

Медицина, 2002. – С. 17-18, 20-21, 23-25.

2. Коновалов, А.Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Том 1 / Под ред. А.Н.Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А.Потапова. – М.: Антидор, 1998. – С. 41-42.

3. Спифаков, В. А. Применение ЛФК у больных с тяжёлой черепно-мозговой травмой / В. А. Спифаков, В. В.Зверев. – М., 1985. – 45 с.

4. Современные проблемы реабилитации и спортивной медицины: материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. медицинской реабилитации УО "ГрГМУ", 31 окт. 2012 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Гродн. гос. мед. ун-т" ; [отв. ред. Л. А. Пирогова]. - Гродно : ГрГМУ, 2012. - 287 с.

5. Стрелкова, Н.И. Физические методы лечения в неврологии / Н.И. Стрелкова. – М.: Медицина, 1991. – С. 87-94.

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА В ПРОФИЛАКТИКЕ, КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Лысенко И.М., Федоришко Н.Н., Поплавский И.В.

УО «Витебский государственный медицинский
университет», Витебск

Филиал «Детский санаторий «Росинка»
ОАО «Белагроздравница»

В структуре общей заболеваемости детей значительная часть принадлежит респираторным заболеваниям.

Сохраняется четкая тенденция к увеличению частоты этой патологии. Часто болезни проявляют себя затяжными и рецидивирующими формами, которые резистентны к общепринятым методам лечения, включающим противовирусные и антибактериальные препараты. Особого внимания заслуживают часто и длительно болеющие дети (ЧДБ) острыми респираторными инфекциями (ОРИ), которые составляют около 40% всех детей второй группы здоровья [1, 6, 7, 8, 20, 23].

Возбудителями респираторных заболеваний (вирусы, бактерии) у ребенка с «незрелой» иммунной системой нередко приводят к угнетению защитных иммунных механизмов и к различным осложнениям, которые способствуют формированию

хронических форм болезни. Причины, способствующие этому, многообразны. Наиболее значимыми среди них является высокая распространенность в природе респираторных вирусов, патогенной микробной флоры и простейших. Повторяющиеся вирусные и вирусно-бактериальные инфекции инициируют развитие вторичных иммуно-дефицитных состояний. Чаще всего они формируются у детей со сниженными функциональными возможностями системы иммунитета [10, 12, 14, 17].

Вторичные иммунодефицитные состояния

К факторам, способствующим развитию индуцированных иммунодефицитных состояний, относят также наличие у ребенка с рождения каких-либо «малых аномалий» иммунитета.

Частое использование антибиотиков, наряду с их токсическим влиянием, нередко приводят к нарушению состава микрофлоры слизистых оболочек, формируя дисбиоз кишечника.

Вторичным иммунодефицитным состоянием принято считать симптомокомплекс, при котором вследствие повреждающего действия внешней и (или) внутренней среды нарушена функция иммунной системы. Это приводит к снижению показателей функции фагоцитоза, дисбалансу субпопуляций лимфоцитов, ряда цитокинов и биологически активных веществ, что формирует иммунодефицитное состояние различной степени тяжести, продолжительности с разной степенью и характером вовлечения иммунной системы [12, 17, 23, 34, 37].

Значительное влияние оказывает и физиологическая незрелость иммунной системы ребенка, которая может проявляться в различных вариантах временного иммунодефицита, таких как: количественный и функциональный дефицит Т-лимфоцитов; дефицит образования цитокинов; временный дефицит иммуноглобулинов класса А, М и С; дефицит гранулоцитарного и моноцитарно-макрофагального хемотаксиса и др.

Указанные выше проявления недостаточности иммунной защиты, наиболее явно регистрируются после перенесенной острой инфекции, частично влекут за собой формирование порочного круга, который обуславливает рецидивы респираторных инфекций [3, 4, 5, 22, 24, 36, 40, 42, 43].

