать здоровые клетки собственного организма. Целый класс аутоиммунных заболеваний крови, хрящей, костей, почек и мозга вызван неправильной работой именно этих клеток. Кроме того, пептидные иммуномодуляторы животного происхождения несут потенциальную опасность передачи прионов и ретровирусов.

Вакцины. Они являются по сути первыми иммуностимуляторами в клинической практике. Вакцины формируют специфический иммунный ответ и применяются прежде всего для профилактики ряда инфекционных заболеваний. Имеются

вакцины, избирательно усиливающие различные звенья клеточного и гуморального иммунитета и предназначенные для лечения иммунодефицитов, опухолей, вирусных и бактериальных инфекций, аутоиммунных заболеваний. Хотя технология приготовления вакцин к сегодняшнему дню подверглась существенному технологическому прогрессу, потенциальная опасность аттенуированных живых вакцин в плане передачи прионов и ретровирусов остается. Вакцины, как правило, создаются для всей популяции, а антигенпредставляющие возможности человека индивидуальны.

Возможности иммуноспецифической коррекции сегодня ограничены из-за отсутствия высокоочищенных концентрированных продуктов иммунной системы (антител или их фрагментов, растворимых рецепторных белков). Поэтому обращено внимание на неспецифические иммуностимуляторы, которые после связи с Toll-рецепторами (в первую очередь фагоцитов) активируют клетки. Однако такая стимуляция может потенцировать персистенцию ряда бактериальных и вирусных инфекций. Поэтому при выборе препаратов этой группы необходимо учитывать потенциальные риски и пользу от их применения.

Возрастные ограничения применения иммулотропных препаратов представлены в табл. 8.

Таблица 8

Возрастные ограничения для препаратов при лечении ОРВИ у детей

Препарат	Рекомендуемый возраст ребенка	Производитель
Химиотерапевтические противовирусные средства		
Тамифлю (осельтамивир)	С 1 года	Ф. Hoffman – La Roche, Швейцария
Орвирем (альгирем)	С 1 года	Корпорация «Олифен», Россия
Арбидол	С 2 лет	Фармстандарт, Россия
Реленза (занамивир)	С 5 лет	GLAXO WELLCOM, Великобритания
Ремантадин (римантадин)	С 7 лет	Акрихин, Россия
Амиксин	С 7 лет	Фармстандарт, Россия
Ингавирин	С 7 лет	Валента Фармацевтика, Россия
Ингибитор синтеза вирусных РНК и белков Инозин пранобекс	С 3 лет	Активен в отношении широкого спектра возбудителей ОРВИ
Интерфероны		
Виферон	С рождения	ФЕРОН ООО, Россия
Генферон лайт	С рождения	ЗАО «БИОКАД», Россия
Гриппферон	С рождения	ФИРН М ЗАО, Россия
Классические индукторы интерферона		
Циклоферон	С 4 лет	НТФ «Полисан», Россия

Препарат	Рекомендуемый возраст ребенка	Производитель
Кагоцел	С 3 лет	«Ниармедик плюс», Россия
Релиз-активные индукторы интерферона		
Анаферон детский	С 1 месяца	«Материя Медика», Россия
Эргоферон	С 6 месяцев	«Материя Медика», Россия

Таким образом, общепринятыми показаниями для назначения иммуотропных препаратов являются первичные иммунодефициты. В остальных случаях выбор препаратов осуществляется индивидуально, с учетом конкретной ситуации, показаний и противопоказаний.

ГЛАВА 9

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ОРИ НА ПЕДИАТРИЧЕСКОМ УЧАСТКЕ

Острая респираторная инфекция у детей является наиболее частой причиной полипрогмазии – назначения многочисленных лекарственных препаратов, нередко вызывающих побочные эффекты. В этой связи перед врачом амбулаторного звена стоит задача правильного выбора минимальных, но эффективных терапевтических средств. Для назначения комплекса терапевтических мероприятий необходимо оценить возраст ребенка, группу здоровья и группу риска, степень тяжести ОРИ и условия его проживания.

Группу риска составляют дети с высоким риском развития атопии, аллергическими и другими соматическими заболеваниями; с очагами хронической инфекции; посещающие детские образовательные учреждения; подвергающиеся пассивному курению; проживающие в неблагоприятных жилищных условиях.

