

**Сборник тематических статей
по проблеме
«Часто болеющие дети»**

ФАРМАРУС ПРИНТ
Москва, 2006

Вступительное слово главного редактора Российского Аллергологического Журнала

Объединение детей, подверженных частым инфекциям респираторного тракта, в единую условную группу «часто болеющих» привело к формированию в России отношения к данной категории, как единой нозологической форме. В свою очередь, многократно были сделаны попытки сформулировать универсальные подходы к «оздоровлению» и лечению этой совершенно неоднородной группы пациентов. Очевидно, что предлагаемая универсальность отношения к этой проблеме не может быть ее решением. Эта группа, занимающая у педиатров значительную часть рабочего времени, объединяет детей с различными проблемами и требует индивидуального подхода. Ряд вопросов, относящихся к этой теме, стали основой многолетних дискуссий. Как же связаны между собой такие понятия, как «часто болеющие дети» и «недостаточность иммунитета»? В каких случаях следует рассматривать их как патологию, когда и как начинать вмешиваться в иммунную систему, и надо ли это делать? Какие заболевания иммунной и дыхательной системы необходимо дифференцировать у детей с частыми проявлениями респираторных инфекций? Различных точек зрения придерживаются педиатры, иммунологи, инфекционисты, пульмонологи, ЛОР-врачи. Изначальная неоднородность группы «часто болеющие дети» и существующие, порой противоположные, взгляды на проблему, затрудняют создание единого подхода к ее решению и универсального руководства, рассчитанного на практического врача.

Именно поэтому предлагаемый вниманию читателей сборник статей представляет взгляды различных ведущих специалистов по данной проблеме с целью познакомить с ними практического врача, оставив за ним право выбора наиболее близких его собственному клиническому опыту подходов.

Вице-президент
Российской Ассоциации
Аллергологов
и Клинических Иммунологов,
профессор *Н.И. Ильина*



М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко

ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ

ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», Москва

Иммунная недостаточность, то есть недостаточность иммунитета, подразумевает дефицит способности распознавать, элиминировать из внутренней среды и запоминать агенты чужеродной генетической природы – прежде всего – микробные. Иммунной недостаточности отводится важное значение в объяснении повышенной восприимчивости к инфекциям и некоторым другим иммунопатологическим проявлениям (аллергии, аутоиммунитету, неоплазиям). Различают первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, а также примыкающие к последним, состояния иммунокомпрометированности.

Первичные иммунодефицитные состояния – это врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов системы иммунитета, а именно – клеточного и гуморального фагоцитоза, комплемента [1]. К первичным иммунодефицитным состояниям (ИДС) относят лишь случаи стойкого нарушения конечной эффекторной функции поврежденного звена, характеризующиеся стабильностью и воспроизводимыми лабораторными характеристиками.

Генетическая основа первичных ИДС бесспорна, но методы молекулярно-генетического анализа мало доступны в повседневной клинической практике. На помощь приходит клиническая трактовка понятия «первичный иммунодефицит». При первичном иммунодефиците спектр клинических проявлений и прогноз определяются формой и глубиной иммунного дефекта, а не наоборот, как при вторичной иммунной недостаточности, когда дисфункция иммунитета возникает как следствие разнообразных патологических процессов, напрямую формирующих клиническую патологию, которая впоследствии может усугубиться вторичным ИДС.

На сегодня расшифрованы десятки разнообразных генетических дефектов, приводящих к стойким иммунным дисфункциям (табл. 1). Такие дефекты обнаружены в 13 из 23 соматических и половых хромосомах, картированы дефектные гены, установлены связанные с ними аномальные продукты и пораженные клетки различных форм первичных ИДС [2].

Таблица 1. Генетическая основа первичных ИДС

Хромосомная локализация	Продукт аномального гена	Пораженные клетки	Заболевание
1q25	NCF2	Фагоциты	ХГБ
5p13	α -цепь ИЛ-7R	Т-клетки, В-клетки	Т ИН с дефицитом α -цепи ИЛ-7R
6p21.3	TAP1 или TAP2-протеин	Т-клетки	Дефицит МНС класс I антигенов
7q 11.23	NCF1	Фагоциты	ХГБ
8q21	Нибрин	Т-клетки	Синдром Неймигена
10p13	Artemis – ген	Т-клетки	ТКИН: Athabaskan
11p13	ИЛ-2R α -цепь	Т-клетки	Дефицит ИЛ-2R α -цепи
11p13	RAG1 or RAG2	Т-клетки, В-клетки	ТКИН: дефицит RAG1 или RAG2. Оменн синдром
11q22.3	Протеинкиназа	В-клетки, хелперные Т-клетки	Атаксия-телеангиэктазия
11q23	CD3 γ - или ϵ -цепь	Т-клетки	ТКИН: дефицит CD3 γ -или ϵ -цепей
13q	RFX-ассоциированный протеин	Т- и В-клетки	Дефицит антигена МНС II класса
14q13.1	ПНФ	Т-клетки	Недостаточность ПНФ
14q 32.3	Тяжелая цепь	В-клетки	Делеция тяжелой цепи иммуноглобулинов
19p13.1	Jak3	Т-клетки	ТКИН: дефицит Jak3
20q13.11	АДА	Т-клетки	Дефицит АДА
21q 22.3	CD18	Лейкоциты	Дефект адгезии лейкоцитов (недостаточность CD11:CD18)
10p13; 22q11.2	?	Т-клетки	Синдром Ди Джорджи
Xq24-26	?	В-клетки	Лимфопролиферативный синдром
Xq21.3-22	Брутоновская тирозинкиназа	В-клетки	Х-сцепленная агаммаглобулинемия
Xq 26,27	CD40 лиганд	Хелперные Т- и В-клетки	Х-сцепленная ИН с гипер-IgM
Xp11.23	WAS-протеин	Т- и В-клетки	Синдром Вискотта-Олдрича
Xq13.1	γ -цепь рецептора интерлейкинов	Т-клетки	Х-сцепленная ТКИН

Примечания: ПНФ – пуриноклеозидфосфорилаза; ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь; ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность.

Однако в связи с ограниченной доступностью молекулярно-генетической диагностики первичных ИДС в повседневной клинической практике преобладает фенотипический подход, основанный на внешних иммунологических и клинических параметрах различных форм первичных ИДС.

Фенотипическая классификация первичных ИДС:

- синдромы недостаточности антител (гуморальные иммунодефициты);
- преимущественно клеточные (лимфоидные) дефекты иммунитета;
- синдромы тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН);
- дефекты фагоцитоза;
- дефицит комплемента;
- первичные ИДС, ассоциированные с другими главными дефектами (другие четко очерченные первичные ИДС).

В основе настоящего сообщения лежат результаты обследования 576 детей с 19 формами первичных ИДС, включенных в Регистр первичной иммунной недостаточности (табл. 2), ведущийся в Институте иммунологии с начала 80-х годов прошлого столетия, а также наблюдения около 7 тысяч «часто болеющих» детей, консультированных за четверть века сотрудниками отделения иммунопатологии у детей Института иммунологии. Проведенный анализ позволил сформулировать основные характеристики клинических и лабораторных особенностей при различных формах иммунной недостаточности [3].

По представленным данным видно, что различные формы первичных ИДС распространены неодинаково. Большая часть наблюдений, представленных в Регистре, включала пациентов с различными дефектами гуморального звена иммунитета, к которым относятся агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток, общая переменная иммунная недостаточность, агаммаглобулинемия с гипер-IgM, редкие виды агаммаглобулинемии (формулы MgA, mgA), транзиторная гипогаммаглобулинемия младенческого возраста, селективный дефицит IgA. Все эти состояния характеризуются дефицитом гуморального звена иммунитета.

Спектр иммунологических нарушений и клинических проявлений различных форм недостаточности антител варьирует в значительных пределах, так при **врожденной агаммаглобулинемии с дефицитом В-клеток**, основными иммунологическими характеристиками являлись – стойкое снижение концентрации IgG в сыворотке (ниже 200 мг/дл), отсутствие IgM, IgA, IgE, IgD и глубокий дефицит В-клеток (CD 19–22, CD 72) составлявших менее 1% от числа циркулирующих лимфоцитов. Преобладает X-сцепленный тип заболевания (85%), обусловленный геном, локализованным на Xq21.3–22, продуктом которого является бру-

Таблица 2. Распределение по формам случаев первичной иммунной недостаточности, занесенных в Регистр Института иммунологии на 01.01.2006

Нозология	Состояние на 01.01.2006
Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток (ХВАГГ)	84
Общая переменная иммунная недостаточность	34
Агаммаглобулинемия с гипер-IgM	23
Агаммаглобулинемия формулы MgA, mgA	3
ИН-EBV	1
Транзиторная гипогаммаглобулинемия младенческого возраста	29
Селективный дефицит IgA	179
Синдром Ди Джоржи	1
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	8
КИН с атаксией-телеангиэктазией	81
Синдром Вискотта-Олдрича	17
Хронический кожно-слизистый кандидоз (ХКСК)	31
Врожденная нейтропения	14
Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)	28
Гипер-IgE синдром	25
Гипер-IgD синдром	5
Энтеропатический акродерматит	1
Дефицит комплемента	6
Неклассифицируемые формы	6
Всего	576

тоновская тирозин-киназа [4]. Развитие этого заболевания у девочек долгое время считалось невозможным, однако наличие мутации в гене, кодирующем пре-В-клеточный рецептор, приводит к развитию этого заболевания у девочек [5, 6]. Преобладающими в клинической картине являлись повторные гнойные инфекции, развивающиеся со второго полугодия жизни. При этом практически в 100% случаев имели место бронхолегочные инфекции и гнойные инфекции ЛОР-органов. У большинства детей обнаруживалась гипоплазия небных миндалин и пери-

ферических лимфатических узлов. У половины пациентов отмечалось отставание в физическом развитии и распространенный кариес. У 44% пациентов отмечались артриты (прежде всего реактивные). Редким, но достаточно характерным было развитие инвалидирующих инфекций – диссеминированного полиомиелита (в том числе поствакцинального) и энтеровирусной инфекции, приводящие к развитию полирадикулоневритов и менингоэнцефалитов.

Второй по частоте встречаемости среди тотального дефицита антигенов была **общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)**. Иммунологические нарушения характеризовались стойким снижением суммарной концентрации иммуноглобулинов в сыворотке (ниже 300 мг/дл), при этом уровень IgG составлял менее 250 мг/дл, при нормальном или умеренно сниженном уровне В-клеток, хотя у части больных В-клетки отсутствовали. Заболевание могло развиваться в любом возрасте у лиц любого пола, однако большинство симптомов возникало уже в первые годы жизни. Клиническая картина сходна с проявлениями агаммаглобулинемии и характеризовалась повторными инфекциями бронхолегочной системы, кишечника, ЛОР-органов, мягких тканей. Часто встречались гемоцитопении (агранулоцитоз и тромбоцитопения) и артриты. Отсутствие общего генетического дефекта, а также полиморфный характер иммунологических проявлений подтверждают гетерогенную природу этого заболевания. Клинические проявления у пациентов с ОВИН были обусловлены дефицитом антителопродукции и, несмотря на обнаружение у них Т-клеточных нарушений, пациенты с ОВИН были отнесены к категории гуморального иммунодефицита.

Агаммаглобулинемия с гипер-IgM включает аутосомно-рецессивный вариант, связанный с мутацией в AID-гене и X-сцепленную форму, при которой дефектен ген, расположенный на Xq 26,27, что приводит к аномалии CD 40 лиганда [7]. В 70% случаев заболевание наследуется X-сцепленно, в остальных – аутосомно-рецессивно. В сыворотке крови отмечается резкое снижение уровней IgG, IgA, IgE, при резко повышенном уровне IgM, количество В-клеток (CD 19–22) нормальное или субнормальное. При X-сцепленной форме заболевания определяется дефицит Т-лимфоцитов. Клинические проявления сходны с другими глубокими дефектами антителопродукции. Как правило, манифестация заболевания приходилась на ранний детский возраст. Кроме того, достаточно часто наблюдались аутоиммунные цитопении. При X-сцепленной форме заболевания клинико-иммунологические нарушения соответствуют глубокому комбинированному иммунодефицитному состоянию. У 2/3 больных отмечена гепатоспленомегалия, у половины – лимфоаденопатия. Как правило, манифестация заболевания приходилась на ранний детский возраст.

Для **редких форм агаммаглобулинемии** (формулы Mga, mgA) характерны инфекционные поражения, сходные с врожденной агаммаглобулинемией и ОВИН. Лабораторные изменения характеризовались стойким снижением концентрации IgG в сыворотке менее 300 мг/дл при нормальных уровнях IgA и нормальной или сниженной концентрации IgM. При этом В-лимфоциты в периферической крови определялись на нормальных или субнормальных уровнях.

Таким образом, синдромы тотальной недостаточности антител (врожденная агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток, общая переменная иммунная недостаточность, агаммаглобулинемия с гипер-IgM, редкие формы агаммаглобулинемии формулы mgA, Mga) характеризовались множественными повторными или хроническими гнойными инфекциями слизистых дыхательных путей (гнойные риниты, бронхиты, пневмонии), ЛОР-органов (фарингиты, синуситы, отиты), глаз (гнойные конъюнктивиты), пиодермией, гнойными инфекциями мягких тканей (абсцессы, флегмона, лимфоадениты) и костей. Частота бактериальных ОРЗ, как правило, оставалась нормальной.

В отличие от синдромов тотального дефицита иммуноглобулинов **транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия детского возраста** имела значительно более мягкие клинические проявления с преобладанием в клинической картине «малых» инфекций (повторные ОРЗ, отиты, стоматиты, фурункулез и т. д.) с благоприятной самопроизвольной эволюцией. Иммунологическая характеристика основывалась на повторном обнаружении у детей в возрасте от 1 до 5 лет снижения одного или нескольких изотипов иммуноглобулинов – IgG менее 500 мг/дл, IgA менее 20 мг/дл и IgM менее 40 мг/дл. В динамике 2–3 летнего наблюдения происходила нормализация уровней иммуноглобулинов [8].

Селективный дефицит иммуноглобулина А характеризовался повторными инфекциями дыхательных путей и ЛОР-органов с благоприятной эволюцией, однако отмечалась повышенная частота развития аллергических и аутоиммунных заболеваний. Критерием для постановки диагноза является изолированное снижение концентрации IgA в сыворотке крови (<5 мг/дл) у детей старше года при нормальных уровнях других изотипов иммуноглобулинов. У части детей выявляют сопутствующий дефицит IgG2, но у 40% детей уровень IgG повышен, у 22% повышен уровень IgE, нередко на коже и слизистых выявляют IgM-мономеры.

В отличие от синдромов тотального дефицита антител, имеющих ярко выраженную клиническую картину тяжелых повторных инфекций, у большинства детей с парциальными дефектами антителопродукции (селективная недостаточность IgA) или с транзиторной гипогаммаглобулинемией раннего возраста серьезные гнойные инфекции наблюдались очень редко, а на «частые ОРЗ» родители указывали в 46% случаев,

кроме того, у части детей (до 31%) отмечались повторные инфекции ЛОР-органов, как правило не гнойные, и поверхностная рецидивирующая пиодермия (до 11% случаев).

В части случаев транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия и селективный дефицит IgA могут не иметь клинических проявлений и выявляться как случайная лабораторная находка у асимптоматичных детей.

Синдромы тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) – группа генетических дефектов ранних этапов созревания Т-лимфоцитов, характеризующихся глубоким дефицитом Т- и В-клеточной функций (иногда и NK-клеток), объединены как тяжелая комбинированная иммунная недостаточность. При ТКИН наблюдают лимфопению, обусловленную глубокой недостаточностью Т-лимфоцитов (в циркуляции дефицитом субпопуляции CD3, CD4, CD8), отсутствие Т-клеточной функции *in vitro* и *in vivo* и отсутствие антительного ответа при (иногда) нормальных уровнях иммуноглобулинов и В-клеток. Клинические проявления начинаются с первых недель или месяцев жизни. В клинической картине выявляются остановка развития и роста, рвота, неукротимый понос, распространенная молочница, нарастающая одышка, сухой кашель. Спектр микробов, приводящих больного к гибели, оппортунистический или малопатогенный: *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, вирусы *Varicella zoster*, парагриппа, респираторно-синцитиальный, адено- и цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, БЦЖ.

Несмотря на глубокие иммунологические сдвиги и выраженные клинические проявления, возможно полное выздоровление при ранней трансплантации HLA-идентичного или гаплоидентичного костного мозга [9].

Важным симптомом, позволяющим заподозрить ТКИН, до развития полного спектра клинических проявлений, является отсутствие рентгенологической тени вилочковой железы. Этому симптому многие педиатры не придают должного значения. Более того, несравненно большее внимание многих врачей привлекают состояния т. н. «тимомегалии». Представления об опасности состояний, при которых находят большую рентгенологическую тень тимуса, зародились в первой трети двадцатого века и до сих пор эксплуатируются некоторыми отечественными авторами. Наши наблюдения не подтверждают причинной значимости этой находки для предсказания судьбы ребенка.