Эпителиальные клетки респираторного тракта слабо реагируют на вирусную инфекцию, продуцируя альфа/бета интерферон (ИФН), интерлейкины 1, 6 и фактор некроза опухоли альфа на низком уровне в ответ на ее воздействие. Это может служить объяснением легочного тропизма вируса гриппа и других респираторных вирусов. При ослабленной защитной функции легочного эпителия компенсаторным механизмом защиты и продукции цитокинов служат макрофаги-моноциты дыхательных путей с наибольшей их потенцией у альвеолярных макрофагов.

Важную роль на себя берет и лимфоглоточное кольцо, когда при повреждении эпителиальных клеток слизистой носоглотки значительно увеличивается количество вирусно-бактериальных антигенов в лимфоидной ткани, вызывая ее пролиферацию для адекватного иммунного ответа, что приводит к увеличению объема аденоидной ткани и морфологических структур миндалин [23, 25, 27, 17, 41].

В последние годы изучение роли цитокинов, особенно ИФН, в патогенезе ОРИ стало основополагающим для осмысления причин тяжелого и осложненного течения этих заболеваний, а так же установления причин формирования особой группы ЧДБ. Развитие инфекционного процесса при ОРИ реализуется в случае дефицита синтеза ИФН и других цитокинов, являющихся гуморальными продуктами иммунокомпетентных клеток. Иммунная система детей характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных, «наивных» лимфоцитов, сниженной цитотоксической и ИФН-продуцирующей активностью иммунокомпетентных клеток [1, 5, 12, 17, 24, 27, 31, 37].

В результате ряда исследований установлено, что у 75-90% пациентов с наличием фоновой патологии, в том числе и у ЧДБ, имеющих неблагоприятный аллергоанамнез и/или хронические очаги инфекций, имеет место снижение активности всех показателей ИФН-статуса.

Особая роль при формировании вторичных иммунодефицитов у детей и подростков принадлежит различным загрязнениям внешней среды (ксенобиотики, в том числе

тяжелые металлы, радионуклиды), частым психоэмоциональным стрессам, нерациональному питанию, недостаточности витаминов и микроэлементов в пищевом рационе, социальной и экономической нестабильности семьи.

Современные подходы к профилактике и лечению ОРВИ

Учитывая изложенное выше, очевидно, что наряду с оптимизацией питания, внедрением методов закаливания, адекватным лечением и профилактикой острых эпизодов ОРВИ. Необходимо внедрять новые средства медикаментозной терапии. Они должны оказывать мягкое модулирующее действие на все звенья иммунной системы и обеспечивать двойную защиту от инфекций, т.е. следует использовать препараты, содержащие антитела к бактериям, вирусам, а также включать в себя гуморальные факторы, способные влиять на активность иммунокомпетентных клеток [1, 3, 7, 13, 20, 24, 34, 39].

В последние годы достигнуты значительные успехи в области вирусологии. Тем не менее, лечение многих вирусных, вирусно-бактериальных инфекций и их осложнений по-прежнему остается актуальной проблемой практического здравоохранения.

Учитывая несомненные успехи в вирусологии, эпидемиологии, химиотерапии, вакцинологии ОРВИ остаются самыми частыми заболеваниями человека в мире, где их доля в структуре инфекционной заболеваемости составляет до 89-85%. Группа ОРВИ включает в себя ряд заболеваний схожих по клиническим проявлениям болезней. Эти заболевания вызываются вирусами и имеют воздушно-капельный путь передачи возбудителя и характеризуются поражением органов дыхания [2, 4, 10, 11, 18, 22, 23, 32, 36].

К числу значимых ОРВИ относятся грипп, аденовирусная инфекция, респираторно-синтициальная инфекция (РС-инфекция), риновирусная и короновирусная инфекции. Хроническое носительство любой вирусной инфекции способствует присоединению вторичной бактериальной флоры (стрептококк, стафилококк, патогенная кишечная флора и др.).