Алгоритм терапии здоровых детей с легким течением ОРИ включает только симптоматическую терапию, соответствующую уровню поражения респираторного тракта. Так, при симптомах ринита назначают средства элиминационно-ирригационной терапии, деконгестанты, топические эндоназальные антимикробные средства. При остром тонзиллофарингите, независимо от тяжести, требуется верифицировать заболевание, вызванное β -гемолитическим стрептококком группы А (*S.pyogenes*). Экспресс-тест (Стрептатест и другие) позволяет это сделать при осмотре пациента. При положительном результате обязательно назначение антибиотика, при отрицательном – целесообразны местные антимикробные и болеутоляющие средства. При кашле адекватная гидратация способствует разжижению секретов и облегчает отхождение мокроты. Одним из наиболее эффективных средств купирования кашля при легком течении ОРИ является туалет носа и теплое, сладкое питье или использование для детей старше 6 лет леденцов или пастилок, содержащих антисептики. Возможно использование противокашлевых, отхаркивающих, муколитических препаратов. Антибиотики для лечения неосложненных ОРИ и гриппа не используют – они показаны детям с заболеваниями органов дыхания, иммунодефицитами. При гипертермии лихорадящего ребенка следует раскрыть, обтереть водой t 25–30 °С. Назначение жаропонижающих средств здоровым детям старше трех месяцев оправданы при температуре выше 39,0 °С. Их можно применять и при более низкой (38–38,5 °С) температуре у детей до трех месяцев, а также у детей с хроническими соматическими заболеваниями. Регулярный (курсовой) прием жаропонижающих нежелателен, повторную дозу вводят только после нового повышения температуры. Назначение жаропонижающих при температуре от 38,0 °С более трех дней может затруднить диагноз бактериальной инфекции.

Противовирусная терапия проводится только при гриппе. При гриппе А и В в первые 24–48 часов эффективны ингибиторы нейраминидазы (1А): осельтамивир (дети с 1 года – по 4 мг/кг/сут. пять дней) или занамивир (дети старше пяти лет – по две ингаляции (всего 10 мг) два раза в день в течение пяти дней). На другие вирусы, не выделяющие нейраминидазы, эти препараты не действуют.

Возможно назначение фитотопрепаратов, обладающих противовирусным, антибактериальным, противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, они могут использоваться как монотерапия для таких детей.

Гомеопатия обладает поликомпонентным механизмом действия: противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим, характеризуется высокой безопасностью и возможностью применения для детей первого года жизни.

Дети грудного возраста (от 1 до 12 месяцев), которые находятся на грудном вскармливании, не нуждаются в назначении противовирусных средств. Именно через грудное молоко они получают факторы противоинфекционной защиты (sIgA, иммуноглобулины М, G, D, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, антитела к респираторным инфекциям, галактоолигосахариды, лизоцим, лактоферрин, нуклеотиды, цитокины, α-лактальбумин, бифидо- и лактобактерии и др.).

Необходимо помнить, что все группы противовирусных лекарственных средств для получения максимального терапевтического эффекта следует назначать в первые дни от начала заболевания. Интерфероны должны использоваться преимущественно для детей до 3 лет, так как именно в этот возрастной период синтез INF-α и INF-γ, в отличие от детей более старшего возраста, резко снижен. Основными показаниями для назначения интерферона при ОРВИ являются: возраст ребенка до 1 года и поражение нижних отделов респираторного тракта. При возникновении бактериальных осложнений назначаются антибиотики.

Таблица 9

Алгоритм выбора препарата для лечения ОРВИ у детей

Степень тяжести ОРВИ	Средства терапии ОРВИ
Легкая	<ul style="list-style-type: none"> — Симптоматическая терапия ринита, тонзиллофарингита, кашля, гипертермии. — Противовоспалительные. — Релиз-активные модификаторы естественной активности системы интерферонов. — Фитопрепараты с поликомпонентным механизмом действия. — Гомеопатия. — Интерфероны для эндонозального применения.
Средняя	<ul style="list-style-type: none"> — Релиз-активные модификаторы естественной активности системы интерферонов. — Классические индукторы интерферона. — Химиотерапевтические противовирусные средства. — Интерфероны. — При наличии осложнений (отит, синусит, пневмония и др.) – антибактериальные препараты

9.1. ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ В ГРУППАХ РИСКА

9.1.1. ДЕТИ, ПОСЕЩАЮЩИЕ ДЕТСКИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ

У детей, начинающих посещать детские дошкольные учреждения, возникают частые респираторные инфекции. Это связано с высокой контагиозностью респираторных вирусов и возрастными особенностями иммуногенеза детей раннего возраста (преобладание Th2-лимфоцитов, гипопродукция INF- γ , недостаточность sIgA, нарушение фагоцитоза и др.). Среди этих детей, как правило, преобладают дети с atopией. У них респираторные вирусы являются причиной частых назофарингитов, синдрома бронхиальной обструкции, вирусиндуцированной бронхиальной астмы, стенозирующих ларинготрахеитов. Своевременное выявление детей с atopической предрасположенностью и постановка нозологического диагноза позволяют эффективно проводить профилактику заболеваний и совершенствовать терапию.