В отдельную группу выделены иммунодефициты, при которых снижена функциональная активность нейтрофилов. Наиболее яркий представитель этой группы ИДС – **хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)**. Данное состояние характеризуется отсутствием продукции активных форм кислорода нейтрофилами *in vitro* (по данным люми-

нол-зависимой хемилюминесценции). В некоторых случаях может присутствовать компенсаторная активация гуморального звена иммунитета. В популяции преобладает X-сцепленная форма заболевания (80% случаев), однако встречается также аутосомно-рецессивная форма ХГБ [10]. Большинство пациентов страдали гнойными инфекциями кожи и подкожной клетчатки (85%), в 70% развивались абсцессы печени, с такой же частотой лимфоадениты. Одним из первых проявлений заболевания было развитие VCG-ита. Типичными возбудителями осложнений при ХГБ были микроорганизмы, вырабатывающие каталазу (*Staphylococcus aureus*, *Serratia*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella*), а также грибы *Aspergillus* и *Candida* [11]. Серьезные гнойные инфекции отмечались в анамнезе практически всех детей с ХГБ, хотя интервалы между отдельными эпизодами гнойных инфекций могли быть весьма значительными, составляя иногда годы. Повышенной частоты ОРЗ не отмечалось.

Клинические проявления **дефицита компонентов комплемента** отличались от других форм первичной иммунной недостаточности отсутствием увеличения частоты инфекционных заболеваний. Дефицит С1-ингибитора проявлялся повторными ангионевротическими отеками [12]. У больных с дефицитом факторов С2-С4 имелась повышенная склонность к развитию иммунокомплексных заболеваний, например, системной красной волчанки. А у больных с дефицитом мембраноатакующего комплекса (поздние компоненты комплемента) отмечалась повышенная частота нейссерийных инфекций [13]. Больные многократно переносили острый гнойный менингит без выделения менингококка.

Достаточно широко в Регистре представлены иммунодефицитные состояния, ассоциированные с другими главными дефектами. Диагностика этих состояний возможна даже при отсутствии выраженных проявлений иммунной недостаточности и основывается на наличии других ярко выраженных клинических маркеров.

Комбинированная иммунная недостаточность с атаксией-телеангиэктазией аутосомно-рецессивное заболевание, для которого установлен генетический дефект на хромосоме 11q22.3. Характерная клиническая картина включает прогрессирующую мозжечковую атаксию с началом после года и бульбарные или кожные телеангиэктазии, которые развиваются в 100%. Инфекционная составляющая представлена повторными инфекциями респираторного тракта, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, рецидивирующей герпетической инфекцией. Характерна гипоплазия небных миндалин, прогрессирующая дистрофия и множественный кариес. Из-за прогрессирующих двигательных нарушений дети не посещали детские учреждения и банальными ОРЗ болели редко. При проведении иммунологических исследований удавалось выявить прогрес-

сирующее с возрастом падение числа и функции Т-клеток, дефицит IgA (у 60%) при нормальном или сниженном (у 20% больных) уровне IgG, а также резко повышенный уровень α -фетопротеина в сыворотке.

Другой вид комбинированной иммунной недостаточности — **синдром Вискотта-Олдрича** характеризовался клинической триадой: экзема (атипичный атопический дерматит), повышенная восприимчивость к инфекциям (гнойным и вирусным) и врожденная тромбоцитопения (100%). Это сцепленное с полом заболевание, для которого установлен генетический дефект в области Хр11.23 (WASP-протеин) [14, 15]. Спектр инфекционных проявлений характеризовался повышенной частотой бактериальных инфекций ЛОР-органов и бронхолегочной системы, повторными энтероколитами. Также отмечалась распространенная герпетическая инфекция. В части случаев у больных развивались неоплазии.

Также в Регистре представлены комбинированные иммунодефицитные состояния, сочетающиеся с другими заболеваниями, для которых не установлены генетические маркеры, а проявления иммунной недостаточности весьма разнообразны, но в то же время характерна яркая клиническая картина, соответствующая другим первичным ИДС. Одно из таких состояний — **гипер-IgE-синдром**, характерным признаком которого является стойкое повышение сывороточной концентрации IgE (более 1000 КЕ/мл). Однако вне характерной клинической картины этих изменений не достаточно для установления диагноза. Обязательными клиническими признаками этого заболевания являлись повторные холодные абсцессы мягких тканей, атипичный атопический дерматит и стойкая или частая эозинофилия. У большинства больных выявлялись характерные диспластические черты лица, у четверти — склонность к патологическим переломам трубчатых костей. Так же как и при других первичных ИДС, повышена частота гнойных синуситов, отитов и бронхолегочных инфекций. У большого числа больных отмечались тяжелые деструктивные пневмонии, более чем у половины абсцессы легких с исходом в пневматоцеле. Частые банальные ОРЗ отсутствовали.

Обнаружение резко повышенных уровней IgE (более 1000 КЕ/мл) является нередким при обследовании пациентов с аллергией или гельминтозом, но оно не имеет ничего общего с гипер-IgE-синдромом. Использование термина «вторичное гипер-IgE состояние» в таких случаях кажется нам нерациональным, так как оно подталкивает к смысловым искажениям. Никаких прямых пагубных воздействий на иммунитет, сопоставимых с теми, что наблюдаются при первичном гипер-IgE-синдроме, высокие и сверхвысокие уровни IgE, наблюдаемые, например, при диффузном атопическом дерматите, некоторых паразитарных инвазиях, не оказывают.

Другая редкая форма, иммунологическая характеристика которой весьма полиморфна – это **хронический кожно-слизистый кандидоз** или кандидо-эндокринный синдром. При этом заболевании описаны различные иммунные нарушения: избирательный Т-клеточный дефект в отношении грибов рода *Candida*, избирательное снижение гиперчувствительности замедленного типа и пролиферативного ответа на антиген *Candida*, дефект хемотаксиса моноцитов, дефицит 2- и 4-го подклассов IgG. Клиническая картина заболевания разнообразна и включает в себя распространенный кандидоз кожи и слизистых, а также свойственные другим ИДС повышенную частоту бактериальных инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов, множественный кариес. Отличительной особенностью являлось развитие эндокринопатий, в том числе гипопаратиреоза, хронической надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза и аутоиммунных заболеваний – иммунной гемолитической анемии, хронического агрессивного гепатита, кератопатии и алопеции. Выделяют различные типы наследования этого заболевания: аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, а также спорадические случаи. Начало заболевания обычно приходилось на ранний детский возраст [16].

Неклассифицированные формы первичной иммунной недостаточности были установлены у 6 из 576 пациентов. Клиническая картина при этих заболеваниях соответствовала другим первичным ИДС, однако иммунологическая характеристика нарушений была разнолика и не укладывалась в критерии известных первичных ИДС.

Несмотря на выраженную неоднородность, как клинических, так и иммунологических проявлений, мы попытались выделить общие черты, характерные для всех форм первичной иммунной недостаточности.

Вначале немного о терминологии. В 80-х годах прошлого столетия господствовал термин иммунологическая недостаточность. По мере работы над Регистром первичных ИДС мы убедились в большей адекватности термина иммунная. Недостаточность иммунитета всегда представляется очевидной. Иммунологическая же расшифровка природы этой недостаточности часто отсутствовала, иммунологические методы диагностики и лечения не всегда оказывались эффективными. Поэтому восторжествовало понятие иммунная недостаточность.

Основной чертой всех первичных ИДС является неадекватная восприимчивость к инфекциям, в то время как другие проявления иммунной недостаточности (повышенная частота аллергии и аутоиммунных проявлений, а также склонность к неоплазиям) встречаются относительно редко и непостоянно.

Аллергические поражения обязательны для синдрома Вискотта-Олдрича и гипер-IgE-синдрома и учащены при СNIgA (атопический дерматит, бронхиальная астма). Они встречаются у 40% пациентов и име-

ют обычный характер течения. В целом, по данным Регистра, аллергические проявления встречаются у 17% больных. Весьма значимой для понимания природы аллергических реакций представляется ранее описанное нами наблюдение, что аллергические поражения при большинстве наиболее тяжелых форм первичной иммунной недостаточности отсутствуют вместе с утратой способности продуцировать IgE и развивать реакции гиперчувствительности замедленного типа. Псевдоаллергические (параллергические) реакции (токсикодермия, экзантемы при лекарственной и пищевой непереносимости) возможны при любых формах иммунной недостаточности, в том числе самых глубоких [17].

Аутоиммунные поражения обнаружены у 6% пациентов, что гораздо чаще, чем в общей популяции детей, однако частота их весьма неравномерна. Ревматоидный артрит, склеродермоподобный синдром, гемолитическая анемия, аутоиммунные эндокринопатии встречаются с повышенной частотой при некоторых первичных ИДС, таких, как хронический кожно-слизистый кандидоз, общая вариабельная иммунная недостаточность, селективная недостаточность IgA. Псевдоаутоиммунные поражения (реактивные артриты, инфекционные цитопении, вирусные гепатиты) могут наблюдаться при любой форме первичных ИДС.

То же самое касается злокачественных заболеваний, которые встречаются с повышенной частотой лишь при некоторых первичных иммунодефицитных состояниях, и были выявлены у 2% детей. Практически все случаи злокачественных неоплазий пришлись на три формы первичных ИДС: атаксию-телеангиэктазию, синдром Вискотта-Олдрича и общую вариабельную иммунную недостаточность.

Таким образом, мы пришли к выводу, что без выявления неадекватной инфекционной заболеваемости диагноз первичного ИДС может быть лишь случайным. Выявление на доклинической стадии, возможно главным образом, при отягощенном семейном анамнезе, либо для неглубоких хорошо компенсируемых форм первичных ИДС, например, селективной недостаточности IgA.

Отличительными особенностями инфекций при первичных ИДС являются:

- хроническое или рецидивирующее течение, склонность к прогрессированию;
- тяжесть и множественность инфекционных поражения различных органов и тканей;
- полиэтиологичность (восприимчивость ко многим бактериям, реже грибам, еще реже вирусам);
- неполнота очищения организма от возбудителей или неполный эффект лечения (отсутствие нормальной цикличности «здоровье – болезнь – здоровье»).

Сходные характеристики инфекционных проявлений у детей с первичными ИДС отмечают и другие авторы [18–29].

Анализ данных позволил сделать разнообразные выводы в отношении терапии больных с различными формами ИДС. Так оказалось, что исключение контактов играет незначительную роль в предупреждении инфекций при большинстве форм первичных ИДС. Часто болеющий ребенок, которого надо «держат под колпаком» – миф, не имеющий отношения к иммунодефицитным пациентам. Некоторое исключение, подтверждающее общее правило, новорожденный с ТКИН, но в этом случае помогает только «колпак» гнотобиологической камеры.

В то же время, трудно переоценить роль заместительной иммунотерапии иммуноглобулинами для больных со многими вариантами первичных ИДС. Заместительная иммунотерапия – ведущий и незаменимый метод иммунокоррекции при тотальной антительной недостаточности. Эта группа больных имеет жизненные показания для заместительной терапии, поэтому нетяжелые побочные реакции, наблюдающиеся, главным образом, в начале лечения, не должны становиться причиной отказа от ее проведения.

Иммуномодулирующая терапия не приводит к коррекции основных генетически обусловленных дефектов иммунитета и при тяжелых формах ИДС ее роль ограничена. Однако при менее глубоких иммунодефицитах, особенно парциальных (компенсированных или субкомпенсированных) дефектах, в целях активации компенсаторных механизмов иммуномодулирующая терапия иногда успешна.

Одним из незаменимых средств иммунокоррекции прямого действия для многих форм первичной иммунной недостаточности, при которых нет эффективной заместительной или иммунореконструктивной терапии, остаются антибиотики. Распространенные суждения о том, что антибиотики «убивают» иммунитет, весьма популярны среди части врачей и больных или их родителей. Наш опыт работы говорит о другом, а именно о том, что антибиотики, несомненно обладающие побочными действиями, не усугубили иммунодефицита ни у одного пациента с первичным ИДС.

Опыт работы с иммунодефицитными и иммунокомпрометированными больными позволил сделать ряд обобщений по проблеме вакцинации как при ИДС, так и у детей вообще. Так, была показана абсолютная безопасность инактивированных (убитых) вакцин при любых формах первичных ИДС. Введение некоторых живых вакцин опасно только при чрезвычайно узком круге некоторых наиболее тяжелых ИДС: доказана опасность БЦЖ при ХГБ и ТКИН; опасность живой полиовакцины крайне редко выявляется при ТКИН и врожденной агаммаглобулинемии.

Хотя проведение прививок при тяжелых формах ИДС бесполезно (у пациентов не вырабатывается поствакцинальный иммунитет), оно безопасно. Поэтому у обычного ребенка не надо исследовать иммунитет перед прививками, так как даже если найти изменения на уровне большинства первичных ИДС – вакцинация не опасна. А поскольку главное в успехе вакцинаций – широта охвата, любые факты, подтверждающие безопасность прививок, способствуют преодолению вакцинофобии и конечному успеху программы – вакцинопрофилактики.

Анализируя результаты обследования сотен детей, направленных в наше отделение с подозрением на иммунную недостаточность по инициативе врачей или по воле родителей, мы пришли к выводу, что не следует думать о первичном ИДС, если:

- нет симптомокомплекса неадекватной инфекционной заболеваемости;
- когда инфекционная заболеваемость повышена, но нет признаков, характерных для первичных ИДС (тяжесть, политопность, хроническое/рецидивирующее прогрессирующее течение, полиэтиологичность, ацикличность течения).

Повышенная инфекционная заболеваемость характерна для так называемых «иммунокомпрометированных детей», но в этом случае она имеет другие типичные проявления.

Понятие «иммунокомпрометированный ребенок» вырабатывалось нами в ходе наблюдений огромного числа детей, направлявшихся в наше отделение с подозрением на ИДС, однако первичное ИДС у них было исключено (табл. 3).

Как видно из представленной таблицы, различия между понятиями «ИДС» и «иммунокомпрометированность» огромны. С клинических позиций ИДС характеризуются тяжелыми гнойными инфекциями, а при состоянии иммунокомпрометированности могут наблюдаться частые, в большинстве случаев неосложненные респираторные инфекции. Лабораторные нарушения при иммунодефицитных состояниях высокоинформативны и стабильны, при состоянии иммунокомпрометированности не удается выявить глубоких, статистически достоверных отклонений.

Понятия «иммунокомпрометированный ребенок» и «вторичное ИДС» в ряде случаев могут употребляться как синонимы, если речь идет о последствиях воздействий, безусловно повреждающих иммунитет: ионизирующей радиации, химических отравлений, глубокой белково-калорийной недостаточности и других обменных нарушениях и т. д. Однако нередко между понятиями «иммунокомпрометированный ребенок» и вторичное ИДС обнаруживаются принципиальные различия (табл. 4).

Таблица 3. Сопоставление понятий «первичное ИДС» и «иммунокомпрометированный ребенок»

Характерные признаки	Первичное ИДС	«Имунокомпрометированный ребенок»
Восприимчивость к инфекциям	Преобладают тяжелые политопные глубокие инфекции с хроническим или рецидивирующим течением. Большинство эпизодов связано с активацией банальной аутофлоры	Повторные неосложненные локальные инфекции (т. н. часто болеющие дети, рецидивирующий фурункулез), а также хронические моноочаговые инфекции (средний отит, конъюнктивит, остеомиелит и т. д.). Многие эпизоды провоцируются внешним контактом и/или связаны с патогенной флорой
Отдаленный прогноз	Зависит от формы, без адекватной терапии неутешительный всегда, при некурабельных формах – пессимистичен	Как правило, благоприятный, нередко спонтанное улучшение
Наследственный, семейный характер заболевания	Прослеживается в значительной части случаев	Выявляется редко
Чувствительность к иммунотерапии:		
а) заместительной	Показана в значительной части случаев, при этом высокоэффективна	Не показана, неэффективна
б) иммуно-реконструктивной	При ряде форм первичных ИДС единственный высокоэффективный метод лечения	Не проводится
в) иммуномодулирующей	Как правило, не показана и не эффективна (может проводиться при селективных или парциальных дефектах)	Наиболее употребима, в ряде случаев эффективна
Лабораторная характеристика иммунных нарушений	В большинстве случаев соответствует четким критериям диагноза определенной нозологической формы или синдрома, параметры иммунных нарушений характеризуются стабильностью, воспроизводимостью, глубиной дефекта (<10–20% от нормы), лабораторная диагностика высокоинформативна и обязательна	Носит случайный характер, (невоспроизводима), статистически недостоверна, глубина дефектов незначительна. Лабораторная диагностика может использоваться в исследовательских целях, практически необязательна, так как неинформативна

Таблица 4. Сопоставление понятий «иммунокомпromетированный ребенок» и «вторичное ИДС»

«Иммунокомпromетированный ребенок»	Вторичное ИДС
Предположительное суждение: в полноценности иммунитета данного пациента можно усомниться, однако, может быть, нарушений иммунитета нет.	Утвердительное суждение: иммунитет пациента, безусловно, страдает, есть ИДС.
Не требует лабораторного подтверждения.	Без лабораторного подтверждения остается сомнительным.
Не требует поиска первопричины, достаточен факт клинической скомпрометированности.	Необходим поиск первопричины, вследствие которой развился вторичное ИДС и оценка возможности устранения (компенсации) этой первопричины.