Актуальное направление биотехнологической науки – разработка эффективных средств и способов применения иммунобиологических препаратов [11, 13, 27, 29, 43].

Иммунобиологические препараты (иммуноглобулины,

эубиотики, цитокины, иммуномодуляторы и др.) находят все больше применение в медицинской практике, как в нашей стране, так и за рубежом при лечении острых и хронических заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза.

Сами интерфероны являются медиаторами иммунитета (цитокинами) обладающими универсально широким спектром биологической активности, в частности, противовирусным и иммуномодулирующим эффектом. Образование и действие ИФН составляет важнейший механизм врожденного (естественного) иммунитета. Система интерферона есть во всех клетках организма [29, 30, 34, 39].

При проникновении в клетку любого вируса в ней вырабатываются ИФН, подавляющие вирусную репликацию, блокируя синтез вирусоспецифических белков. Выработка интерферона – первая линия защиты клетки от вирусной инфекции, значительно опережающая синтез специфических антител и другие факторы иммунитета, ИФН ингибируют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток.

Наиболее детально изучены взаимоотношения системы ИФН к вирусам гриппа, Последние обладают способностью угнетать выработку ИФН инфицированными клетками, что способствует быстрому прогрессированию инфекции.

Установлено также подавление защитного действия ИФН при РС-инфекции. Указанные факты послужили основанием для использования препаратов интерферона в лечении, профилактике и реабилитации гриппа и ОРВИ, а в последующем – разработка для этих целей индукторов ИФН [19, 26, 28].

Несмотря на подобный механизм действия и спектр активности индукторы ИФН имеют целый ряд преимуществ перед экзогенными ИФН. В частности, образование эндогенного интерферона при введении индукторов ИФН является более физиологичным процессом, чем повторное введение экзогенных интерферонов, которые к тому же быстро выводятся из организма и угнетают образование собственных (аутологичных) ИФН по принципу отрицательной обратной связи [23].

Циклоферон в профилактике, лечении и реабилитации ОРВИ

Отдельно нам бы хотелось остановиться на использовании в схеме лечения Циклоферона (метилглюкозамина акридоната).

Так, в соответствии с официальными рекомендациями метилглюкозамина акридонат не должен применяться у детей младше 4 лет, тем не менее, мы попробовали использовать в лечении «Циклоферон» у детей не только в оговоренных инструкцией возрастных группах, но и у пациентов в возрасте от 2,8-4,2 лет с информированного согласия их родителей при частоте респираторных заболеваний более 12-ти – 13-ти раз в год.

Метилглюкозамина акридонат («Циклоферон») является индуктором интерферона.

Это полифункциональный препарат, который обладает широким спектром фармакологических эффектов и может рассматриваться в качестве средства лечения и профилактики для различных респираторных инфекций у детей с транзиторным и сниженным иммунитетом, а также при как наличии сопутствующей патологии, так и у лиц «групп риска».

1. Циклоферон как индуктор интерферонов

Индукторы интерферона – это самостоятельный класс высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, который способен «включать» систему интерферона и вызывать в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов. Индукторы интерферонов обладают рядом положительных качеств: высоким уровнем и широким спектром специфической активности, достаточной длительностью противовирусного действия, высоким терапевтическим индексом, способностью опосредованно подавлять вирусную репродукцию. Индукция интерферона возможна различными клетками. При индукции образуется смесь интерферонов (альфа, бета, гамма), которые обладают противовирусным действием и регулируют синтез цитокинов, их преимуществом является отсутствие антигенности. Синтез эндогенного интерферона при введении индукторов сбалансирован и контролируется организмом, что приводит к отсутствию побочных действий, которые возможны при введении экзогенных интерферонов и их передозировке. Однократное

введение индуктора приводит к длительной продукции интерферона в терапевтических дозах, тогда как введение экзогенных интерферонов требует многократных введений потому, что длительность их жизни измеряется минутами [23].