Для профилактики острых респираторных инфекций у детей необходимо использовать комплекс закаливающих процедур. Закаливание – это научно обоснованное систематическое использование естественных природных факторов с целью улучшения адаптации организма к изменяющимся параметрам окружающей среды. Основные принципы терапии ОРИ предусматривают продолжение базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы, при необходимости – ее усиление. Обязательным является контроль функции внешнего дыхания с акцентом на ранние признаки бронхиальной обструкции, что требует соответствующей бронхолитической терапии. Наряду с этим сегодня в распоряжении врача имеется большой арсенал этиотропных препаратов, применение которых позволяет сократить длительность и снизить тяжесть инфекционного процесса. В терапии ОРИ могут быть использованы противовирусные средства, интерфероны и их индукторы. Противовирусные химиотерапевтические средства обладают специфичностью в отношении подавления репродукции вирусных агентов, однако узкий спектр действия, возрастные ограничения, отсутствие возможностей выявления этиологии вирусного заболевания у ребенка значительно сокращают область их применения. С осторожностью назначаются фитопрепараты при пыльцевой аллергии. У детей с atopией они должны назначаться с учетом индивидуальной переносимости.

9.1.2. ДЕТИ С ОЧАГАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Наличие очагов хронической инфекции в носо- и ротоглотке является фактором риска развития бактериальных осложнений. В этой группе необходимо применение противовирусных средств при легкой и средней степени тяжести течения ОРИ. Именно этим детям необходимо назначение местных антимикробных препаратов. При выборе растительного лекарственного средства необходимо обращать внимание на наличие у него антибактериального и иммуномодулирующего механизмов действия. Из противовирусных средств препаратами выбора для детей с хроническими очагами инфекции является Инозин Пранобекс, так как способствует снижению обсемененности слизистой носо- и ротоглотки патоген-

ной микрофлорой (бета-гемолитического стрептококка группы А, золотистого стафилококка, дрожжеподобных грибов *Candida* и др.). Детям этой группы рекомендовано назначение бактериальных иммуномодуляторов как для лечения, так и для профилактики ОРЗ. Бактериальные иммуномодуляторы вызывают выработку иммунитета против основных бактериальных возбудителей ОРЗ, уменьшают уровень носительства патогенной флоры, снижают число бактериальных осложнений и потребность в антибактериальной терапии, повышают общую резистентность организма.

9.1.3. ДЕТИ, ПОДВЕРГАЮЩИЕСЯ ПАССИВНОМУ КУРЕНИЮ

Повреждение слизистой дыхательных путей при пассивном курении неблагоприятно сказывается на функционировании эпителия респираторного тракта и местных факторов защиты. Применение противовирусных препаратов следует проводить осторожно. При выборе фитопрепарата в этой группе детей необходимо обращать внимание на наличие у него противовоспалительного и иммуномодулирующего механизмов действия.

9.1.4. ДЕТИ С СОПУТСТВУЮЩИМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ГРУППЫ ЗДОРОВЬЯ III, IV, V)

Данная группа детей характеризуется не только транзиторной недостаточностью иммунной системы, но и склонностью к быстрому развитию истощения функциональных резервов системы интерферонов. В связи с этим очень осторожно необходимо подходить к назначению классических индукторов интерферона, которые могут привести к еще большему истощению системы интерферонов (при условии уже изначально сниженных резервов – низкий индекс стимуляции).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

КРАТКИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

Адаптивный (приобретенный) иммунный ответ – специфический по отношению к антигену ответ, осуществляемый клонами Т- и В-клеток, имеющих соответствующие антигенраспознающие рецепторы.

Адьюванты – вещества, усиливающие иммунный ответ при одновременном его введении с антигеном в виде общей смеси или комплекса.

Адьювант Фрейнда – водно-масляная эмульсия, которую используют для повышения иммуногенности вносимого в нее антигена.

Аллерген – антиген внешней среды, инициирующий аллергическую реакцию гиперчувствительности немедленного типа.