Главным различием понятий вторичное ИДС и иммунокомпromетированный ребенок является то, что вторичное ИДС – это утвердительное суждение, требующее лабораторного подтверждения и поиска первопричины, а иммунокомпromетированный ребенок – предположительное суждение, в большей мере базирующееся на клиническом факте скомпрометированности и не требующее лабораторного подтверждения.

Таким образом, все формы иммунной недостаточности и иммунокомпromетированность ассоциированы с повышенной восприимчивостью к инфекциям. Кроме того, противoinфекционную резистентность организма обеспечивают и разнообразные внеиммунные способы защиты, такие, как:

- покровные ткани (кожа, слизистые);
- микробицидные экзосекреты (бактерицидные компоненты слюны и слизи, соляная кислота желудка, литические пищеварительные ферменты и т. д.);
- сосудистые реакции, препятствующие попаданию инфектов во внутреннюю среду (быстрый локальный отек в очаге повреждения);
- доиммунный фагоцитоз инфекционных агентов нейтрофилами и макрофагами (пищеварительная функция одноклеточных организмов);
- белки острой фазы: С-реактивный белок и маннансвязывающий лектин, связывающие широко распространенные бактерии и одноклеточные грибы (опсонизация);
- лимфоцитарный иммунитет – собственно иммунитет в нашем понимании;
- ментальная поведенческая защита.

Снижение эффективности внеиммунной защиты также может приводить к неадекватной инфекционной заболеваемости.

Среди социально значимых инфекций детского возраста важное место отводится проблеме детей, избыточно часто болеющих острыми респираторными заболеваниями [30].

В отечественной литературе распространена точка зрения, что нормальная частота ОРЗ в раннем детстве составляет 3–5 эпизодов в год [31]. Детей, болеющих чаще, принято называть часто болеющими. Утверждается, что частые ОРЗ способствуют снижению функциональной активности иммунитета и срыву компенсаторно-адаптивных механизмов организма [32, 33]. Из группы часто болеющих детей предлагается исключать пациентов, имеющих стойкие врожденные и патологические состояния, в том числе первичные ИДС, чтобы передавать их под непосредственное наблюдение иммунологов, однако неясно, как часто возникают подобные ситуации.

Факторы риска частых ОРЗ чрезвычайно разнообразны [34]. Их делят на эндогенные (недоношенность, морфофункциональная незрелость, гипотрофия, анемия, рахит, последствия перинатальной гипоксии, диатезы, энзимопатии, дисбактериозы, очаги хронической инфекции) и экзогенные (интенсивная циркуляция множества респираторных вирусов и бактерий в городской среде, низкий уровень социально-экономического благополучия и культуры, раннее начало посещения детских учреждений, экологические нарушения, нерациональная терапия и т. д.) [35–37]. Указывается, что к повышенной частоте ОРЗ эти факторы приводят за счет снижения иммунологической реактивности организма и локальных механизмов иммунитета [32]. В связи с этим, утверждается, что комплекс медицинской реабилитации часто болеющих детей должен включать, помимо рационального режима дня и питания, закаливания, общеукрепляющей и лечебной физкультуры, также иммунокорректирующую терапию. Н.А. Коровина с соавторами предупреждают, что «назначение стимулирующей терапии без учета «точек приложения действия» препаратов и патогенетических основ заболевания может привести к еще большему дисбалансу в иммунной системе», и рекомендуют проводить иммунокоррекцию с учетом ведущей причины предрасположенности к инфекции: при «лимфатизме» использовать препараты тимуса; врожденную иммунную толерантность корректировать препаратами, подавляющими активность лимфоцитов-супрессоров; при аллергических заболеваниях использовать препараты, активирующие преимущественно Т-супрессоры; недостаточность фагоцитоза лечить препаратами, активирующими фагоцитарные функции нейтрофилов, моноцитов и макрофагов [38]. Подобные представления очень притягательны для педиатров, во всяком случае, к иммунологам постоянно обращаются родители часто болею-

ших детей, ориентированные педиатрами на поиск «конкретной причины ослабленности иммунитета и прицельной иммунокоррекции».

В попытках оценить реалистичность таких установок, а также вклад конкретных форм иммунной недостаточности в предрасположенность к «частым инфекциям», мы проанализировали опыт отделения иммунопатологии у детей по этой проблеме.

Итак, за период с 1981 г в отделение обратилось около 7000 детей с истинной или мнимой повышенной восприимчивостью к инфекциям и/или «иммунными нарушениями». В рамках данного анализа мы сознательно не определяли своих критериев «частой заболеваемости» или иммунной недостаточности, а пользовались определениями родителей или педиатров, поставивших вопрос о консультации иммунолога, чтобы лучше понять распространенные в обществе представления.

Учитывая значительные перемены, произошедшие как в обществе, так и в медицинских представлениях за четверть века, мы не ставили задачей провести сквозной статистический анализ, мы сосредоточились на анализе тенденций, соотнося их с точной статистикой последних лет.

В 2003 г на первичный прием направлено 1773 больных из городских поликлиник Москвы и Московской области. Из них 4,5% больных – с рецидивирующим фурункулезом, 21,8% – с жалобами на частые простудные заболевания верхних дыхательных путей, из которых у 5,2% наблюдались повторные острые отиты (гнойные и катаральные), у 10,4% преимущественно ринофарингиты и у 6,2% обострения тонзиллита. У большинства больных с повторными острыми или обструктивными бронхитами (3 и более раз в год), которые составили 24,8% всех обратившихся за год, была выявлена сенсibilизация к различным неинфекционным аллергенам, установлен аллергический ринит и/или бронхиальная астма. В отдельную немногочисленную группу 0,7% были отнесены дети с жалобами на затяжной субфебрилитет.

В 2004 г проконсультировано 2112 первичных пациентов. Из них 4% больных с рецидивирующей гнойной инфекцией кожи. 30% детей обратились с жалобами на частые простудные заболевания верхних дыхательных путей, из них 19,9% с хроническим фарингитом, 10,1% с хроническим тонзиллитом. 31,4% детей обратились с жалобами на повторные острые или обструктивные бронхиты, у 29,2% из них в последующем была выявлена сенсibilизация к различным неинфекционным аллергенам и установлен диагноз бронхиальной астмы. Поллиноз и бытовой аллергический ринит выявлены в 14,1% случаев. Диагноз первичного ИДС установлен в 2,7% случаев.

В 2005 г на первичный прием обратилось 2265 пациентов. Из них 4,3% с рецидивирующей гнойной инфекцией кожи. 26,8% детей были направлены на консультацию в связи с частыми простудными заболе-

ваниями верхних дыхательных путей, у 17,4% наблюдались преимущественно ринофарингиты, у 9,4% детей обострения хронического тонзиллита. Повторные обструктивные или острые бронхиты отмечались у 28,2% больных, из которых у 25,9% в последующем выявлена сенсibilизация к различным неинфекционным аллергенам и установлена бронхиальная астма. Поллиноз выявлен в 6,2%, бытовой аллергический ринит в 6,7% случаев. Первичное ИДС выявлено у 2,3% детей.

Таким образом, значительное число обращений было связано с жалобами на частые ОРЗ. При этом часть родителей считала частыми 4 эпизода ОРЗ в год, другие – 6–8 эпизодов, некоторые указывали на 10–12 и более эпизодов. Мы не разделяли детей по частоте эпизодов ОРЗ, обращая главным образом внимание на выделение осложненных случаев, которые старались обследовать особенно тщательно, а также на случаи, когда под маской «частых ОРЗ» у детей удавалось обнаружить аллергический ринит или бронхиальную астму. Доля таких случаев оказалась значительной и в разные годы колебалась от 20 до 40%. Дети с аллергическими заболеваниями дыхательных путей имели двойную предпосылку попасть в группу часто болеющих. Во-первых, они действительно более восприимчивы к острым респираторным вирусным инфекциям. Предполагают, что это связано с преобладанием Th2-иммунного ответа, для которого характерны более низкие уровни продукции интерферона- γ и ИЛ-2, снижение IgG-антительного ответа и усиленный синтез IgE. Во-вторых, существенная часть «эпизодов ОРЗ», регистрируемая у таких детей, таковыми не являются, а представляют собой обострение аллергического ринита и/или бронхиальной астмы.

Большинству детей оказалось возможным провести иммунологические исследования той или иной глубины, при этом часть исследований выполнялась вне Института иммунологии – дети приходили с готовыми анализами. Чаще всего все исследованные параметры иммунитета оказывались нормальными, однако у части детей выявлялось одно или несколько из нижеследующих отклонений:

- селективный дефицит IgA и/или IgG2;
- недостаток секреторного IgA;
- дисиммуноглобулинемия;
- снижение абсолютного количества В-лимфоцитов;
- незначительное (менее чем на 20%) снижение различных параметров иммунограммы – CD3, CD4, CD16;
- сниженный фагоцитоз;
- нарушение процессов интерферонообразования;
- сниженный синтез лизоцима;
- снижение функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов;
- повышение уровня общего IgE.

Кроме того, в некоторых исследованиях у часто болеющих детей были выявлены нарушения ферментных систем на уровне клетки (снижение активности миелопероксидазы и повышение активности щелочной фосфатазы) и мукоцилиарного клиренса.

Поскольку многие из вышеперечисленных исследований проведены в разные годы и у сравнительно небольшого числа пациентов, представить статистические данные невозможно.

Суммированные данные регистра указывают на то, что «частые ОРЗ», как особенность инфекционной заболеваемости у детей с первичными ИДС, отмечались не более, чем у 100 детей и почти исключительно с легкими селективными (селективная недостаточность IgA) или транзиторными (транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего возраста) формами иммунной недостаточности. Если сопоставить эту цифру с количеством детей (около 7000), обратившихся в наше отделение в период с 1981 г с частой заболеваемостью, но не имевших признаков первичного ИДС, то станет ясным, что обследование часто болеющих детей приводит к выявлению диагноза первичного ИДС крайне редко (100/7000, т. е. менее 1,5%).

Если у больных выявлялся первичный иммунодефицит (главным образом селективная недостаточность IgA) или аллергическая природа повышенной заболеваемости, то в дальнейшем они анализировались отдельно. Остальные, как правило, брались под динамическое наблюдение с последующим переобследовании. В результате обнаружилось, что подобные отклонения оказались весьма нестойкими: при повторном обследовании они, как правило, не воспроизводились, исчезали чаще всего без какого-либо лечения, либо сменялись «другими нарушениями». Если учесть, что иногда такие отклонения случайно выявлялись у редко болеющих детей, то посчитать их причинными факторами повышенной восприимчивости к инфекции (в форме частых ОРЗ) трудно в виду малой убедительности. Как минимум, подобные «нарушения» хорошо компенсируются другими звеньями иммунитета и признать их свидетельством иммунокомпрометированности ребенка можно лишь при наличии соответствующих клинических признаков (очевидного повышения восприимчивости к инфекциям). Как бы то ни было, положить подобные «нарушения» в основу подбора иммунокоррекции не представлялось возможным, иммунотерапия подбиралась эмпирически.

Особого внимания заслуживали дети, присланные на консультацию к иммунологу с уже выявленными «нарушениями иммунитета», но не имевшие клинико-лабораторного симптомокомплекса первичного иммунодефицита и других достоверных указаний на повышенную восприимчивость к инфекции. Чаще всего дети направлялись с незначительным снижением содержания в крови отдельных классов иммуногло-

булинов, «дисбалансом субпопуляций» лимфоцитов, недостатком интерферонообразования, дефицитом «Т-хелперов», избытком «Т-супрессоров» и т. д. для подбора иммунокоррекции. Внимательное изучение таких ситуаций, а при необходимости переобследование установило, что большинство таких «нарушений» являлись артефактами методического характера, либо обусловлены применением неадекватных (необоснованно зауженных) возрастных норм. Разумеется, мы не назначали этим детям никакую иммунотерапию.

Многолетние наблюдения часто болеющих детей позволили установить, что если речь идет о неосложненных инфекциях у детей раннего возраста, особенно в период адаптации к детскому коллективу, то такая ситуация неизменно имеет благоприятную эволюцию — спустя некоторое время (обычно через 2–3 года) дети перестают часто болеть. Такие состояния не являются проявлением иммунной недостаточности и не оказывают отрицательного воздействия на становление иммунитета у ребенка: напротив, после перенесенных неосложненных инфекций дети во многих случаях приобретают устойчивость к конкретному возбудителю (обычно — вирусу). Поэтому мы разделяем позицию В.К. Таточенко, что сама по себе частота ОРЗ до 8 раз в год не является патологией, а дефектов иммунной системы у таких детей нет [39].

Хотя мы считаем, что заболеваемость ОРЗ до 8 раз в год у детей раннего возраста может быть вариантом нормы, немалая часть детей даже в период адаптации к детскому коллективу болеет реже и, во всяком случае, легче (выздоровливают за 3–5 дней). Мы предлагаем рассматривать детей с повышенной частотой ОРЗ, повторными ЛОР-инфекциями, рецидивирующей пиодермией как иммунокомпрометированных, считая, что реального ИДС у них чаще всего нет, но может выявляться преходящая функциональная нестабильность иммунитета, повышающая их восприимчивость к инфекции.

Иммунологическое обследование в таких случаях мало информативно, так как воспроизводимых нарушений, как правило, не обнаруживается, а иммуномодулирующая терапия может проводиться по клиническим показаниям. Мы допускаем, что мобилизация иммунной сопротивляемости часто болеющих детей, даже если их заболеваемость обусловлена в значительной мере социально-гигиеническими или другими внеиммунными причинами, в некоторых случаях может дать положительный клинический эффект. Именно поэтому иммуномодулирующая терапия остается методом выбора лечения часто болеющих детей. За долгие годы существования отделения предпочтения в назначении иммуномодуляторов менялись. В таблице 5 представлены наиболее распространенные в педиатрической практике иммуномодуляторы.