2. Циклоферон как регулятор цитокинов

Циклоферон является регулятором цитокинов. При действии циклоферона и вирусных агентов происходит активация «цитокиновой сети» организма, в результате чего идет иммунный ответ по клеточному или гуморальному типу. Развитие иммунного ответа по клеточному типу ведет к усилению роли противовирусной защиты. Под действием циклоферона происходит активация и переключение иммунного ответа на Th1-ответ благодаря стимуляции ИЛ -12, ИЛ-2 и ФНО-альфа, а присоединение действия ИЛ-18, который является синергистом ИЛ-12 приводит к быстрой активации моноцит /макрофагальной системы при помощи стимуляции выработки ИФН-гамма. Кроме того, циклоферон является ранним индуктором смешанного Th1 и Th2 типа иммунного ответа [20, 15, 16, 38].

3. Циклоферон обладает иммуномодулирующей активностью.

Индукторы интерферонов могут применяться и применяются как корректоры сдвигов иммунного ответа. Иммунологическая реактивность нарушается в связи с «выпадением» одного или нескольких компонентов иммунного ответа или взаимодействующих с ним неспецифических факторов. В основе иммунного дисбаланса лежат: функциональная клеточная блокада, дисбаланс клеточных субпопуляций и др. Циклоферон увеличивает противовоспалительный потенциал нейтрофилов периферической крови и функциональную активность фагоцитирующих клеток за счет генерации активных форм кислорода, тем самым обеспечивая бактерицидность клеток.

4. Циклоферон является стимулятором образования дефект-интерферирующих вирусных частиц (ДИ-частицы)

ДИ-частицы препятствуют нормальной репродукции вируса что приводит к подавлению его цитоцидного действия и самоограничению инфекции, а дефектные частицы стимулируют неспецифический иммунитет [20, 24, 44, 46].

5. Циклоферон обладает противовирусной активностью

Противовирусная активность препарата складывается из непосредственного противовирусного действия и опосредованного действия через ингибирование функций основных ферментов дыхательной цепи митохондрий клетки – убихинонов, или ингибирование связывания АТФ с митохондриальным АДФ/АТФ зависимым транспортным белком путем присоединения акридонукусной кислоты по пептидной связи лизин-цистеин. Циклоферон восстанавливает способность лейкоцитов крови к синтезу интерферона. Он занимает достойное место для лечения заболеваний дыхательных путей, уменьшая интоксикацию, катаральные симптомы, он нормализует температуру тела без использования антибиотиков, оказывает местный цитопротекторный эффект, предупреждает развитие осложнений. Препарат может быть использован как средство неспецифической профилактики ОРЗ и гриппа у детей во время сезонного подъема заболеваемости [9, 33, 35, 45].

В наших исследованиях выборка была небольшой – 213 человек, из них препарат получали 83 ребенка в возрасте от 7 до 15 лет. Активное плацебо получали 53 ребенка. Индекс эффективности составил 3,1 (колебания 2,6–3,7), показатель защиты - 65,3 (колебания 59,8–70,3). Заболеваемость снизилась в 2,2 раза. Произошло снижение кратности (в 3,3 раза) и длительности острых эпизодов ОРЗ в полтора раза. В организованных коллективах также произошло снижение заболеваемости более, чем в 2 раза. Увеличилось количество легких форм заболеваний, а число тяжелых форм – уменьшилось в два раза. Среднее количество дней с временной утратой трудоспособности у родителей больных ОРЗ детей составило 5,1 дня. Эти мероприятия привели к снижению экономических затрат. Для лечения детей мы использовали таблетированный препарат, покрытый кишечнорастворимой оболочкой (PN-001049/02).

Литература

1. Анатомо-физиологические особенности и методика исследования органов дыхания у детей: учеб.-метод. пособие / М.В.Чичко [и др.]. – Минск: Изд-во БГМУ, 2002. – 24 с.
2. Антибактериальная терапия острой внебольничной пневмонии у

детей / А.В. Папаян [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 2. – С. 34–37.