Аллергическая реакция – ответ предрасположенных антител на контакт организма с аллергеном; наиболее типичным проявлением реакции является взаимодействие аллергена с предрасположенными IgE-антителами (реагинами), связанными с тучными клетками или базофилами, которые после взаимодействия секретируют медиаторы воспаления.

Аллергия – реакция повышенной чувствительности немедленного типа в ответ на ряд веществ внешней среды с антигенными свойствами.

Аллотрансплантат – обозначение для клеток, тканей, органов, пересаживаемых с одного индивидуума на другой внутри вида.

Аллотрансплантация – пересадка органов и тканей между генетически отличающимися особями одного и того же вида или между особями разных инбредных линий определенного вида.

Анафилактический шок – острая форма генерализованной системной аллергической реакции на поступающий в организм антиген, что приводит к отеку дыхательных путей, удушью; в основе реакции лежит массивное взаимодействие антигена с IgE на тучных клетках.

Анергия – состояние неотвечаемости клеток на внешние стимулы, или отсутствие реакции на антиген со стороны Т- или В-клеток.

Антиген – структурно чужеродное для данного конкретного организма вещество, способное вызвать иммунный ответ.

Антигенпрезентирующие клетки (АПК) – высокоспециализированные клетки, способные к поглощению и переработке антигена, а также представлению пептидных антигенных фрагментов переработанного антигена на клеточной поверхности в комплексе с молекулами I и II классов ГКГС. Основные АПК – макрофаги, дендритные клетки, В-клетки.

Антисыворотка — жидкая часть крови, которая содержит антитела против антигенов, использованных для иммунизации.

Антитела (иммуноглобулины) — белки сыворотки крови, продуцируемые плазмочитами в ответ на введение антигена; характерная особенность антител — строгая специфичность по отношению к введенному в организм антигену.

Апоптоз — запрограммированная клеточная смерть как нормальный физиологический процесс, сопровождающийся деградацией ядерной ДНК, разрушением ядра и последующим фагоцитозом погибшей клетки.

Атопическая аллергия (атопия) — явление, обусловленное немедленной гиперчувствительностью к аллергену, взаимодействующему с антителами IgE.

Аутоантигены — антигены собственных клеток, полимерных молекул конкретного индивидуума.

Аутоиммунитет — явление разрушения собственных клеток и тканей организма аутоантителами или Т-клетками.

Аутотрансплантация — пересадка ткани с одного участка тела на другой у того же самого индивидуума.

Аффинность — сила связывания между отдельными участками взаимодействующих молекул.

Большие гранулярные лимфоциты — клетки со значительным количеством включений (гранул), по размеру большие, чем типичные лимфоциты; к категории этих клеток относят киллерные клетки и НК-клетки.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — инфекционный агент, вызывающий развитие синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД); ВИЧ является ретровирусом семейства лентивирусов.

Вакцина — препарат, лишенный патогенных свойств возбудителя того или иного инфекционного заболевания (аттенуированный), но сохраняющий иммуногенные свойства, обеспечивающие развитие иммунного ответа.

Вирусы — внеклеточные формы жизни, способные проникать в определенные живые клетки и размножаться в них, используя их биосинтетический аппарат.

Воспаление — реакция организма на тканевое повреждение, например инфекцию; характеризуется повышением проницаемости сосудов, накоплением жидкости и клеток в очаге.

Вторичный иммунный ответ — усиленная иммунная реакция в ответ на повторное введение антигена, использованного при первичной иммунизации.

Гаптены — простые химические соединения в основном ароматического ряда, обладающие иммуногенностью, но характеризующиеся антигенной специфичностью, что определяется по их способности взаимодействовать с прецедующими антителами.

Гены иммунного ответа (Ig-гены) — гены, контролирующие силу иммунного ответа; локализованы в I-области главного комплекса гистосовместимости.

Главный комплекс гистосовместимости (МНС) — группа близко сцепленных генов, кодирующих в основном иммунологически значимые молекулы трех классов; наиболее значимыми являются молекулы I класса, принимающие участие в генерации CD4 Т-клеток.

Гранулема — локальное хроническое воспаление, образуется вследствие постоянного привлечения макрофагов в очаг воспаления. Не подвергающиеся перевариванию материалы могут быть изолированы плотными скоплениями макрофагов.

Иммунитет — способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих признаки генетически чужеродной информации (включая микроорганизмы, чужеродные клетки, ткани или генетически изменившиеся собственные клетки, в том числе опухолевые).

Иммунологическая память — долговременное сохранение способности иммунной системы отвечать более сильной реакцией на повторную встречу с антигеном, вызвавшим первичный ответ.