Таблица 5. Иммуномодуляторы, разрешенные к медицинскому применению в педиатрии

Препарат	Происхождение	Клиническое применение
Препараты тимусного происхождения		
Тактивин	Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота	Заболевания с поражением Т-клеточной системы иммунитета, некоторые аутоиммунные процессы, лимфопролиферативные заболевания
Тималин	Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота	Заболевания с поражением Т-системы иммунитета
Тимоптин	Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота	Заболевания с поражением Т-системы иммунитета
Тимактид	Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота	Заболевания с поражением Т-системы иммунитета
Тимостимулин	Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота	Заболевания с поражением Т-системы иммунитета
Вилозен	Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота	Аллергические заболевания верхних дыхательных путей
Препараты костно-мозгового происхождения		
Миелопид	Пептиды, синтезируемые клетками костного мозга	Заболевания с поражением гуморального иммунитета
Препараты цитокинов		
Молграстим (Лейкомакс)	Колониестимулирующий фактор	Лейкопения
Реаферон	Рекомбинантный интерферон α	Вирусные инфекции, опухоли
Беталейкин	ИЛ-1	Опухоли
Ронколейкин	ИЛ-2	Опухоли, гнойные и септические процессы травмы

Продолжение таблицы 5

Препарат	Происхождение	Клиническое применение
Синтетические аналоги эндогенных веществ		
Тимоген	Глютамилтриптофан	Заболевания с поражением клеточного иммунитета
Ликопид	Глюкозаминилмурамил дипептид	Острые и хронические гнойно-воспалительные процессы, хронические заболевания легких, псориаз
Синтетические препараты		
Левамизол (декарис)	2,3,5,6-тетрагидро-6-фенил-имидазо[2,1-β]-тиазолгидрохлорид	Первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные процессы, опухоли
Диуцифон	Пара-пара-(2,4-диоксо-6-метил-пиримидинил-5-сульфо-но-аминодифенилсульфон	Заболевания с поражением Т-системы иммунитета
Кемантан	Адамантансодержащее соединение	Вторичные иммунодефициты, синдром хронической усталости
Полиоксидоний	Сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и 1,4-этиленпиперазиния бромида	Стимуляция фагоцитирующих и естественных киллерных клеток и антителообразования
Препараты микробного происхождения		
Пирогенал	Липополисахарид <i>Ps. aeruginosa</i>	Хронические инфекции, некоторые аллергические процессы, псориаз, дерматозы
Продигозан	Липополисахарид <i>Ps. prodigiosum</i>	Хронические инфекции, длительно незаживающие раны
Рибомунил	Рибосомы <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , пептидогликан <i>S. pneumoniae</i>	Хронические неспецифические заболевания дыхательных путей

Препарат	Происхождение	Клиническое применение
Бронхо-мунал	Лиофилизированные бактериальные лизаты 8 видов бактерий – наиболее частых возбудителей респираторных заболеваний (<i>Str. pneumoniae</i> , <i>Str. viridans</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>Staph. aureus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Kl. pneumoniae</i> , <i>Kl. ozaenae</i>)	Рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей: при хроническом бронхите, тонзиллите, фарингите, ларингите, рините, синусите, отите, а также в составе комплексной терапии в качестве иммуномодулирующей терапии при инфекционных заболеваниях дыхательных путей

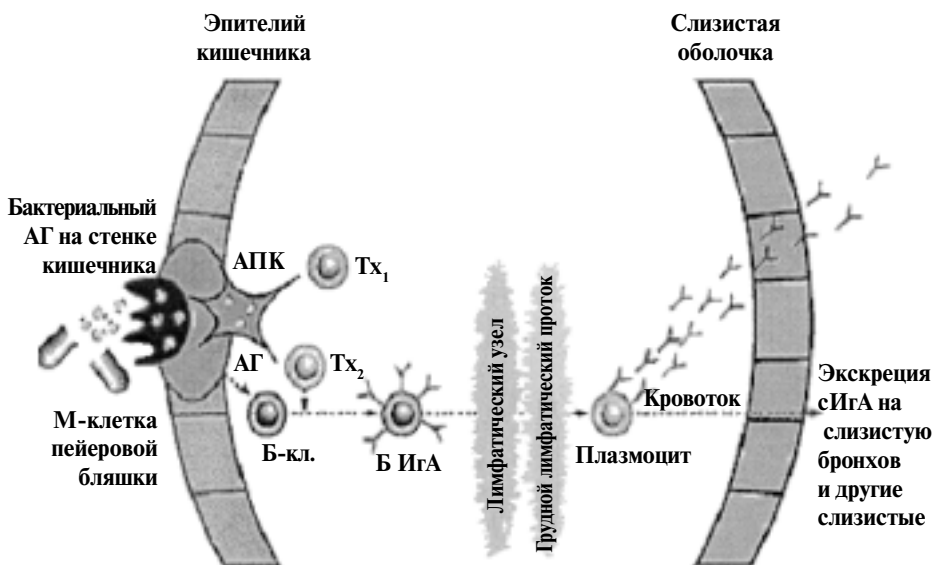
С переменным успехом мы лечили детей левамизолом (декарисом), диуцифоном, нуклеинатом натрия, тимическими факторами (тималином, Т-активином), костно-мозговыми факторами (миелопид), синтетическими препаратами (ликопид, полиоксидоний), иммуномодуляторами бактериальной природы (биостим, ИПС-19, рибомунил, бронхо-мунал) и др. Следует признать, что прицельный подбор иммунокорригирующих препаратов на основе клинико-иммунологического обследования часто болеющих детей на сегодня, как правило, не осуществим. В большинстве случаев иммунокорригирующая терапия назначается по клиническим показаниям, а выбор препарата осуществляется эмпирически. Предпочтение следует отдавать наиболее проверенным иммуномодуляторам с множественным механизмом действия. В качестве примера можем привести наш опыт применения синтетического препарата полиоксидоний и препаратов микробного происхождения, рибомунилы и бронхо-мунала.

Полиоксидоний является высокомолекулярным физиологически активным соединением с выраженной иммуномодулирующей активностью [40–42]. По данным Б.В. Пинегиной, полиоксидоний действует прежде всего на факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и НК-клетки, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях [43]. Под влиянием полиоксидония происходит усиление продукции ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α и интерферона- γ , т. е. цитокинов, продуцируемых клетками моноцитарно-макрофагальной системы. Следствием повышения продукции указанных цитокинов является усиление функциональной активности как клеточного, так и гуморального иммунитета в целом. Важно отметить, что полиоксидоний активизирует синтез указанных цитокинов только при их исходно низких или сред-

них уровнях. При исходно повышенных уровнях он или не оказывает влияния или несколько снижает продукцию цитокинов. Важным достоинством полиоксидония является доступность разнообразных фармакологических форм препарата, от инъекционных до оральных и ректальных. Последние (суппозитории по 3–6 мг) оказались особенно удобными в педиатрии.

Исследования последних лет показали, что в ротоглоточном сегменте у часто болеющих детей выявляются возбудители: *S. pneumoniae* (25–30%), *H. influenzae* (15–20%), *M. catarrhalis* (15–20%), *Str. pyogenes* (2–5%), представители грамотрицательной микрофлоры, различные вирусы [44]. Это послужило основанием для использования иммуномодуляторов, в состав которых входят лизаты указанных выше бактерий, в профилактике и общей схеме лечения часто болеющих детей.

Наиболее часто назначаемым в мире иммуномодулятором среди бактериальных лизатов является бронхо-мунал. Бронхо-мунал действует на иммунную систему организма через пейеровы бляшки в слизистой оболочке кишечника, стимулирует макрофаги, что приводит к увеличению специфического ответа Т- и В-лимфоцитов, повышению гуморального и клеточного иммунитета всего организма, т. е. является иммуностимулятором системного действия [45]. В результате увеличивается синтез секреторного Ig A, который затем фиксируется на слизистых оболоч-



Механизм действия бронхо-мунала

ках дыхательных путей и поддерживает их барьерную функцию, взаимодействуя со специфическими антигенами бактерий. Это усиливает иммунную защиту верхних и нижних дыхательных путей. Повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов сохраняется до 100–150 дней [46, 47]. Одновременно происходит увеличение концентрации ИЛ-2, γ -интерферона, а также снижение уровней ИЛ-4, фактора α некроза опухолей. По данным исследователей, эти сдвиги особенно выраженные у детей с бронхиальной астмой и дермато-респираторным синдромом, можно интерпретировать как переключение иммунного ответа Th2-типа на Th1-тип [48]. При включении бронхо-мунала в комплексную терапию дети с бронхиальной астмой не только реже болели ОРВИ, но и в меньшей степени оказываются подверженными приступам бронхообструкции [49].

Многочисленными исследованиями показано, что применение бронхо-мунала у часто и длительно болеющих детей ведет к урежению обострений респираторных инфекций, снижает вероятность бактериальных осложнений, а если они все-таки возникают, то протекают легче и в более короткий период. Также было отмечено достоверное увеличение уровня IgA и IgG. Так, по данным М.С. Богомильского и соавторов [50], у 92 больных детей с патологией ЛОР-органов, пролеченных бронхо-муналом П, уменьшалось число обострений в 4,8 раз, суммарная длительность обострений снизилась в 6,3 раза, длительность лечения антибиотиками – в 12 раз. Также было отмечено достоверное увеличение уровня IgA и IgG. Исследователи отметили достоверное повышение уровня интерферона α и γ после окончания курса лечения бронхо-муналом ($p < 0,05$).

Также большим успехом среди иммуномодуляторов бактериального происхождения у педиатров пользуется рибомунил, у которого были выявлены следующие иммунотерапевтические эффекты:

- активация иммунного ответа по Th1-типу;
- вакцинальный эффект: образование антител против бактерий, рибосомы которых входят в состав рибомунинала;
- стимуляция фагоцитоза, синтеза α -интерферона, ИЛ-1, ИЛ-6, естественных киллеров;
- усиление синтеза антител против *Str. pyogenes*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*.

В исследовании, выполненном в детском отделении Института иммунологии, 53 ребенка в возрасте от 5 до 13 лет с частыми и длительными ОРЗ, получившие курс рибомунинала, спустя 6 мес в 54,5% случаев стали достоверно меньше болеть. Переносимость рибомунинала была хорошей, кроме того, у детей, получавших рибомунил, отмечено достоверное увеличение числа фагоцитоза частиц латекса нейтрофилами периферической крови [51].

Выводы:

1. Иммунная недостаточность имеет косвенное отношение к проблеме длительно и часто болеющих детей. Не более чем у 1,5% обследованных часто болеющих детей удастся установить диагноз первичных ИДС, главным образом, легких парциальных или транзиторных форм (селективная недостаточность IgA, транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего возраста).

2. Главные признаки иммунной недостаточности – тяжелые, полиоточные бактериальные (реже грибковые, очень редко – вирусные инфекции) с хроническим течением и отсутствием тенденции к самоизлечению.

3. Частота ОРЗ до 8 раз в год, если они возникают в раннем возрасте в период адаптации к детскому коллективу и протекают, по большей части, неосложненно, является вариантом нормы. Такие состояния не являются проявлением иммунной недостаточности и не оказывают неблагоприятного воздействия на иммунитет ребенка.

4. У часто болеющих детей могут встречаться разнообразные иммунные нарушения, однако, как правило, они нестойки и хорошо компенсированы другими звеньями иммунитета.

5. Прицельный подбор иммунокорректирующих препаратов на основе клинико-иммунологического обследования часто болеющих детей на сегодня, как правило, малореалистичен. В большинстве случаев выбор препарата осуществляется эмпирически.

6. Мобилизация иммунной сопротивляемости часто болеющих детей, даже если их заболеваемость обусловлена в значительной мере социально-гигиеническими или другими внеиммунными причинами, в некоторых случаях может дать положительных клинический эффект. Именно поэтому иммуномодулирующая терапия остается методом выбора лечения часто болеющих детей.

7. Иммунологическое обследование часто болеющих детей следует проводить, главным образом, для исключения первичной иммунной недостаточности, при которой эмпирическая иммунотерапия может оказаться неэффективной, а «частые ОРЗ» могут оказаться маской более серьезных клинических проблем.

8. От 20 до 40% случаев частых «ринитов» и «бронхитов» у детей связаны с аллергией, т. е. диагноз «часто болеющий ребенок» у этих детей ошибочен – дети страдают аллергическим ринитом и/или бронхиальной астмой. Они нуждаются в аллергологическом обследовании и лечении.

9. При отсутствии очевидных клинических признаков повышенной восприимчивости к инфекциям, «лабораторно выявленные нарушения иммунитета», нередко являются артефактами или обусловлены применением неадекватных, необоснованно зауженных возрастных норм. Проводить иммунокоррекцию таким детям не следует, их нужно переобследовать в ходе динамического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Primary immunodeficiency diseases—report of a WHO scientific group. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, v. 99, suppl. 1, p.1-24.
2. Buckley R.H. Primary cellular immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, v. 109, p. 747-757.
3. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Регистр первичных иммунодефицитных состояний Института иммунологии МЗ РФ. *Физиол. и патол. имм. системы*, 2004, № 2, с. 11-19.
4. Buckley R.H. Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev*, 2004, v. 5, p. 225-233.
5. Takada H., Kanegane H., Nomura A. et al. Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood*, 2004, v. 103, p. 185-187.
6. Ярцев М.Н., Гомес Л.А. Бронхолегочные поражения при первичных иммунодефицитных состояниях. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*, 1999, № 2, с. 24-29.
7. Groeneweg M., Lankester A.C., Bredius R.G. From gene to disease; CD40 ligand deficiency as the cause of X-linked hyper-IgM-syndrome. *Ned. Tijdschr Geneesk*, 2003, v. 147, p. 1009-1011
8. Ярцев М.Н., Гомес Л.А., Самойленко Е.В., Кожевникова О.А. Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия. *Педиатрия*, 1991, № 4, с. 46-50.
9. Buckley R.H., Schiff R.I., Schiff S.E. et al. Human severe combined immunodeficiency (SCID): genetic, phenotypic and functional diversity in 108 infants. *J. Pediatr*, 1997, v. 130, p. 378-387.
10. Heyworth P.G., Cross A.R., Curnutte J.T. Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol*, 2003, v. 15, p. 578-584.
11. Гомес Л.А., Ярцев М.Н., Барсуков А.А., Присяжнюк В.Л. Хроническая гранулематозная болезнь: спектр клинико-лабораторных нарушений, тактика терапии. *Педиатрия*, 1991, № 8, с. 65-70.
12. Davis A.E. 3rd. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci*, 2003, v. 29, p. 195-203.
13. Bonilla F.A., Geha R.S. Primary immunodeficiency diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, v. 111, p. 571-581.
14. Imai K., Nonoyama S., Ochs H.D. WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) gene mutations and phenotype. *Curr Opin Allergy Clin. Immunol.*, 2003, v. 3, p. 427-436.
15. Park J.Y., Kob M., Prodeur A.P. et al. Early deficit of lymphocytes in Wiskott-Aldrich syndrome: possible role of WASP in human lymphocyte maturation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004, v. 136, p. 104-110.
16. Гомес Л.А., Ярцев М.Н., Каретников Ю.П., Хахалин Л.Н. Иммунологическая недостаточность при хроническом генерализованном кандидозе у детей. *Педиатрия*, 1988, № 11, с. 43-46.
17. Ярцев М.Н., Гомес Л.А., Порховатый С.Я., Хахалин Л.Н. Клинические проявления аллергии при первичных иммунодефицитных состояниях у детей. *Иммунология*, 1988, № 6, с. 70-72.
18. Conley M.E., Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J. Pediatr.*, 2002, v. 141, p. 566-571.
19. Abonia J.P., Castells M.C. Common variable immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc.*, 2002, v. 23, p. 53-57.
20. Pawliczak R. Common variable immunodeficiency—advances in diagnosis, pathogenesis and treatment. *Pol Merkuriusz Lek*, 2003, v. 14, p. 73-78.

21. Schroeder H.W. Jr, Schroeder H.W. 3rd, Sheikh S.M. The complex genetics of common variable immunodeficiency. *J. Investig Med.*, 2004, v. 52, p. 90-103.
22. Gulino A.V., Notarangelo L.D. Hyper IgM syndromes. *Curr Opin Rheu-matol*, 2003, v. 15, p. 422-429.
23. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.*, 2001, v. 21, p. 303-309.
24. Buckley R.H., Fischer A. Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*. Oxford: Oxford University Press, 1999, p. 459-475.
25. Perlman S., Becker-Catania S., Gatti R.A. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. *Semin. Pediatr. Neurol*, 2003, v. 10, p. 173-182.
26. Spacey S.D., Gatti R.A., Bebb G. The molecular basis and clinical management of ataxia telangiectasia. *Can J. Neurol Sci.*, 2000, v. 27, p. 184-191.
27. Rosen F.S., Wedgwood R.J.P, Eibl M., Fischer A., Aiuti F., Notarangelo L. et al. Primary immunodeficiency diseases: Report of a WHO scientific group. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997, v. 109, suppl. 1, p. 1-28.
28. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin. Exp. Immunol*, 2000, v. 122, p.143-149.
29. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin. Exp. Immunol.*, 1999, v. 118, p. 1-28.
30. Soderstrom M., Hovelius B., Prellner K. Respiratory tract infections in children with recurrent episodes as preschoolers. *Acta Paediatr Scand.*, 1991, Jun-Jul, v. 80 (6-7). p. 688-695.
31. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986.
32. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М., «Медицина», 1996.
33. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации (руководство для врачей). М., 2001.
34. Forssell G., Hakansson A., Mansson N.O. Risk factors for respiratory tract infections in children aged 2-5 years. *Scand. J. Prim. Health Care.*, 2001 Jun, v. 19 (2), p. 122-125.
35. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Причины и профилактика частых инфекций у детей раннего возраста. М., 1994.
36. Rylander R., Megevand Y. Environmental risk factors for respiratory infections. *Arch. Environ Health*, 2000, Sep-Oct., v. 55 (5), p. 300-303.
37. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Иммунокорректирующая терапия часто и длительно болеющих детей. М., 2001, с. 44.
38. Коровина Н.А. Часто и длительно болеющие дети: терминология, патофизиология, терапевтические подходы. Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике (пособие для педиатров). М., 2002, с. 7-16.
39. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика-2003. М., 2003, с.128.
40. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. *Клин. мед.*, 1996, № 8, с.7-12.
41. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Некрасов А.В. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения. *Аллергия, астма клин. иммунол.*, 1999, № 3, с. 3-6.

42. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. Аллергия, астма клин. иммунол., 2000, № 1, с. 9-16.
43. Пинегин Б.В. Полиоксидоний – новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. Аллергия, астма. клин. иммунол., 2000, № 1, с. 27-28.
44. Brook J. et al. *ann. Otol. Rhinol. Laringol.*, 2000, v. 22, p. 1.
45. Jara-Perez J.V., Verbek A. *Clin. Therapeutics*, 2000, v. 22, p. 748.
46. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Гарашенко Т.И. Механизм действия и эффективность бронхомунала в группе длительно и часто болеющих детей. Иммунология, 1999, № 6, с. 56-59.
47. Maul J. *Respiration*, 1994, No. 61 (Suppl. 1), p. 8-15.
48. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. М., 2004, с. 46.
49. Булгакова В.А. Влияние вирусных инфекций на развитие и течение атопических болезней у детей. Автореф. диссертации канд. мед. наук. М., 2002.
50. Богомильский М.Р., Гарашенко Т.И., Маркова Т.П. Сб. трудов «Актуальные проблемы пульмонологии» под ред. А.Г. Чучалина, М., 2000, с. 785-799.
51. Хорошилова Н.В., Снегова Н.Ф., Ильина Н.И., Хаитов Р.М. Опыт применения рибомунала. Иммунология, 2001, № 4, с. 37-41.