3. Артамонов Р.Г. Бронхиты у детей / Р.Г. Артамонов // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 5. – С. 58–59.

4. Василевский, И.В. Особенности диагностики пневмоний у детей / И.В. Василевский // Медицинские знания. – 2008. – № 1. – С. 7–8.

5. Геппе, Н.А. Внебольничные пневмонии. Диагностика и лечение / Н.А. Геппе, М.Н. Снегоцкая, Е.М. Евдокимов // Практика педиатра. – 2005. – №10. – С. 3–7.

6. Гобец, А.А. Комплексный подход к изучению патогенеза острой пневмонии у детей раннего возраста / А.А. Гобец // Педиатрия. – 1996. – № 6. – С. 86–87.

7. Жерносек, В.Ф. Острые пневмонии у детей: стартовая антибактериальная терапия типичных пневмоний в условиях стационара / В.Ф. Жерносек // Медицинские новости. – 2006. – № 10. – С. 32–38.

8. Жерносек, В.Ф. Рациональная антибиотикотерапия острых заболеваний органов дыхания у детей на догоспитальном этапе / В.Ф. Жерносек // Медицинские новости. – 2005. – № 11. – С. 39–44.

9. Жерносек, В.Ф. Роль и место кипферона среди современных иммуномодуляторов в практике врача-педиатра / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова // Медицинские новости. – 2006. – № 6. – С. 75–82.

10. Иммуитет и микробиоценоз здоровых новорожденных детей (пособие для врачей) / Г.В. Яцык [и др.] // Справочник педиатра. – 2006. – № 5. – С. 9–33.

11. Иммунотерапевтические возможности применения ликопида в педиатрии: методическое пособие для врачей / Е.И. Алексеева [и др.]. – Москва: Пептек, 2005. – 27 с.

12. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Г.А. Самсыгина [и др.]; под общ. ред. Г.А. Самсыгиной. – М.: Миклош, 2006. – 279 с.

13. Кондрашин, Ю.И. Перспективы использования нового отечественного иммунобиологического препарата «Кипферон, суппозитории для ректального и вагинального применения» в терапии вирусных и бактериальных инфекций у детей / Ю.И. Кондрашин, А.К. Денисов // Педиатрия. – 2007. – №2. – С. 83–86.

14. Коровина, Н.А. Острые респираторные инфекции у детей: современные возможности иммунопрофилактики и иммунотерапии / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2007. – № 4. – С. 4–9.

15. Коровина, Н.А. Принципы антибактериальной терапии тяжелых и осложненных пневмоний у детей раннего возраста / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников // Лечащий врач. – 2005. – № 1. – С. 44–47.

16. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ 10): краткий вариант / редкол.: И.Б. Зеленкевич [и др.]. – Минск: ООО «Асар», 2001. – 400 с.
17. Новиков, Д.К. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, Н.Д. Титова. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 198 с.
18. Новые аспекты клинического применения интерферона и его индукторов / И.С. Горецкая [и др.] // Медицинские новости. – 2005. – № 4. – С. 9–11.
19. Пневмонии у детей / С.Ю. Каганов [и др.]; под общ. С.Ю. Каганова. – М.: Медицина, 1995г. – 304 с.
20. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., под общ. редакцией Ф.И.Ершова / Краснодар, 2013. - 411 с.
21. Самсыгина, Г.А. Антибиотики в лечении острых бронхитов у детей / Г.А. Самсыгина // Лечащий врач. – 2001. – № 1. – С. 12–16.
22. Сапа, Ю.А. Острые бронхиты у детей / Ю.А. Сапа, В.А. Проскура // Справочник педиатра. – 2005. – №10. – С. 50–58.
23. Сенцов Т.Б. Возможности иммуномодулирующей терапии в практике педиатра / Т.Б. Сенцов // Справочник педиатра. – 2006. – № 6. – С. 30–45.
24. Синдром воспаления дыхательных путей у детей Особенности иммунного ответа, персистенции вирусов, дифференциальная диагностика, подходы к лечению и профилактике. М.Г.Романцов [и др.]: под общ. редакцией М.Г.Романцова. - 2012, - 188 с.
25. Стремоухов, А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций / А.А. Стремоухов, А.Ф. Комлев // Медицинские новости. – 2004. – № 12. – С. 47–51.
26. Сукало, А.В. Лечение и профилактика заболеваний верхних дыхательных путей / А. В. Сукало // Рецепт. – 2007. – № 5. – С. 47–49.
27. Таточенко, В.К. Пневмония у детей / В.К. Таточенко // Справочник педиатра. – 2006. – № 7. – С. 5–29.
28. Таточенко, В.К. Антибактериальная терапия пневмонии у детей / В.К. Таточенко, Е.Ф. Серeda, А.М. Федоров // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – № 1. – С. 77–88.
29. Таточенко, В.К. Лечение острых респираторных заболеваний у детей / В.К. Таточенко // Лечащий врач. – 2005. – № 7. – С. 50–55.
30. Шабалов, Н.П. Пневмонии у детей раннего возраста / Н.П. Шабалов // Лечащий врач. – 2003. – № 2. – С. 16–22.
31. Щегловитова, О.Н. Новые возможности топической противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций / О.Н. Щегловитова // Медицинские новости. – 2007. – №3. – С. 19–20.

32. Эффективность иммуномодулирующего препарата Кипферон в комплексной терапии острых пневмоний у детей / В.А. Алешкин [и др.] // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 94–98.
33. Berti, I. Pneumonia in children / I. Berti, D. Faraguna // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346, № 24. – P. 1916.
34. Etiology and treatment of community acquired pneumonia in children / B. Ostro [et al.] // J Pharm Belg. – 2007. – Vol. 62, № 1. – P. 21–24.
35. File, T.M. The epidemiology of respiratory tract infections / T.M. File // Semin Respir Infect. – 2000. – Vol. 15, № 3. – P. 184–194.
36. Fleming, D.M. The management of acute bronchitis in children / D.M. Fleming, A.J. Elliot // Expert Opin Pharmacother. – 2007. – Vol. 8, № 4. – P. 415–426.
37. Gendrel, D. Community-acquired pneumonia in children: etiology and treatment / D. Gendrel // Arch Pediatr. – 2002. – Vol. 9, № 3. – P. 278–288.
38. Hale, K.A. Antibiotics in childhood pneumonia / K.A Hale, D. Isaacs // Paediatr Respir Rev. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 145–151.
39. Lerou, P.H. Lower respiratory tract infections in children / P.H. Lerou // Curr Opin Pediatr. – 2001. – Vol. 13, № 2. – P. 200–206.
40. Lozano, J.M. Bronchiolitis / J.M. Lozano // Clin Evid. – 2005. – № 14. – P. 285–297.
41. Malek, E. Etiology and treatment of community acquired pneumonia in children / E. Malek, P. Lebecque // J Pharm Belg. – 2007. – Vol. 62, № 1. – P. 21–24.
42. McCracken, G.H. Diagnosis and management of pneumonia in children / G.H. McCracken // Pediatr Infect Dis J. – 2000. – Vol. 19, № 9. – P. 924–928.
43. Olivier-Weil, C. Lower respiratory tract infections in the child / C. Olivier-Weil // Presse Med. – 2002. – Vol. 31. – P. 13–14.
44. Plusa, T. Fenspiride in patients with acute bronchitis / T. Plusa, A. Ochwat // Pol Merkur Lekarski. – 2005. – Vol. 109, № 19. – P. 32–36.
45. Klig, J.E Lower respiratory infections in children / J.E. Klig, L. Chen // Curr Opin Pediatr. – 2003. – Vol. 15, №1. – P. 121–126.
46. Wark, P. Bronchitis (acute). / P.Wark // Clin Evid. – 2006. – № 6. – P. 1996–2005.