Инбредная линия — линия животных (в иммунологии главным образом мыши), все особи которой гомозиготны и генетически неотличимы друг от друга, как однопородные близнецы.

Интерлейкины (ИЛ) — цитокины, продуцируемые лимфоцитами, макрофагами, натуральными киллерами, другими клетками; основная функция — регуляция иммунитета.

Комплемент — важнейшее эффекторное звено гуморального иммунитета — группа сывороточных белков, способных к активации по каскадному варианту и способствующих элиминации антигенов. Комплемент может активироваться непосредственно бактериями, приводя к их лизису, но обычно для этого необходимо присутствие антител.

Конгенные линии — линии животных, являющиеся генетически идентичными между собой за исключением одного какого-либо локуса; у конгенных линий мышей — различия по главному комплексу гистосовместимости.

Киллинг — разрушение. Внутриклеточное разрушение захваченных фагоцитами микроорганизмов осуществляется лизосомальными ферментами. Внеклеточное разрушение осуществляется моноцитами, нейтрофилами и другими киллерными клетками.

Ксенотрансплантация — пересадка органов или тканей между особями, относящимися к разным видам.

Лизис — распад клетки, необратимое истечение ее содержимого через поврежденную мембрану.

Лизоцим — гидролитический фермент секретов слюны, фактор неспецифической иммунной защиты.

Лимфатические сосуды — тонкостенные, содержащие лимфу сосуды, разветвленные по всему организму; внеклеточная жидкость и лимфоциты, накапливаясь в тканях, попадают в лимфатические сосуды и через лимфатические узлы поступают в основной лимфатический сосуд — грудной проток.

Лимфокины — цитокины, продуцируемые лимфоцитами.

Лимфома — злокачественное перерождение лимфоцитов, размножающихся в лимфоидной ткани и не проникающих в кровь.

Макрофаги — большие моноклеарные клетки, широко представлены в тканях организма; производные костномозговых предшественников; играют важнейшую роль в развитии иммунитета; в неспецифическом врожденном иммунитете выполняют роль фагоцитирующих клеток с киллерной активностью, а также участников воспалительной реакции.

Миастения гравис — аутоиммунное заболевание, вызванное аутоантителами к ацетилхолиновому рецептору на клетках скелетной мускулатуры; в результате иммунной атаки развивается нарушение мышечного сокращения.

Митогены — белки, способные неспецифически активировать лимфоциты и вызывать их пролиферацию.

Монокины – цитокины, секретируемые макрофагами.

Натуральные киллеры (НК) – лимфоцитоподобные клетки, лишенные признаков Т- (CD3-) или В-клеток; способны к уничтожению некоторых опухолевых и вирусинфицированных клеток; являются важным фактором неспецифического (врожденного) иммунитета.

Некроз – гибель клеток или тканей в результате химического или физического повреждения.

Опухолевые антигены – чужеродные для данного организма антигены, возникающие на злокачественно трансформированных клетках в результате действия канцерогенных соединений, инфицирования клеток онкогенными вирусами, очечных мутаций генов, контролирующих поверхностные клеточные белки.

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции.

ОРИ – острые респираторные инфекции.

Отторжение трансплантата – разрушение тканевого или органного трансплантата иммунокомпетентными клетками генетически отличающегося реципиента.

Пейеровы бляшки – локальное тканевое скопление лимфоцитов вдоль тонкого кишечника.

Первичный фолликул – гистологически выявляемые структуры лимфоидной ткани, составленные из дендритных клеток и покоящихся В-лимфоцитов; первичные фолликулы являются местом формирования центров размножения (вторичных фолликулов) при антигенной стимуляции.

Персистенция – защитные механизмы микроорганизмов, позволяющие избежать разрушающего действия иммунных факторов. Они способны длительно находиться в организме носителя, вызывая хронические и трудно излечимые заболевания.

Презентация (представление) антигена – процесс приведения антигена на поверхность антиген-представляющей клетки в иммуногенную форму.

Премирование (прайминг-эффект) – активация наивных Т-клеток при первичной встрече с антигеном.

Пролиферация – увеличения числа клеток путем митоза.

Реакция Артюса – кожная реакция, при которой антиген, введенный внутрискожно, реагирует со специфическими антителами IgG во внеклеточном пространстве; в результате взаимодействия антигена с антителом активируется комплемент и усиливается миграция фагоцитирующих клеток в место введения антигена, что приводит к развитию локальной воспалительной реакции.

Секвестрация – участие микроорганизмов, которые не могут быть убиты, в образовании гранулем макрофагами.