Т.Б. Сенцова, В.А. Ревякина

СОВРЕМЕННЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА (ПРОБЛЕМА ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ)

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Основным показанием для применения иммуномодуляторов, особенно у детей, являются иммунодефицитные состояния (ИДС). ИДС – это снижение функциональной активности основных компонентов системы иммунитета, ведущее к нарушению защиты организма от инфекционных возбудителей и проявляющееся в повышенной инфекционной заболеваемости. Принято различать первичные и вторичные ИДС [1].

Первичные ИДС – врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких ее компонентов, а именно клеточного, гуморального, фагоцитоза, компонента и т. д. В настоящее время идентифицированы многие десятки врожденных дефектов системы иммунитета. Первичные ИДС являются довольно редкими заболеваниями, частота их встречаемости соответствует 1 случаю на 23000–100000 человек. Исключением является селективный иммунодефицит IgA, встречающийся с частотой 1 на 500–700 человек.

Глубина и постоянство иммунных дефектов, свойственных пациентам с первичными ИДС, позволяют наглядно оценить клинические последствия выпадения тех или иных звеньев иммунитета. Длительные, как правило пожизненно сохраняющиеся дефекты иммунитета, стимулируют компенсаторные механизмы, позволяющие существовать пациентам с генетической патологией иммунитета. Как правило, дети с подозрением на первичные ИДС обследуются и лечатся в специализированных лечебных учреждениях. Лечение осуществляется пожизненным применением иммунозаместительной терапии в комбинации с антибиотиками или без них.

Вторичные ИДС – нарушения системы иммунитета, которые развиваются у детей в позднем постнатальном периоде и не являются результатом какого-либо генетического дефекта. Принято выделять три формы вторичных ИДС: приобретенную, индуцированную и спонтанную. Наиболее ярким примером приобретенной формы является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Индуцированные вторичные ИДС – состояния, когда имеется конкретная причина, вызвавшая их появление: рентгеновское облучение, действие кортикостерои-

дов, цитостатиков, травм, хирургических вмешательств, а также нарушения иммунитета, которые развиваются вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заболевания печени и почек, злокачественные новообразования и пр.). Индуцированные формы вторичных ИДС, как правило, являются транзиторными, и при устранении вызвавшей их причины во многих случаях происходит полное восстановление функции системного иммунитета. В отличие от индуцированной, спонтанная форма вторичных ИДС характеризуется отсутствием видимой причины, вызвавшей нарушения иммунологической реактивности. Клинически эта форма проявляется в виде хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов бронхолегочного аппарата, урогенитальной системы, желудочно-кишечного тракта, глаз, кожи, мягких тканей, вызванных условно-патогенными микроорганизмами и различными вирусами. По распространенности спонтанная форма является доминирующей среди других форм вторичных ИДС [2].

Оценка системы иммунитета при таких процессах нередко бывает затруднительной. Во-первых, трудно выяснить, что является причиной, а что – следствием: то ли нарушения системы иммунитета обусловили возникновение заболевания, то ли возникшее заболевание привело к обнаруженным изменениям иммунологических показателей. Во-вторых, далеко не всегда удается получить адекватный данному патологическому состоянию материал для исследования [1, 3]. Несмотря на очевидные достижения иммунологии, методические возможности иногда оказываются весьма ограниченными, и набор стереотипных методов исследования, используемых в клинической иммунологии, далеко не всегда может удовлетворить потребности клинической медицины. Вышеизложенное служит дополнительным обоснованием того положения, что **вторичные ИДС является прежде всего клиническим понятием и проявляется хроническими рецидивирующими, вялотекущими и трудно поддающимися обычному лечению инфекционно-воспалительными процессами, порой выявляемыми у детей без обнаружения существенных изменений иммунологических показателей, определяемых лабораторными методами обследования.**

Применительно к педиатрии следует различать наличие вторичного ИДС и изменений в системе иммунитета, классифицируемых как «поздно стартующий ребенок» [4]. Исследования показали, что иммунная система у детей подвержена онтогенетической последовательности «созревания» различных иммунных факторов. В основном становление системы иммунитета завершается к 12–14 годам, и к этому возрасту количественные и функциональные характеристики иммунитета соответствуют показателям взрослых лиц. Поэтому детей со сниженными уровнями клеточного, гуморального и других составляющих иммунитета без

клинических проявлений вторичной иммунной недостаточности следует наблюдать и проводить динамическое мониторирующее иммунного статуса.

Принципиально важным следует считать разработку и поиск критериев назначения иммуностимулирующих средств у детей. До настоящего времени в этом вопросе нет единого мнения. Современная стратегия использования иммуностимулирующих препаратов без оценки иммунного статуса предусматривает их применение исключительно в профилактических целях:

- при эпидемиологически неблагоприятной ситуации какого-либо инфекционного заболевания;
- перед проведением хирургического вмешательства;
- у детей, больных СПИД и ВИЧ-инфицированных;
- при тяжелых онкологических заболеваниях.

У новорожденных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями рекомендуется применение иммунозаместительной терапии в комплексной реабилитации, включающей антибиотики и другие препараты [5].

Обязательное назначение иммуномодулирующей терапии следует проводить при длительно протекающих и часто рецидивирующих инфекционных процессах с выявленными иммунными нарушениями. В педиатрии это группа часто и длительно болеющих детей (ЧБД). Необходимо помнить, что понятие «ЧБД» представляет собою диспансерную группу, а не диагноз и не нозологическую форму. В настоящее время разработаны критерии включения детей в группу ЧБД (табл. 1).

У ЧБД необходимо исключать такие заболевания как первичные ИДС недостаточность, целиарная недостаточность, пороки развития легких и бронхов, рецидивирующий бронхит, бронхоэктатическая болезнь, гельминтозы, сахарный диабет, муковисцидоз, респираторная аллергия, ЛОР-патология, пороки сердца.

Таблица 1. Критерии включения детей в группу ЧБД
(В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, 1989 г)

Возраст	Частота ОРВИ в год
• Дети до 1 года	• □□□□ 4 и более
• Дети до 3 лет	• 6 и более
• Дети 4–5 лет	• 5 и более
• Дети старше 5 лет	• 4 и более

Постановка достоверного клинического диагноза является основным условием проведения рациональной иммуномодулирующей терапии. Поэтому для ЧБД необходимо различать как эндогенные и экзогенные факторы, приводящие к частой заболеваемости, так и выявленную нозологическую форму болезни. Кроме того, использование иммуномодулирующей терапии у ЧБД в большинстве случаев должно проводиться в комплексе с антибиотиками, противовирусными и противогрибковыми препаратами.

Особенностью проведения иммуномодулирующей терапии у детей следует считать цикличность (многоступенчатость) проведения ее курсов, а также сочетание с немедикаментозными методами иммунореабилитации (курортными и физиотерапевтическими). Количество циклов определяется выраженностью клинических проявлений и степенью иммунных нарушений и может колебаться от 2–3 до 5–6 и более. Длительность комплексной амбулаторно-санаторной помощи составляет не менее трех лет.

В педиатрии проведение иммуномодулирующей терапии основано на осуществлении принципов этапности, непрерывности и приемственности ведения больного. Предусматривается последовательное и непрерывное введение иммуностропного средства на всех этапах комплексного лечения больного ребенка (стационар – амбулаторная помощь – санаторий) до полного восстановления показателей и функций всех звеньев иммунитета.

Иммуномодулирующая терапия у детей должна основываться на индивидуальном подборе и последовательности ее использования. Оптимальным считается применение методов и препаратов, обладающих одной направленностью, но имеющих различные механизмы действия.

Иммуномодуляторы принято различать по их происхождению. Предложенная классификация (табл. 2) составлена согласно принципу изложенного в работах Р.М. Хаитова [5].

К препаратам микробного происхождения, оказывающим влияние на иммунитет, относятся также пробиотики, которые представлены в табл. 3.

Распространение в педиатрии нашли иммуномодуляторы микробного и растительного происхождения, интерфероны и их индукторы, а также иммуноглобулины для внутривенного введения [6–11].

Выявление в ротоглоточном сегменте у ЧБД, *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Str. pyogenes*, представителей грамотрицательной микрофлоры, послужило основанием для использования бактериальных лизатов [6, 7, 12]. С целью использования этой группы препаратов является увеличение продукции соответствующих антител, а также стимуляция неспецифических факторов защиты (секреторных IgA, цитокинов, NK-клеток, клеток макрофагально-фагоцитарной системы и др.) [10]. Пирогенал и продигозан сменили

Таблица 2. Классификация иммуномодулирующих препаратов

Наименование препарата
1. ПРЕПАРАТЫ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
Бронхо-мунал
Имудон
Бронхо-ваксом
ИРС-19
Рибомунил
Нуклеинат натрия
Продигиозан
Рузам
2. ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
Имунал
Иммуновит
Иммунорм
Эхинабе
Иммунап
Эхинацеи ликвидум
3. ПЕПТИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
Бестим
Тималин
Имунофан
Тимоген
Миелопид
Тимоптин
Тактивин
Тимостимулин
Тимактид
Гроприносин

Продолжение таблицы 2

Наименование препарата
4. ЦИТОКИНЫ И ПРЕПАРАТЫ НА ИХ ОСНОВЕ
4.1. Препараты на основе интерферонов
Бетаферон (интерферон β -1b)
Лейкинферон интерферон и др. цитокины, синтезируемые лейкоцитами крови здоровых доноров
Интрона (интерферон α -2b)
Реаферон (интерферон α -2)
Ребиф (интерферон α -2b)
Гриппферон (интерферон α -2)
Роферон (интерферон α -2)
Виферон – свечи (интерферон α -2b)
Авонекс (интерферон β -1a)
Кипферон – свечи (интерферон α -2)
Интерферон лейкоцититарный человеческий сухой
4.2. Индукторы интерферонов
Арбидол
Амиксин
Циклоферон
Неовир
Анаферон
4.3. Препараты на основе интерлейкинов
Аффинолейкин
Ронколейкин
Беталейкин
4.4. Препараты на основе фактора некроза опухолей (ФНО)
Ридостин
Хебертранс

Окончание таблицы 2

Наименование препарата
5. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
Гепон
Галавит
Капаксон-Тева
Глутоксим
Ликопид
Декарис
Изопринозин
6. ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СРЕДСТВ
6.1. Препараты иммуноглобулинов человека (нормальные IgG)
Иммуноглобулин (Имбио)
Октагам
Иммуноглобулин (Биохеми)
Сандоглобин
Биавен
Эндобулин
Гаимун
Вигам-ликвид
Интраглобин
6.2. Иммуноглобулины, обогащенные антителами класса IgM
Пентаглобин
6.3. Специфические (гипериммунные) иммуноглобулины
Цитотект
Гепатект
Иммуноглобулины стафилококковые человека для внутривенного введения
7. ДРУГИЕ
Альфетин
Реколин
Вобензин
Эстифан
Изофон

такие препараты, как бронхо-мунал, рибомунил, ИРС-19 и имудон, различающиеся по составу и механизмам действия.

Принято различать бактериальные лизаты системного (бронхо-мунал, рибомунил) и местного (ИРС-19, имудон) действия [7, 10].

Таблица 3. Препараты-пробиотики

Группа препаратов	Монокомпонентные	Поликомпонентные	Комбинированные, сорбированные или микробные метаболиты
Бифидосодержащие	Бифидумбактерин в порошке (<i>B. bifidum</i>) Бифидумбактерин сухой (<i>B. bifidum</i>)	Бификол сухой (<i>B. bifidum</i> , <i>E. coli</i> М-17) Линекс (<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecium</i>) Бифиформ (<i>B. longum</i> , <i>E. faecium</i>)	Бифилиз сухой (<i>B. bifidum</i> , лизоцим) Бифидумбактерин форте, Пробифор (<i>B. bifidum</i> , адсорбированные на активированном угле в дозах $5,0 \times 10^7$ и $5,0 \times 10^8$ м. к. соответственно)
Лактосодержащие	Лактобактерин сухой (<i>L. platinum</i> 8РА-3) Биобактон сухой (<i>L. acidophilus</i> 12) Гастрофарм (<i>L. bulgaricus</i> LB-51)	Ацилакт сухой (<i>L. acidophilus</i> 3 разных штамма)	Кипацид (штаммы <i>L. acidophilus</i> , входящие в состав препарата ацилак и лизоцим). Аципол (<i>L. acidophilus</i> и полисахарид кефирных грибов)
Колисодержащие	Колибактерин сухой (<i>E. coli</i> М-17)	Бификол сухой (<i>B. bifidum</i> , <i>E. coli</i> М-17)	Биофлор (<i>E. coli</i> М-17, выращенная на среде с экстрактами из сои, овощей и прополиса)
Из других видов бактерий	Споробактерин (<i>B. subtilis</i>) Бактиспорин (<i>B. subtilis</i>) Бактисубтил (<i>B. sereus</i>) Энтерол (<i>Saccharomyces boulardii</i>)	Биоспорин (<i>B. subtilis</i> и <i>B. licheniformis</i>)	Хилак форте содержит концентрат продуктов метаболизма <i>L. acidophilus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Str. faecalis</i> , молочную, фосфорную и лимонную кислоты

Многочисленными исследованиями показано, что применение ИРС-19 и имудона у детей с рецидивирующими риносинуситами, трахеобронхитами, аденоидитами позволяет нормализовать систему мукозального иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей, носа, околоносовых пазух и глотки и повысить устойчивость к вирусным и другим инфекциям, снижая вероятность развития бактериаль-

ных осложнений [13]. Среди отоларингологов сформировалось мнение, что упомянутые местные иммуномодуляторы являются эффективными препаратами в профилактике частых ОРВИ [7]. Вместе с тем данные экспериментальных работ свидетельствуют о том, что в ряде случаев недостаточное воздействие местных иммуномодуляторов может быть связано с недостаточной продолжительностью контакта препаратов со слизистыми и, соответственно, с незначительным захватом содержащихся в препарате антигенных субстанций. Следует напомнить, что ротоглоточный сегмент является частью пищеварительного тракта, поэтому здесь не функционирует реснитчатый эпителий, слюна постоянно омывает эту область, мешая постоянному контакту препарата с клетками. Точные данные о продолжительности воздействия местных бактериальных лизатов отсутствуют [14].

Поэтому в педиатрической практике наибольшее распространение получили бактериальные лизаты системного действия [10, 14]. Многочисленными исследованиями показано, что применение бронхо-мунала у часто болеющих детей ведет к урежению ОРВИ, снижает вероятность бактериальных осложнений. Так, у больных, пролеченных бронхо-муналом, снижалось число обострений в 4,8 раз, суммарная длительность обострений уменьшалась в 6,3 раза, длительность лечения антибиотиками — в 12 раз [15]. Хороший эффект бронхо-мунала получен и у взрослых. Получены фармако-экономические данные, что бронхо-мунал сокращает сроки лечения инфекций дыхательных путей, в среднем, на 3,8 дня, и экономит до 15 евро на одного больного в период госпитализации [16].

Иммунологические исследования показали, что противoinфекционный эффект бронхо-мунала достигается помимо увеличения уровня соответствующих антител и нарастанием уровня IgA как в сыворотке крови, так и в секрете дыхательных путей. Характерно, что при синдроме дефицита IgA его содержание под влиянием этого препарата не нарастает. Одновременно происходит увеличение концентрации интерлейкина (ИЛ)-2, интерферона- γ , а также снижение уровней ИЛ-4, фактора некроза опухолей (ФНО)- α . Эти сдвиги, особенно выраженные у детей с бронхиальной астмой и дермато-респираторным синдромом можно интерпретировать как переключение иммунного ответа Th2 типа на Th1 тип [17]. Как показали клинические наблюдения, дети с аллергией при включении бронхо-мунала в комплексную терапию, не только начинали реже болеть ОРВИ, но и в меньшей степени были подвержены приступам бронхообструкции [6, 18].

С учетом однонаправленности действия местных и системных бактериальных лизатов естественно ставить вопрос о возможности их совместного применения. Такой опыт есть [4], однако, в связи с неодноз-

начностью полученных результатов, исследования в этом направлении следует расширить.