Сингенная трансплантация – пересадка органов или тканей между генетически идентичными особями одного вида (однойцевые близнецы).

СКЛ – реакция в смешанной культуре лимфоцитов – пролиферативный ответ Т-клеток на аллоантигены МНС в культуре, содержащей клетки двух генетически отличающихся индивидуумов.

Толерантность иммунологическая – явление специфической иммунологической неотвечаемости.

Толерогены – антигены клеток, белков, полисахаридов, вызывающие при определенных условиях введения в организм специфическую неотвечаемость.

Трансплантационные антигены – антигены клеточной поверхности, контролируемые главным комплексом гистосовместимости.

Трансплантационный иммунитет — явление иммунного отторжения трансплантируемой чужеродной ткани или органа; в реакции отторжения принимает участие главным образом Т-система иммунитета.

Фагоцитоз — захват и внутриклеточное переваривание корпускулярного материала (бактерий, чужеродных и собственных отмирающих клеток, инертных частиц и др.).

Хемокины — низкомолекулярные цитокины, принимающие участие в миграции и активации фагоцитирующих клеток и лимфоцитов; играют центральную роль в воспалительном ответе.

Цитокины — эндогенные белковые регуляторы, принимающие участие в наиболее эффективном проявлении иммунного ответа.

Цитотоксические Т-лимфоциты (Тц) — главные клетки противовирусного иммунитета. В его функцию входит распознавание и уничтожение инфицированных вирусом клеток.

Экзотоксины — токсины, продуцируются бактериальной клеткой во внешнюю среду.

Эпитоп (антигенная детерминанта) — участок антигена, распознаваемый анти-телами.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 ПРЕПАРАТЫ ИНТЕРФЕРОНОВ

Авонекс®	Интерферон бета-1a (Interferonum beta-1a)
Альгерон®	Цепэгинтерферон альфа-2b (Cepегinterferonum alpha-2b)
Альтевир®	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Interferonum alpha-2b)
Альфарона	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Interferonum alpha-2b)
Альфаферон	Интерферон альфа* (Interferonum alpha)
Бетаферон®	Интерферон бета-1b (Interferonum beta-1b)
Виферон®	Интерферон альфа-2b (Interferonum alpha-2b)
Вэллферон®	Интерферон альфа* (Interferonum alpha)
Генфаксон	Интерферон бета-1a (Interferonum beta-1a)
Гриппферон®	Интерферон альфа-2b (Interferonum alpha-2b)
Ингарон®	Интерферон гамма* (Interferonum gamma)
Интераль	Интерферон альфа-2a (Interferonum alpha-2a)
Интераль-П	Интерферон альфа-2 (Interferonum alpha-2)
Интерфераль®	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Interferonum alpha-2b)
Интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Interferonum alpha-2b)
Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Interferonum alpha-2b)

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (рчИФН-а2b)	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Interferonum alpha-2b)
Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный безметиониновый	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Interferonum alpha-2b)
Интерферон бета-1b	Интерферон бета-1b (Interferonum beta-1b)
Интерферон бета-1b человеческий рекомбинантный (рчИФН-бета)	Интерферон бета-1b (Interferonum beta-1b)
Интерферон бета-1a человеческий рекомбинантный	Интерферон бета* (Interferonum beta)
Интерферон гамма человеческий рекомбинантный	Интерферон гамма* (Interferonum gamma)
Интерферон лейкоцитарный человеческий	Интерферон альфа* (Interferonum alpha)
Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий	Интерферон альфа* (Interferonum alpha)
Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой	Интерферон альфа* (Interferonum alpha)
Интерферон человеческий лейкоцитарный	Интерферон альфа* (Interferonum alpha)
Интерферон человеческий лейкоцитарный в свечах	Интерферон альфа* (Interferonum alpha)
Интерферон человеческий лейкоцитарный концентрированный жидкий	Интерферон альфа* (Interferonum alpha)
Интерферона альфа-2 рекомбинантного мазь на гидрогелевой основе	Интерферон альфа* (Interferonum alpha)
Интрон А®	Интерферон альфа-2b (Interferonum alpha-2b)
Инфагель	Интерферон альфа-2a (Interferonum alpha-2a)
Инферон	Интерферон альфа* (Interferonum alpha)
Инфибета®	Интерферон бета-1b (Interferonum beta-1b)
Лайфферон®	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Interferonum alpha-2b)
Локферон	Интерферон альфа* (Interferonum alpha)
ПегАльтевир®	Пэгинтерферон альфа-2b* (Peginterferonum alpha-2b)
Пегасис®	Пэгинтерферон альфа-2a (40 кДа) (Peginterferonum alpha-2a)
Пегилированный интерферон альфа-2b	Цепэгинтерферон альфа-2b (Cepегinterferonum alpha-2b)
ПегИнтрон®	Пэгинтерферон альфа-2b* (Peginterferonum alpha-2b)

Пэгинтерферон альфа-2b	Пэгинтерферон альфа-2b* (Peginterferonum alpha-2b)
Реальдирон®	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Interferonum alpha-2b)
Реаферон-ЕС	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Interferonum alpha-2b)
Реаферон-ЕС-Липинт	Интерферон альфа-2a (Interferonum alpha-2a)
Реаферон-ЛИПИИТ®	Интерферон альфа-2b (Interferonum alpha-2b)
Ребиф®	Интерферон бета-1a (Interferonum beta-1a)
Ронбетал®	Интерферон бета-1b (Interferonum beta-1b)
Роферон®-А	Интерферон альфа-2a (Interferonum alpha-2a)
СинноВекс	Интерферон бета-1a (Interferonum beta-1a)
Эберон альфа Р	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (Interferonum alpha-2b)
Экставиа	Интерферон бета-1b (Interferonum beta-1b)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Богомильский М. Г., Маркова Т. П.* Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей. *Consilium Medicum* (приложение). Т. 4. № 3. 2002. С. 1–11.
2. *Вавилова В. П., Кочемасова О. И., Караульнова Т. А.* и др. Реализация новых технологий в программе профилактики гриппа и других ОРВИ у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза // *Детские инфекции*. 2009. № 3. С. 53–58.
3. *Волков И. К., Генне Н. А.* Применение релиз-активных препаратов на основе антител к интерферону гамма в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей // *Трудный пациент*. 2014. Т. 12. № 5. С. 10–16.
4. *Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Мельникова И. Ю.* Антивирусные препараты в практике педиатра. Справочник практикующего врача. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 340 с.
5. *Жавберт Е. С., Дугина Л. Ю., Эпштейн О. И.* Иммунотропные свойства анаферона и анаферона детского // *Антибиотики и химиотерапия*. 2013. 58. № 5–6. С. 22–17.
6. *Заплатников А. Л., Гирина А. А., Бурцева Е. И.* и др. Иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в достижении контроля над течением бронхиальной астмы у детей // *Педиатрия*. 2013. Т. 92. № 1. С. 51–56.
7. *Иммунотерапия. Руководство для врачей / под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 669 с.
8. *Лыскина Г. А., Виноградова О. И., Генне Н. А.* Ретроспективная оценка опыта применения анаферона для профилактики и лечения ОРВИ у детей из групп риска, находящихся на стационарном лечении // *Доктор.ру*. 2010. № 5 (56). С. 16–20.
9. *Рибосомальная иммунокоррекция в практике педиатра / под ред. проф. Н. А. Коровиной.* М., 2011. 232 с.
10. *Самсыгина Г. А.* Анаферон детский: результаты 5-летнего опыта применения для профилактики и терапии вирусных инфекций у детей // *Педиатрия*. 2008. № 6. С. 129–132.
11. *Сизякина Л. П., Мельникова М. О.* Иммуномодулирующие эффекты анаферона детского, проявляющиеся при лечении детей с рецидивирующими респираторными инфекциями // *Фармакотерапевтический альманах*. Вып. 3 / под ред. Ф. И. Ершова. СПб., 2009. С. 52–63.
12. *Тарасов С. А.* Экспериментальная фармакология анаферона детского: спектр противовирусной активности и механизмы действия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2012. С. 22.