В настоящее время сложилась ситуация, свидетельствующая о неоправданно широком использовании антибиотиков у часто болеющих детей, что приводит к дисбиотическим реакциям ротоглоточного сегмента, а в некоторых случаях к исчезновению отсутствию облигатной микрофлоры [19]. В свете этих данных уместно высказать гипотезу о том, что бактериальные лизаты и, в частности бронхо-мунал, у современных детей возмещают недостаток стимуляции, связанной с бактериальной инфекцией, и оказывают положительное воздействие на иммунную систему. Основные иммуномодуляторы микробного происхождения представлены в табл. 4.

Основоположниками отечественной педиатрии обосновано положение о том, что дети раннего возраста не могут не болеть ОРВИ, однако, эти заболевания должны возникать не часто и протекать легко. Высокая восприимчивость к возбудителям ОРВИ обусловлена, прежде всего, незрелостью системы иммунитета и отсутствием иммунологической памяти предыдущих контактов с вирусами [20]. С возрастом появляются антитела все к большему числу вирусов, что обуславливает снижение заболеваемости [13]. Посещение детских учреждений нередко сопровождается частыми ОРВИ ребенка из-за высокой контагиозности вирусных возбудителей. Кроме того, нестойкость иммунитета к таким возбудителям, как РС-, парагриппозные, адено-, рино- и другим вирусам, а также разнообразие их серотипов и изменчивость определяют высокую восприимчивость детей к ОРВИ [21].

Максимально оправданным у часто болеющих ОРВИ детей следует считать использование иммуномодуляторов растительного происхождения, основой которых является сок травы Echinacea. Широкое применение иммунала, как препарата Echinacea, в педиатрии базируется на данных экспериментальных работ, в которых доказана способность препарата стимулировать процессы фагоцитоза, антигензависимую пролиферацию Т-лимфоцитов, увеличивать синтез ФНО- α , пропердина, интерферонов- α , - β и т. д. [22]. Доказано противомикробное действие иммунала в отношении ряда возбудителей (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudo-monas aeruginosa*, *Staphilococcus aureus*) и различных вирусов (герпес, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барр и др.) [23]. С учетом адаптотенной направленности действия препаратов на основе Echinacea в отношении факторов иммунной системы, иммунал используется в большей степени как профилактическое средство, особенно у детей раннего возраста, только начинающих посещать детские учреждения.

Доказанной эффективностью иммунала является сокращение сроков течения респираторно-вирусных заболеваний, уменьшение инток-

Таблица 4. Основные иммуномодуляторы микробного происхождения, разрешенные к применению в России

Препарат	Происхождение	Клинические показания
Бронхо-мунал	Лизат бактерий <i>Str. pneumonia</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Kl. ozaenae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Str. viridans</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>M. catarrhalis</i> .	Лечение и профилактика рецидивирующих инфекций дыхательных путей
Имудон	Лизат бактерий <i>L. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. fermentatum</i> , <i>St. aureus</i> , <i>Kl. pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Candida albicans</i>	Гингивит, парадонтит, альвеолярная пиорея, перикоронит, пародонтальные абсцессы, глоссит, стоматит, кандидоз полости рта
ИРС 19	Лизат <i>Str. pneumoniae</i> , <i>St. aureus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Kl. pneumoniae</i> , <i>M. catalis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>E. faecalis</i> .	Терапия и профилактика рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей
Нуклеинат натрия	Натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемая из дрожжей.	Хронические вирусные и бактериальные инфекции, лейкопении
Пирогенал	Липополисахарид <i>Ps. aeruginosa</i>	Хронические инфекции, некоторые аллергические процессы, псориаз, дерматозы
Продигиозан	Липополисахарид <i>Ps. prodigiosum</i>	Хронические инфекции, длительно незаживающие раны
Рибомунил	Рибосомы <i>Kl. pneumoniae</i> , <i>Str. pneumoniae</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , пептидогликан <i>Kl. pneumoniae</i>	Хронические неспецифические заболевания дыхательных путей
Рузам	Продукт жизнедеятельности термофильного стафилококка	Хронические неспецифические заболевания легких, бронхиальная астма

сиации и лихорадки [11]. Кроме того, иммуномодулирующая терапия с использованием препаратов Echinacea позволяет снизить частоту бактериальных осложнений ОРВИ [24]. Это влияние особенно ярко проявляется у детей с аллергией и бронхиальной астмой, как известно, склонным к частым ОРВИ. Снижение частоты ОРВИ было зафиксировано при применении иммунала у детей с заболеваниями кожи (экзема, псориаз), инфекциями мочевыводящей системы, аутоиммунными и другими заболеваниями [11]. Очевидно, этот результат основан на способности растительных иммуномодуляторов вызывать неспецифический ответ по отношению к различным респираторным вирусам. Скорее всего, имеет значение увеличение как синтеза интерферонов, обеспечивающих противовирусный иммунитет, так и интенсификация фагоцитарных реакций.

Известно, что ведущая роль в противовирусной защите организма принадлежит системе интерферона, которая способна подавлять репликацию множества РНК и ДНК-содержащих вирусов вследствие ингибирования процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц. Интерфероны оказывают действие на все клетки иммунной системы, формируют защитный барьер, стимулируют клеточную резистентность [8]. На первых этапах иммунного ответа интерферон- α и ФНО активируют НК-клетки, которые стимулируют продукцию интерферона- γ задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами.

Интерфероны и индукторы интерферона представлены широким классом лекарственных средств, активно используемых в профилактике и терапии острых респираторных инфекций. К ним относятся лейкоцитарный интерферон из донорской крови человека, виферон, гриппферон, арбидол, амиксин, циклоферон. Сильными индукторами интерферона являются нуклеиновые кислоты и их различные производные. Среди препаратов с противовирусным действием выделяют также анаферон и афлубин.

Гриппферон (рекомбинантный интерферон α -2) – выпускается в виде капель в нос и мази интерген. Препараты применяют в первые дни заболевания у детей с гриппом и другими острыми респираторными инфекциями. Гриппферон вводится интраназально по 2 капли, а интерген наносится на слизистую оболочку носа 3–4 раза, а также на миндалины 2 раза в день с длительностью курсового лечения 5–7 дней. По данным Е.В. Образцовой и соавторов [25], применение данных препаратов у детей раннего возраста достоверно сокращало продолжительность лихорадочного периода, интоксикацию и катаральные симптомы. Использование обоих препаратов сопровождалось у большинства детей восстановлением содержания секреторного IgA в носовых секретах и повышением содержания индуцированных интерферонов α и γ в сыво-

ротке крови. Отмечены более быстрая элиминация возбудителя из носовых ходов обследованных детей и достоверное снижение частоты возникновения внутрибольничных инфекций. Авторы показали несколько меньшую эффективность в случаях аденовирусной инфекции при использовании этих препаратов [25].

Арбидол — этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилметиринодол-3 карбоновой кислоты гидрохлорида. Арбидол терапевтически эффективен у детей болеющих гриппом и другими острыми респираторными вирусными заболеваниями. Это позволяет использовать данный препарат в амбулаторных условиях без лабораторной верификации диагноза. Препарат применяется на ранних сроках заболевания — не позже, чем в первые 3 дня от начала болезни. При чем, эффективность терапии во многом определяет возможность приема препарата в первые 6 ч заболевания. Арбидол назначают детям в возрасте от 2 до 6 лет в дозе 15 мг/кг массы тела в 3 приема, продолжительностью 3—4 дня. Пациентам старше 6 лет по 50 мг (1 таблетка) 3 раза в день, в течение 3—4 дней.

Амиксин — 2,7-Бис (этиламоно)этоксифлуорена-9-дигидрохлорид. Изучение профилактической эффективности амиксина в отношении острой респираторной вирусной инфекции в период сезонного подъема заболеваемости показало снижение заболеваемости среди медицинских работников в 1,5 раза. Получены данные по благоприятному влиянию амиксина на течение ОРВИ у детей, страдающих аллергическими заболеваниями, в частности бронхиальной астмы [6].

Циклоферон активная вещество — акридонуксусная кислота в виде метилглюкаминовой соли. Обладает противовирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным действием. Выпускается в таблетках и растворе для парентерального применения. Используется в первые дни заболевания гриппом и ОРВИ.

Анаферон — принадлежит к новому классу лекарственных препаратов, созданных на основе сверхмалых доз антител. Действующим веществом анаферона являются антитела к интерферону- γ человека в сверхмалых дозах. Препарат используется у детей с 6-месячного возраста для профилактики и лечения гриппа, а также других ОРВИ по 1 таблетке 1 раз в день в течение 30—90 дней. Результаты проведенных исследований показали профилактическую эффективность препарата у детей в период эпидемического подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями, а также восстановление нарушенного микробиоценоза ротоглотки, благоприятное влияние на показатели гуморального и клеточного иммунитета [8].

Виферон — человеческий рекомбинантный интерферон α -2b. Выпускается в дозах 150 тыс. МЕ, 500 тыс. МЕ, 1 млн. МЕ в виде мази для

наружного применения и суппозитория для ректального использования. Препарат показан для профилактики и лечения острых респираторных инфекций. Доза подбирается по возрасту.

Афлубин – комплексный гомеопатический препарат, оказывающий противовоспалительное, иммуномодулирующее, жаропонижающее действие. По данным Т.И. Гарашенко и соавторов [26], афлубин показал высокую эффективность при плановой профилактике по защите детей и учащихся общеобразовательных школ от гриппа и ОРВИ. Заболеваемость, по сравнению с группой детей, не получавших профилактических препаратов, уменьшилась в 3,46 раз. Показана его выраженная противовирусная активность в исследованиях *in vitro*. Антивирусная активность афлубина была сопоставима с известными противовирусными препаратами и индукторами интерферона химического происхождения [26].

Клинические исследования показали, что использование этих иммуномодуляторов эффективно также в остром периоде ОРВИ, но не позже, чем первые 24 ч заболевания (до момента попадания вируса в клетку). При этом уменьшается выраженность клинических проявлений и более быстрое обратное развитие заболевания. У детей с аллергией имело место переключение иммунного ответа на Th1 ответ [6].

Таким образом, проблема эффективного использования иммуномодулирующей терапии в педиатрии остается крайне актуальной. Основные совместные усилия клинических иммунологов и детских врачей должны быть направлены на снижение неоправданных назначений иммуностропных средств, так как последствия этих назначений по тяжести осложнений и побочных эффектов могут превосходить тяжесть самого заболевания. Заслуживает внимания накопленный большой опыт использования бактериальных лизатов, препаратов, восполняющих недостаток физиологической иммуностимуляции. Перспективно применение растительных адаптогенов, а также препаратов интерферона и его индукторов как с профилактической, так и с лечебной целями. Борьба с инфекционно-воспалительными заболеваниями новорожденных детей в настоящее время невозможна без включения иммуноглобулинов для внутривенного введения в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий. Думается, у иммуномодулирующей терапии в педиатрии большое будущее, в основном, за счет повышения специфичности и точечной адресной направленности ее воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М., «Медицина», 592 с.
2. Schaad V. et al. International Symposium on Respiratory Infections in Pediatric Recent Finding and Prospects, Geneva, 2001.
3. Boquete M., Carballada F., Exoto N. et al. Preventive immunotherapy. J. Allergologia et immunopathologia. 2000, v. 28 (3), p. 89-93.
4. Чешик С.Г. Вартамян Р.В. Оценка терапевтической эффективности у детей младшего возраста с ОРВИ, протекающими с обструктивным ларингитом или обструктивным бронхитом. Детские инфекции, 2005, № 2, с. 34-38.
5. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы. Иммунология, 2000, № 5, с. 4-7.
6. Булгакова В.А. Влияние вирусных инфекций на развитие и течение атопических болезней у детей. Автореф. диссертации канд. мед. наук. М., 2002, 25 с.
7. Гарашенко Т.И., Ильенко Л.И., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Роль топических бактериальных иммунокорректоров в контроле за патогенами верхних дыхательных путей у часто и длительно болеющих детей. Вопр. совр. педиатрии, 2003, № 5, с. 34.
8. Куприна Н.П., Кокорева С.П., Семенченко Л.В. и соавт. Клинико-лабораторная эффективность препарата «Анаферон детский» в комплексном лечении часто болеющих детей. Детские инфекции, 2005, № 3, с. 54-57.
9. Arunachalam K., Gills H.S., Chandra R.K. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of Bifidobacterium lactis (HNO19). Eur. J. Clin. Nutr., 2000, v. 54, p. 263-267.
10. Bene M.C., Kahn L., Perruchet A.M. et al. Bacterial lysates and ribosomes as inducers of specific immune responses: a comparative study. Scand. J. Immunol., 1996, v. 38, p. 496-498.
11. Lindenmuth G.F., Lindenmuth L.B. The Efficacy of Echinacea Compound Herbal Tea Preparation on the Severity and Duration of Upper Respiratory and Flu Symptoms: a randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. J. of Alternative and Complementary Medicine., 2000, v. 6 (4), p. 327-334.
12. Brook J., Gooch W.M., Jenkins S.G. et al. Pharyngitis: a surgery of the microbiologic aetiology. Ann. Otol. Rinol. Laringol., 2000, v. 109, p. 1-20.
13. Jara-Perez I.V., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infection in children using a bacterial immunostimulant: a double masked placebo-controlled clinical trial. Clinical Therapeutics, 2000, v. 22 p. 748-759.
14. Ridophi H. La revue du Praticien Medecine Generaie. Farmacist. 2004, Tome 18, № 644, p. 319-321.
15. Gutierrez – Tarago M.D., Berber A. Safety and efficacy of two courses of Broncho-Vaxom in the prevention of respiratory tract infection in children during 12 months. Chest., 2001, v. 119, p. 1742-1748.
16. Белоусов Ю.Б. Клинико-экономическая оценка средств, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ. Качественная клиническая практика. Спец. выпуск, 2002, с. 15.
17. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. М., 2004, с. 46.
18. Marticardi P.M., Bjorksten B., Bonnini S. et al. Microbial products in allergy prevention and therapy. Allergy, 2003, v. 58, p. 461-471.
19. Sepp E., Julge K. et al. Sinus and allergy health partnership, antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngology – Head and Neck Surgery, 2000, v.123, p. 1-32.

20. Железникова Г.Ф., Иванова В.В. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекции у детей и подходы к иммунокоррекции. *Детские инфекции*, 2003, № 3, с. 58-61.
21. Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И., Короткова Т.Н. Острые респираторные вирусные инфекции и их профилактика у детей с atopическими болезнями. *Вопр. совр. педиатрии*, 2003, № 3, с. 8-17.
22. Kim L.S., Waters R.F., Burkholder P.M. Immunological activity of Larch Acabinogalactan and Echinacea: a preliminary Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial. *J. Alternative Medicine Review*, 2002, v. 2, p. 138-148.
23. Grimm W., Muller H.H. A randomized controlled trial of the effect of extract of *Echinacea purpurea* in the incidence and severity of colds and respiratory infection. *Am. J. Med.*, 1999, v. 106, p. 138-143.
24. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *ESCOP Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs*. Exeter. ESCOP, 2000.
25. Образцова Е.В., Оксидак Л.В., Афанасьева О.И. и соавт. Препараты рекомбинантного интерферона α -2 в лечении острых респираторных инфекций у детей. *Детские инфекции*, 2005, № 2, с. 46-50.
26. Гарашенко Т.И., Мезенцева М.В., Ильенко Л.И., Гарашенко М.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения Афлубина в профилактике и лечении вирусных заболеваний респираторного тракта у детей. *Детские инфекции*, 2005, № 3, с. 49-53.

И.К. Волков

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Термин «часто болеющие дети» используется для описания детей, часто болеющих **острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ)**. В настоящее время к этой категории относят детей, переносящих ОРЗ в возрасте до 1 года более 4 раз в году, в возрасте от 1 года до 5 лет — 5–6 и в более старшем возрасте — более 4 заболеваний в году. По определению национальной программы «ОРЗ у детей: лечение и профилактика» (2002 г), «**часто болеющие дети**» (ЧБД) — это не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющих стойких органических нарушений в них. Повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям у ЧБД не связана со стойкими врожденными и наследственными патологическими состояниями».

В каждом случае необходимо проведение дифференциальной диагностики для исключения более серьезной патологии респираторной системы, которая может проявляться повторными эпизодами респираторных заболеваний. Это тем более важно, что в настоящее время рецидивирующие и хронические заболевания легких имеют свои особенности течения, затрудняющие своевременное выявление больных. Широкое использование антибактериальных средств при ОРЗ приводит к изменению клинической картины течения заболевания, в том числе и хронических заболеваний легких, обострения которых, как правило, связаны с присоединением ОРЗ.