13. Тимченко В. Н., Павлова Е. Б., Джангавадзе Н. Д. Лечение и профилактика острых респираторных заболеваний у детей, рожденных от ВИЧ-позитивных женщин // Фармакотерапевтический альманах. Вып. 2. СПб., 2009. С. 98–104.
14. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В., Новикова И. Н., Арзамасцева Е. Ю. Использование рибомунила в комбинированной профилактике гриппа и острых респираторных заболеваний у детей // Педиатрия. 2000. № 6. С. 50–52.
15. Шамшева О. В. Опыт применения анаферона в педиатрической практике // Эффективная фармакотерапия. Аллергология. Иммунология. 2013. № 2. С. 30–36.
16. Bellanti J., Olivieri D., Serrano E. et al. Ribosomal immunostimulation: assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults. *BioDrugs*. 2003. № 17 (5). P. 355–367.
17. Bousquet J., Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Paediatr Drugs*. 2006. № 8(4). P. 235–243.
18. Boyle P., Bellanti J. A., Robertson C. et al. Meta-analysis of published clinical trials of a ribosomal vaccine (ribomunyl) in prevention of respiratory infections. *BioDrugs*. 2000 Dec. № 14 (6). P. 389–408.
19. Epstein O. I. Inflammation immunopharmacology: new tools for old diseases antiviral activity of anaferon for children in pandemic A/H1N1 in mice 16th IUPHAR World Congress of Basis and Clinical Pharmacology. 17–23 July. 2010. Copenhagen, Denmark.
20. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 [Review] Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. BE Del-Rio-Navarro, F. Espinosa Rosales, V. Flenady, J. J. L. Sienra-Monge Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008. Iss. 1. This version first published online: 18 October. 2006. In Issue 4. 2006.
21. Fiocchi A., Omboni S., Mora R. et al. Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children. *Allergy Asthma Proc*, 2012. Mar–Apr. 33 (2). P. 197–204.
22. Fiocchi A., Terracciano L., Martelli A. et al. Ribosome-component immune modulation of respiratory tract infections in children. *Allergy Asthma Proc*. 2009 Jul–Aug. 30 Suppl 1. P. 21–31.
23. Lobzin Y. V., Volzhanin V. M., Babachenko I. V. Antiviral and curative efficacy and interferon inducing activity of the release-active antibodies to interferon-gamma in children with influenza; results of randomized comparative (vs oseltamivir) parallel-group clinical study, season 2012–2013. URL: https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/material/?mid=9355.
24. Mauel J., Van Pham T., Kreis B., Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages. *Int. J. Immunopharmacol*. 1989. № 11. P. 637–645.
25. Rojy A., Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants – mechanism of action and clinical application in respiratory diseases *Praca wpiynkia do Redakcji*. 19.11.2007. Copyright©. 2008. Via Medica. ISSN 0867–7077.
26. Tarasov S. A., ZarubaeV V., Gorbunov E. A. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice // *Antiviral Res.*, 2012. Vol. 93 (2). P. 219–224;
27. Villaroman M. L., Manuel I., Trajera D. et al. Immunomodulators in preventing recurrent respiratory tract infections (RRTI): a meta-analysis. *Phil. J. Internal Medicine*, 2001. № 39. P. 193–200.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
Глава 1. Основные положения об иммунитете	7
Глава 2. Заболевания и состояния с нарушениями иммунной системы	18
2.1. Первичные иммунодефициты	18
2.2. Респираторные инфекции у детей.....	23
2.2.1. Этиология и структура острых респираторных инфекций	23
2.2.2. Заболевания, вызываемые респираторными инфекциями	24
2.2.3. Факторы риска развития рецидивирующих респираторных инфекций у детей	25
2.2.4. Дети, склонные к рецидивирующим острым респираторным инфекциям	25
2.3. Нарушения иммунной регуляции	27
Глава 3. Диагностика нарушений иммунной системы: клинические и лабораторные признаки. Алгоритм обследования	30
3.1. Данные анамнеза.....	30
3.2. Клиническая картина	31
3.3. Лабораторная диагностика иммунологических нарушений	32
3.4. Инструментальные исследования	35
3.5. Молекулярно-генетическое обследование и пренатальная диагностика	36
Глава 4. Иммунотропные препараты в клинической практике	37
Глава 5. Профилактика и лечение рецидивирующих острых респираторных инфекций у детей	41
5.1. Общие принципы профилактики.....	42
5.2. Специфическая профилактика (вакцинация)	42
5.3. Неспецифическая профилактика.....	43
Глава 6. Критерии назначения иммунотропных препаратов	55
Глава 7. Особенности назначения иммунотропных препаратов при аллергических заболеваниях	58
Глава 8. Ограничения в применении иммунотропных препаратов	59
Глава 9. Алгоритм терапии ОРВИ на педиатрическом участке	63
9.1. Особенности противовирусной терапии у детей в группах риска	65

9.1.1. Дети, посещающие детские образовательные учреждения.....	65
9.1.2. Дети с очагами хронической инфекции	65
9.1.3. Дети, подвергающиеся пассивному курению	66
9.1.4. Дети с сопутствующими соматическими заболеваниями (группы здоровья III, IV, V)	66
Приложение 1. Краткий иммунологический словарь	67
Приложение 2. Препараты интерферонов	71
Литература	74