Вопросы дифференциальной диагностики выходят на первое место при определении причины симптомов повторных респираторных эпизодов у ребенка. Одной из частых причин повторных эпизодов кашля может быть аспирационный синдром. У детей младшего возраста до 30% всех причин «хронического» кашля может быть связано с аспирационным синдромом (АС). АС может быть связан с хронической микроаспирацией пищи или с аспирацией инородного тела в трахею или бронхи. Аспирация инородных тел в детском возрасте нередкое явление. В ряде

случаев это состояние угрожает жизни ребенка и требует экстренного вмешательства. Это одно из самых частых показаний к бронхоскопии. Но в том случае, если инородное тело имеет небольшие размеры и попадает в периферические отделы бронхиального дерева, после первого эпизода интенсивного кашля может возникнуть рефрактерный малосимптомный период.

Клиническая картина острого периода складывается из внезапного приступа кашля и диспноэ, которые длятся несколько минут; проникновение инородного тела в бронх меньшего калибра и ограничение подвижности инородного тела ведут к прекращению кашля, хотя в последующие дни менее частый кашель может быть обусловлен бронхитом. Затруднения вдоха наблюдаются лишь при инородном теле трахеи.

У большинства детей развивается картина бронхита, иногда с температурой, при его выраженности возникает высокий, иногда свистящий тон в конце кашлевого толчка. У детей раннего возраста может возникнуть генерализованный бронхоспазм, который быстро ликвидируется в случае откашливания инородного тела.

В дальнейшем у больного может развиваться обструктивный бронхит или пневмония, принимающие затяжное течение с повторными рецидивами на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Локализация инородного тела зависит от формы предмета, его размера и поверхности. Наиболее часто (70%) инородные тела попадают в бронхи правого легкого, что связано с особенностями бронхиального дерева. Инородные тела могут попадать в легкие при вдыхании через рот (аспирация), из пищевода при наличии его патологии, сопровождающейся желудочно-пищеводным рефлюксом; из желудочно-кишечного тракта при рвоте. У детей наиболее частый путь проникновения инородных тел в дыхательные пути — аспирационный.

В диагностике важно учитывать анамнез, аускультативную картину в легких, результаты рентгенологического исследования легких. Больным показана бронхоскопия с диагностической и лечебной целью.

Подозрение на инородное тело должно возникнуть, если есть хотя бы один из следующих признаков:

- указания на эпизод нарушения дыхания и/или внезапный приступ кашля отсутствие ОРВИ;
- признаки одностороннего бронхита, особенно начавшегося без температуры;
- признаки остро развившегося ателектаза или вентильной эмфиземы;
- впервые внезапно развившийся бронхоспазм;
- затяжная нижнедолевая пневмония с односторонним гнойным эндобронхитом;
- выявленный ателектаз со смещением средостения в сторону поражения;
- наличие рентгеноконтрастного инородного тела;

- при рентгеноскопии видно толчкообразное смещение средостения при дыхании (симптом Гольцкнехта-Якобсона).

Основным методом лечения при аспирации инородного тела является его извлечение. Инструментальное извлечение должно производиться опытным специалистом. Неумелые и неправильные приемы способствуют проталкиванию инородного тела в глубь бронхов, откуда извлечь его гораздо труднее или невозможно. Поэтому извлечение инородных тел целесообразнее производить в специализированных детских торакальных отделениях в связи с возможными осложнениями, которые могут возникнуть в процессе удаления. Кроме того, все инструментальные манипуляции у детей должны проводиться под общим обезболиванием. Выбор обезболивания в каждом отдельном случае должен производиться квалифицированным анестезиологом [1].

АС, связанный с микроаспирацией пищи, обусловлен дискоординацией акта глотания и чаще проявляется у детей раннего возраста с неврологическими проблемами. Кашель появляется во время приема пищи или во сне. На фоне ОРЗ кашель усиливается. Диагностика этого состояния может быть сложна. Не всегда аускультация до и после приема пищи может помочь в диагностике. Для подтверждения АС нередко приходится прибегать к специальным методам исследования (гастроскопия, бронхоальвеолярный лаваж). В лечении этого состояния важное место занимает правильная методика вскармливания и другие методы, препятствующие аспирации пищи [1, 2].

Рецидивирующий бронхит

Рецидивирующие бронхиты представляют собой одну из самых распространенных форм патологии органов дыхания в детском возрасте. Этот диагноз оправдан у большинства детей в возрасте от 1 года до 6 лет, состоящих на диспансерном учете как часто болеющие ОРЗ. У части детей заболевание протекает как простой рецидивирующий бронхит (РБ), у других – как рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ). Обострение заболевания связано с инфицированием респираторными вирусами, чаще РС-вирусом. Полагают, что частая заболеваемость бронхитами у этих детей связана с аллергической предрасположенностью и гиперреактивностью бронхов [2–4].

Частота рецидивирующих бронхитов значительна. Из 1000 детей ими страдают 40–50 в возрасте 1–3 лет, 75–100 – 4–6 лет и 30–40 – 7–9 лет. В экологически неблагоприятных зонах частота этой патологии намного выше; так, в возрасте 3–6 лет она выше в таких зонах в 5–6 раз, чем в благоприятных районах, достигая 250 на 1000 детей. Значительна и роль пассивного курения [2, 3].

В соответствии с Классификацией болезней легких у детей (1995) рецидивирующий бронхит определяется как бронхит без явлений обструкции, эпизоды которого повторяются 2–3 раза в течение 1–2 лет на фоне ОРВИ. Эпизоды бронхита характеризуются длительностью клинических проявлений (в течение 2 и более недель).

Клинически рецидив заболевания протекает как острый бронхит с умеренной лихорадкой, но кашель часто затягивается на 3–4 нед, тогда как ринит, гиперемия зева и другие симптомы ОРВИ проходят намного раньше. Общее состояние нарушается мало. Рецидивы совпадают с сезонностью ОРВИ, но нередко возникают при массивных выбросах аэрополлютантов. Кашель сначала сухой, затем влажный, со слизистой или слизисто-гнойной мокротой. Выслушиваются грубые сухие и средне- и крупнопузырчатые хрипы, рассеянные, с обеих сторон. Показатели крови изменяются мало [2, 3].

Вне рецидивов клинические изменения отсутствуют, но можно наблюдать повышенную кашлевую готовность: появление кашля при охлаждении ребенка, иногда при физической нагрузке или психическом напряжении [3].

Течение в основном благоприятное, рецидивы прекращаются в течение 2–3 лет. У 1/3 детей они длятся до 5 лет, в т. ч. и в 1–2 классах школы. Трансформация РБ в бронхиальную астму отмечается у 2% пациентов, в основном с отягощенным аллергологическим анамнезом

Лечение обострения проводится так же, как и острого бронхита. Важен оптимальный воздушный режим (температура воздуха 18–20 °С, влажность не ниже 60%). Показано применение отхаркивающих препаратов и муколитиков, а при появлении признаков бронхоспазма – бронхорасширяющих средств. Антибиотики вводят только при признаках бактериального воспаления или подозрении на «атипичную» этиологию бронхита (микопlasма, хламидия).

В качестве базисного лечения рекомендуется применение кетотифена и кромонов [2] в течение 3–6 мес, занятия ЛФК и закаливающие процедуры. Поскольку обострения бронхита возникают на фоне ОРВИ, вполне оправдано проведение лечения бактериальными лизатами – бронхо-муналом внутрь по 3,5–7 мг (в зависимости от возраста) 1 раз в день в течение мес, 2 курса терапии в год. Ребенка с рецидивирующим бронхитом снимают с учета, если рецидива нет в течение 2 лет [2, 3].

Хронический бронхит

Хронический бронхит у детей – распространенная патология, однако, в отличие от бронхита взрослых, он в подавляющем большинстве случаев *вторичный*, т. е. является компонентом других хронических болезней легких, в том числе системных и наследственных, во многом определяя их клинические проявления [2, 3, 5].

Первичный хронический бронхит

В соответствии с «Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» [6] под первичным хроническим бронхитом понимают «хроническое распространенное воспалительное поражение бронхов, протекающее с повторными обострениями». Клинически хронический бронхит проявляется постоянным продуктивным кашлем и разнокалиберными хрипами с периодическими обострениями. Критериями его диагностики являются кашель с мокротой и постоянные хрипы в течение 3 мес и более при наличии 3 и более обострений в год на протяжении двух последовательных лет. Особо отмечено, что данная форма бронхита диагностируется только при исключении таких заболеваний, как локальный пневмосклероз, муковисцидоз, синдром цилиарной дискинезии и других хронических форм патологии легких. Это примечание связано с тем, что существование такой нозологической формы, как первичный хронический бронхит в детском возрасте дискутируется, так как его практически не удастся диагностировать в соответствии с приведенным определением и критериями. В тех немногих случаях, когда возможная причина болезни не ясна, она устанавливается при проведении дополнительного углубленного исследования. Особенностью хронического бронхита у детей является то, что для выяснения истинной причины хронического бронхита, т. е. для доказательства его «вторичности», требуется применение сложных современных методов диагностики, которые доступны только в хорошо оснащенном специализированном пульмонологическом стационаре.

Врожденные пороки развития легких

Многочисленная группа заболеваний, клинические проявления которых зависят от характера дефекта и его локализации. Наиболее часто встречаются пороки, связанные с недоразвитием части легкого (гипоплазия) и дефектами структуры бронхиального дерева.

Гипоплазия легкого и его долей

Гипоплазия легкого — одновременное недоразвитие бронхов и легочной паренхимы. Различают *простую* и *кистозную гипоплазию*. При простой гипоплазии имеется равномерное недоразвитие всего легкого, доли или сегментов с редукцией бронхиального дерева (до 5–10-й генерации вместо 18–24-й в норме). При кистозной гипоплазии недоразвитие легкого сопровождается кистозным перерождением респираторного отдела. Чаще (77%) поражается левое легкое, нижние доли вдвое чаще, чем в верхние. Первые признаки заболевания в виде острой пневмонии или бронхита появляются на 1–2-м году жизни. В дальнейшем

возникают повторные эпизоды, обычно 3–6 раз в год, одной и той же локализации. Характерно наличие влажного постоянного кашля с гнойной мокротой, влажные хрипы на фоне ослабленного дыхания. Физическое развитие страдает у трети детей, деформация грудной клетки, обычно в виде уплощения над зоной поражения, а также сколиоз имеются практически у всех больных. Течение кистозной гипоплазии более тяжелое, сопровождается хроническим гнойным эндобронхитом, признаками интоксикации.

Рентгенологические изменения сводятся к деформации легочного рисунка и снижению перфузии в зоне поражения, смещению средостения в эту сторону, заметны признаки компенсаторной эмфиземы сегментов пораженного легкого. При гипоплазии всего или значительной части легкого может выявляться легочная грыжа. При бронхографии обнаруживается резкое сближение, деформация и укорочение пораженных бронхов. Бронхи непораженных сегментов смещены к области поражения, что указывает на компенсацию уменьшенного объема. При кистозной гипоплазии выявляются деформации и расширения бронхов, заканчивающихся колбовидными или шаровидными расширениями.

Бронхоскопия выявляет признаки уменьшения объема пораженного участка и, практически всегда, гнойный эндобронхит. Пневмосцинтиграфия выявляет резкое снижение кровотока в пораженной зоне. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) у 85% больных выявляются вентиляционные нарушения, чаще обструктивные. Гипоксемия выявляется у половины больных. В период обострения характерна гипериммуноглобулинемия. *Дифференциальная диагностика* проводится с хронической пневмонией, поликистозом легких, распространенными пороками бронхов, муковисцидозом.

Лечение оперативное, но при моно- или дисегментарном процессе возможно консервативное.

Врожденные пороки развития бронхов

Различают распространенные пороки развития стенки трахеи и бронхов и ограниченные. Особенностью течения этих состояний является то, что анатомические дефекты приводят к формированию хронического бронхита и/или трахеита, который в значительной степени определяет клинические проявления заболевания. Симптомы болезни зависят от локализации дефекта, его распространенности.

Трахеобронхомегалия (синдром Мунье-Куна) представляет собой врожденное чрезмерное расширение трахеи и крупных бронхов.

Клиническая картина variabelна — от бессимптомной, когда диагноз устанавливается при случайном обследовании, до прогрессирующего процесса, связанного с развитием воспалительных изменений и

дыхательной недостаточности. Для большинства больных характерен сильный кашель вибрирующего характера с гнойной мокротой, шумное «мурлыкающее» дыхание. Нередко возникают приступы удушья, что расценивается как бронхиальная астма. Клинические проявления возникают рано в виде рецидивирующих крупа, обструктивного бронхита или пневмонии с затяжным течением. Как правило, порок сочетается с поражением периферических отделов легких (пневмосклероз, гипоплазия), что и обуславливает частые обострения и упорный гнойный эндобронхит. Исследование ФВД выявляет обструктивные или комбинированные нарушения вентиляции.

Диагностика осуществляется на основании рентгенологических и бронхоскопических исследований.

Течение и прогноз заболевания зависят от распространенности и тяжести поражения легких.

Лечение консервативное.

Трахеобронхомаляция — повышенная подвижность стенок трахеи и бронхов — сужение просвета на выдохе и расширение при вдохе. Частота неизвестна, по нашим данным, повышенная дыхательная подвижность трахеи и бронхов выявляется у 3,6% детей с локальными пневмосклерозами (хронической пневмонией).

Заболевание связано с врожденными морфологическими дефектами хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов. Однако у маленьких детей нередко возникает как следствие обструктивного бронхита, сопровождающегося значительным повышением внутригрудного давления на выдохе, растягивающего мембранозную часть трахеи и бронхов.

Клиническая симптоматика зависит от локализации и выраженности дефекта и проявляется шумным дыханием, обструктивными изменениями, одышкой. Симптомы усиливаются при присоединении ОРВИ и сохраняются после выздоровления. У детей раннего возраста с возрастом хрящевой каркас трахеи и бронхов укрепляется, так что признаки трахеобронхомаляции исчезают чаще всего к 2–3-летнему возрасту без лечения.

При наличии морфологического дефекта в проксимальных отделах бронхов может сформироваться хронический воспалительный процесс, протекающий с гнойным эндобронхитом, развитием пневмосклеротических изменений и бронхоэктазов. Клинически в этих случаях доминирует постоянный влажный кашель со слизисто-гнойной или гнойной мокротой, распространенными влажными и сухими хрипами. Исследование ФВД выявляет обструктивные или комбинированные нарушения вентиляции. При формировании распространенных пневмосклеротических изменений и бронхоэктазов прогноз заболевания может быть серьезным.

Трахеобронхомаляцию у грудного ребенка следует заподозрить при наличии признаков бронхообструкции вне ОРВИ. Диагноз подтверждается при бронхоскопии.

Лечение. У маленьких детей трахеобронхомаляция при отсутствии гипоксемии лечения не требует. При выраженных признаках стеноза трахеи проводят интубацию и искусственную вентиляцию легких, в дальнейшем возможно хирургическое лечение, а также эндопротезирование с использованием стентов.

Бронхомаляция

Заболевание имеет раннее начало, протекает тяжело, с влажным постоянным кашлем со слизистой или слизисто-гнойной мокротой. Частые пневмонические и бронхитические эпизоды с 2–3-летнего возраста быстро приводят к формированию хронического процесса. Дети отстают в физическом развитии, отмечается деформация грудной клетки. Характерно наличие бронхообструктивного синдрома. Нарушение ФВД обструктивного или комбинированного типа. У части больных наблюдаются признаки перегрузки правого сердца, что ухудшает прогноз. У некоторых пациентов с возрастом отмечается положительная динамика, связанная с укреплением хрящевого каркаса бронхов.

Диагноз подтверждается при бронхографическом исследовании.

Лечение включает применение антибактериальных и муколитических средств. Возможно использование стентов для эндопротезирования у детей с периода новорожденности.

Ограниченные пороки трахеи и бронхов

Стенозы трахеи

Стенозы трахеи являются редкой патологией, различают органические и функциональные формы, которые связаны с чрезмерной мягкостью хрящей – локальной формой трахеомаляции. Органические стенозы, в свою очередь, делятся на первичные, связанные с изменением стенки трахеи, и вторичные (или компрессионные), при которых трахея сдавливается извне. Причиной первичного органического стеноза является дефект мембранозной части трахеи, в результате которого хрящевые кольца оказываются полностью или частично замкнутыми, а просвет – суженным. Стеноз может быть связан и с увеличенным числом хрящевых колец или с их большей толщиной. Стенозы локализуются обычно в средней и нижней трети трахеи и часто сочетаются с другими пороками развития легких.

Основной причиной сдавления трахеи у детей бывают аномально расположенные сосуды: двойная или праволежащая дуга аорты

(задний тип) и неправильное отхождение подключичных артерий от дуги аорты.

Клинически стеноз трахеи проявляется симптомами экспираторного стридора, который нередко обнаруживается сразу после рождения ребенка. При выраженном стенозе может быть затруднен и вдох. Стридор усиливается при физической нагрузке, беспокойстве, приеме пищи и особенно при ОРВИ. У некоторых детей наблюдается шумное дыхание, которое описывается как «хрипящее», «трещащее», «пилящее», иногда — упорный, резистентный к лечению «спастический бронхит» с соответствующей физикальной картиной в легких. Экспираторный стридор может сочетаться с часто рецидивирующим обструктивным бронхитом, с приступами удушья или менее выраженными эпизодами затрудненного дыхания, напоминающими круп.

Сужение трахеи в ряде случаев выявляется на томограммах, при компьютерной томографии или бронхографии, но основным диагностическим исследованием является бронхоскопия. При стенозе трахеи обязательно и рентгеноконтрастное исследование пищевода для исключения сдавления извне. Последнее важно дифференцировать с врожденным стридором на почве ларингомалиции, аспирационным синдромом.

Прогноз органических стенозов трахеи серьезен.

Лечение хирургическое. При сдавлении трахеи извне проводят операцию на сосудах, при трахеомалиции используют стенты для укрепления каркаса трахеи, при ригидных стенозах проводят пластику трахеи.

Врожденная лобарная эмфизема

В ее основе лежит вентильный механизм вследствие сужения бронха, что приводит к гиперинфляции соответствующего участка легкого. Стеноз бронха чаще связан с дефектом хряща его стенки, но может быть вызван и сдавлением извне аномально расположенным сосудом, опухолью. Реже встречается гипертрофия слизистой оболочки с образованием складок, играющих роль клапана. Возможна и врожденная патология самой легочной паренхимы: гипоплазия эластических волокон и перерастяжение альвеол в результате задержки воздуха в измененном участке легкого.

Симптомы болезни могут появиться как в периоде новорожденности, так и в более старшем возрасте. У новорожденных и грудных детей могут наблюдаться острые приступы нарушения дыхания, особенно при ОРВИ, кормлении и физическом напряжении. У более старших детей на первый план выступают рецидивирующие пневмонии и бронхиты. Есть и малосимптомные формы, которые диагностируются лишь в подростковом возрасте, несмотря на выраженную дыхательную недостаточность.

По частоте поражения на первом месте стоит верхняя доля левого легкого, затем средняя доля и, наконец, верхняя доля правого легкого. Нижние доли поражаются редко. Двусторонние поражения наблюдаются в исключительных случаях.

Вентильная эмфизема проявляется взбуханием и отставанием грудной клетки при дыхании на стороне поражения, участком коробочного звука при перкуссии и ослабления дыхания. Характерно смещение средостения в здоровую сторону, что легко установить перкуторно. У маленьких детей во время обострения возникает одышка, часто с цианозом, нередко развивается состояние, требующее реанимационных мер.

Рентгенологические признаки: повышение прозрачности пораженного участка с обеднением легочного рисунка, расширение межреберных промежутков, смещение средостения в здоровую сторону. При резком вздутии пораженная доля пролабирует через переднее средостение в сторону здорового легкого, сдавливает соседние участки легкого.

Диагностика осуществляется на основании рентгенологических исследований и компьютерной томографии. Бронхоскопия не выявляет, как правило, каких-либо характерных признаков.

Дифференциальная диагностика проводится со спонтанным пневмотораксом, солитарной кистой или множественными кистами легких, инородными телами бронхов, диафрагмальной грыжей.

Лечение хирургическое – удаление пораженной доли, при обострении процесса используют бронходилататоры, искусственную вентиляцию легких.

Трахео- и бронхопищеводные свищи

Это тяжелые пороки развития, проявления которых зависят от размера дефекта. Они часто сочетаются с атрезией пищевода.

При коротких и широких свищах симптомы проявляются при первом же кормлении ребенка тяжелыми приступами удушья, кашля и цианоза. В дальнейшем быстро присоединяется тяжелая аспирационная пневмония, как правило, с летальным исходом. При узких сообщениях объем аспирируемой пищи может быть небольшим, и они, как и синдром хронической аспирации пищи, проявляются рецидивирующим бронхитом или пневмонией. У этих детей часто отмечается повышенное отхождение слизи при кашле. Диагностика осуществляется при контрастном исследовании трахеи и пищевода. Лечение оперативное.

Хронический бронхит при хронической пневмонии

Согласно принятой в нашей стране классификации [6] хроническая пневмония определяется как хронический воспалительный неспецифический процесс, имеющий в основе необратимые изменения в виде

деформации бронхов и пневмосклероза в одном или нескольких сегментах, сопровождающийся рецидивами воспаления в бронхах и легочной ткани. Морфологической основой болезни является ограниченный (сегментарный, долево́й) пневмосклероз с деформацией бронхов в его зоне. Наиболее часто (70%) процесс локализуется в нижней доле левого легкого. У 13% больных локальные изменения могут быть в обоих легких. Верхние доли не поражаются.

Причиной хронической пневмонии могут быть осложненные формы острой пневмонии, ателектазы различного генеза, включая врожденные аспирации инородных тел, хроническая аспирация пищи. Очевидно, что хронизации процесса способствуют и врожденные аномалии бронхолегочных структур, ограниченные пораженным отделом легкого, которые, оставаясь немymi до развития пневмонии, не определяются бронхографически, но выявляются при гистологическом исследовании резецированного легкого.

Клиническая картина хронической пневмонии определяется волнообразным (обострение-ремиссия) течением хронического бронхита, формирующегося на основе морфологических изменений в легких. Физическое развитие ребенка не страдает. Отмечается небольшая деформация грудной клетки, приводящая к ее асимметрии, влажный кашель, усиливающийся при присоединении ОРВИ. Интенсивность кашля и количество мокроты зависят от объема поражения. В легких выслушиваются постоянные влажные хрипы над зоной поражения.

В мокроте больных обнаруживаются (в монокультуре или ассоциациях) два основных возбудителя: гемофильная палочка у 60–70% и пневмококк у 35–40% больных. У 5–10% детей, особенно с признаками обструкции, высеивается *Moraxella. catarrhalis*.

Особенностью хронического бронхита, сопровождающего данное заболевание, является то, что бронхит имеет «локальный» характер, т. е. хрипы выслушиваются постоянно только над зоной поражения, и только в период обострения они распространяются на все пораженное легкое, а иногда и на здоровое. В период ремиссии они вновь локализуются над областью пневмосклероза. У 30% больных отмечается сопутствующий обструктивный синдром, связанный с сужением просвета бронхов вследствие его деформации, скопления слизи и отека слизистой. У детей с проявлениями атопии определенную роль может играть бронхоспазм. Существуют данные, что обструктивный синдром чаще встречается у больных, колонизированных *M. catarrhalis* [7].

Особенностью обструктивного синдрома при хронической пневмонии является отсутствие выраженной одышки, приступов затрудненного дыхания, медленный эффект от бронходилататоров. Вместе с тем наличие затрудненного выдоха и сухих хрипов в легких вынуждает прово-

дить дифференциальную диагностику с бронхиальной астмой. Сочетание хронической пневмонии с бронхиальной астмой встречается редко.

Для бронхоскопической картины детей с хронической пневмонией характерно наличие локальных изменений, т. е. сближение устьев бронхов в зоне поражения, деформация просветов бронхов, признаки эндобронхита. У 14% больных с хронической пневмонией выявляются различные аномалии бронхов (бронхомалация, стеноз бронхов, трахеальный бронх и др.).

Вид эндобронхита зависит от возраста больного, наличия бронхоэктазов, эффективности проводимой терапии. У детей младшего возраста эндобронхит чаще бывает гнойным и распространенным, он охватывает также бронхи вне зоны легочного поражения. С возрастом эндобронхит все чаще ограничивается зоной пневмосклероза, реже встречаются гнойные формы.

При рентгенологическом исследовании выявляется локальное сгущение и деформация легочного рисунка соответственно зоне пневмосклероза, смещение средостения в сторону поражения. При компьютерной томографии определяется зона локального пневмосклероза, занимающая объем нескольких сегментов с деформацией бронхов в виде цилиндрических или, реже, мешотчатых бронхоэктазов. Внутри зоны пневмосклероза возможно сохранение участков воздушной легочной ткани (гипотелектатический пневмосклероз) или полное фибрирование пораженных сегментов (ателектатический пневмосклероз). Легочная ткань вне зоны поражения обычно имеет повышенную прозрачность из-за компенсаторного увеличения непораженных сегментов. Увеличение внутригрудных лимфатических узлов отмечается в момент обострения заболевания.

При бронхографическом исследовании выявляется деформация бронхов пораженных сегментов, чаще сочетание расширения и сближения субсегментарных бронхов пораженных сегментов, облитерация бронхов 5–6-й генерации.

Течение хронической пневмонии при адекватной терапии в целом благоприятное, прогрессирования процесса на протяжении детского и подросткового возраста не наблюдается, характер и объем бронхиальных деформаций не меняется. С возрастом обострения возникают реже, уменьшается выраженность основных симптомов, у 85% детей с поражением одной доли через 6–12 лет наблюдается нормальная вентиляционная функция легких, у остальных – минимальные нарушения.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Больным с признаками хронического бронхита и изменениями на рентгенограмме исследуют иммуноглобулины для исключения иммунодефицита, при подозрении на муковисцидоз определяют электролиты пота, проводят бронхогра-

фию, скintiграфию или компьютерную томографию в специализированном стационаре. По данным бронхографии возможно выявление пороков развития легких и бронхов.

Лечение, в основном консервативное. Вопрос об оперативном лечении возникает при упорном гнойном процессе, не поддающемся консервативному лечению. В ряде случаев такое лечение приходится проводить по социальным показаниям, когда родители не в состоянии обеспечить регулярное лечение больного.

Муковисцидоз

В патогенезе заболевания основную роль играет генетически обусловленное нарушение внутриклеточной циркуляции электролитов (главным образом хлора) в железах внешней секреции, что приводит к дегидратации их секрета и его повышенной вязкости. У больных муковисцидозом выделение вязкого секрета слизистыми железами бронхов способствует его застою, нарушению мукоцилиарного транспорта и инфицированию. Начальные проявления бронхита отмечаются чаще всего у детей первого и второго года жизни. Вначале бронхит носит часто рецидивирующий характер, с затяжным течением очередных эпизодов, но вскоре становится хроническим. Он протекает с мучительным навязчивым кашлем, нередко с возникновением рвоты, с трудно отделяемой вязкой мокротой, обычно гнойного характера. Прогрессирование хронического бронхита приводит к закупорке мелких бронхов и бронхиол и нарушению бронхиальной проходимости. При наличии клапанного механизма возникает гиперинфляция с последующей эмфиземой и участками буллезного вздутия. При полной закупорке – ателектазы. Они часто бывают мелкими и чередуются с участками эмфиземы. В тяжелых случаях возникают микроабсцессы, связанные с воспалением бронхиальных желез. Типичными физикальными изменениями являются постоянные мелко- и среднекалиберные хрипы, которые выслушиваются в обоих легких, и коробочный оттенок перкуторного звука. Течение легочного процесса у больных муковисцидозом закономерно осложняется различными легочными поражениями. Помимо упомянутых выше, у этих больных наблюдается развитие диффузного пневмофиброза, ограниченного пневмосклероза с бронхоэктазами, ателектазов, крупных легочных абсцессов. Причиной этих изменений являются как нередко наблюдаемые неразрешившиеся пневмонии, так и прогрессирование хронического бронхита.

Диагностика заболевания осуществляется на основании типичной клинической и рентгенологической симптоматики и подтверждается повышенным содержанием хлоридов пота (выше 60 мэкв/л) и генетическим исследованием.

Цилиарная дискинезия

В основе этой патологии лежит наследственный дефект цилиарного эпителия — отсутствие динеиновых ручек в ресничках цилиарного эпителия, содержащих АТФ и обеспечивающих их движение, и дислокация других внутренних структур ресничек. Следствием неподвижности ресничек или дискоординации их движения является застой секрета, инфицирование и формирование хронического бронхита. Дисфункция цилиарного эпителия сочетается с неподвижностью сперматозоидов у мужчин и нарушением функций эпителия фаллопиевых труб у женщин. Частным случаем является **синдром Картагенера** с триадой признаков: обратным расположением внутренних органов, хроническим бронхолегочным процессом и синусопатией.

Клинические проявления возникают обычно в раннем возрасте в виде повторных ОРВИ, бронхитов и пневмоний, признаков хронического бронхита, рецидивирующего синусита, часто с деформациями грудной клетки и изменениями концевых фаланг пальцев. Основным типом легочных изменений при синдроме Картагенера являются участки сегментарного и долевого пневмосклероза с деформацией бронхов, чаще двусторонние с преимущественным поражением средних отделов легких. Характерен рецидивирующий аденоидит.

Цилиарная дискинезия в отсутствие обратного расположения органов также проявляется хроническим бронхитом, но обычно без грубой патологии легких, что, очевидно, связано с меньшей степенью дисфункции ресничек.

Диагноз при наличии обратного расположения органов не труден, при его отсутствии он подтверждается электронной микроскопией биоптата слизистой носа или бронхов, а также исследованием подвижности ресничек в фазово-контрастном микроскопе. В качестве скринингового исследования может быть использован сахариновый тест: оценка времени перемещения крупинки сахара по слизистой носа, до носоглотки (до появления сладкого вкуса); при цилиарной дискинезии оно превышает 30 мин.

Прогноз при адекватной терапии, благоприятен.

Лечение консервативное. Хирургическое лечение противопоказано.

Лечение детей с хроническими заболеваниями легких

Терапия включает антибиотики, применение муколитических средств, бронходилататоров, методы лечебной гимнастики и профилактики обострений заболевания. Важным является поликлинический этап — наблюдение и лечение в периоде ремиссии, диагностика и лечение обострений на дому. Особое внимание уделяется режиму в детском саду и

школе, ЛФК и постуральному дренажу. Занятия физкультурой в школе не противопоказаны, врач поликлиники осуществляет контроль за ними, руководствуясь способностью больного переносить нагрузки. Необходимо осуществлять санацию очагов хронического воспаления в рото- и носоглотке.

В своей работе врач должен руководствоваться рекомендациями пульмонологического центра (специализированного отделения), где больной должен состоять на диспансерном учете и периодически (2–4 раза в год) осматриваться. При наличии районного (межполиклинического) детского пульмонолога, педиатр должен работать в тесном взаимодействии с ним, проводя периодическую консультацию больного.

Профилактическими считаются меры, препятствующие переходу острых заболеваний легких в затяжные, рецидивирующие и хронические. Улучшение экологической ситуации, профилактика курения способны снизить заболеваемость первичным хроническим бронхитом, а своевременная диагностика и удаление инородных тел бронхов, профилактика их аспирации, а также раннее распознавание и лечение ателектазов различного происхождения способны предотвратить развитие хронической пневмонии. Важной является своевременная вакцинация против гриппа и пневмококка, позволяющая снизить частоту обострений заболеваний [8]. Снижению частоты ОРВИ способствует применение бактериальных лизатов, таких, как бронхо-мунал. Терапия этим препаратом проводится 2 раза в год весной и осенью по 1 капсуле ежедневно, 10 дней в месяц, в течение 3 мес подряд.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков И.К. Диагностическая и терапевтическая эффективность бронхоскопии при хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей. Диссертация докт. мед. наук. М., 1993, 358 с.
2. Практическая пульмонология детского возраста. Под ред. В.К. Таточенко, М., 2002, 268 с.
3. Бронхиты у детей. Пособие для врачей под ред. В.К. Таточенко, М., 2004, 97 с.
4. Критерии диагностики и принципы лечения рецидивирующих и хронических заболеваний легких у детей. В.К. Таточенко, И.К. Волков, С.В. Рачинский и соавт. Пособие для врачей, МЗ РФ и НЦЗД РАМН. Москва, 2001, 23 с.
5. Волков И.К., Рачинский С.В. Диагностика и терапия хронических бронхитов у детей. Доктор Ру. 2003, с. 10-13.
6. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии, 1996, №2, с. 52-55.
7. Волков И.К., Катосова Л.К., Щербакова Н.Ю., Ключкина Л.П. *Moraxella catarrhalis* при хронических и рецидивирующих заболеваниях органов дыхания у детей. Антибиотики и химиотерапия, 2004, № 8-9, с. 43-47
8. Применение вакцин «Пневмо-23» и «Акт-хлеб» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Пособие для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М., «Медицина для всех», 2004, 48 с.

СОДЕРЖАНИЕ

<i>М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко</i> Иммунная недостаточность и часто болеющие дети	3
<i>Т.Б. Сенцова, В.А. Ревякина</i> Современные иммуномодуляторы в практике педиатра (проблемы часто болеющих детей)	32
<i>И.К. Волков</i> Часто болеющие дети. Дифференциальная диагностика и терапия	48

*Р*ОССИЙСКИЙ *А*ЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ *Ж*УРНАЛ
(Приложение)

В помощь практическому врачу
Сборник тематических статей по проблеме
«Часто болеющие дети»

Подписано в печать 27.01.2006 г.
Формат 60×90¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г.
Печ. л. 4. Тираж 15000 экз.

Отпечатано в ООО «Русская полиграфическая группа»
113152, Москва, Загородное ш., д. 3, стр. 1