

Е.Н.Долгина¹, Д.Л.Беляев²

Иммункоррекция лейкоинтерфероном и интерфероном- α как способ снизить уровень заболеваемости респираторного тракта у детей

1 — РГМУ, г. Москва;

2 — ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи, г. Москва

E.N.Dolgina, D.L.Belyaev

Immune therapy with leukinterferon and interferon- α is a reliable way to decrease mortality of respiratory disease in children

Summary

We studied clinical and immunological relations of respiratory diseases (recurrent maxillar sinusitis, tonsillitis, adenoiditis, laryngotracheobronchitis with obstructive syndrome) in 261 children aged 2 to 14. Relationships between immunological parameters, severity of clinical course and pathogenic activity of the microbial agent were found. A scheme of immunotherapy with leukinterferon and interferon- α was worked out. The therapeutic efficacy of this scheme as a part of the basic therapy of constricting laryngitis and obstructive bronchitis and in children with frequently recurrent respiratory disease was proved. Longer stable period in recurrent respiratory disease, shorter antibacterial courses, less frequent hospitalizations, and possibility of outpatient administration were also seen.

Резюме

Изучены клиничко-иммунологические параллели у 261 ребенка в возрасте 2–14 лет с заболеваниями респираторного тракта (рецидивирующие гаймориты, тонзиллиты, аденоидиты, ларинготрахеобронхиты с обструктивным синдромом). Установлена взаимосвязь иммунологических показателей с тяжестью клинического течения и степенью патогенности возбудителя. Оработана схема иммунотерапии лейкоинтерфероном и интерфероном- α . Доказана их терапевтическая эффективность и целесообразность введения в базисную терапию стенозирующего ларингита, обструктивного бронхита и у часто болеющих детей. Установлены удлинение ремиссионного периода при рецидивирующем течении респираторных заболеваний, сокращение сроков лечения антибактериальными препаратами, устранение повторных госпитализаций и возможность терапии в амбулаторных условиях.

Острые респираторные вирусные заболевания (ОРВИ) являются актуальной проблемой педиатрии, поскольку имеют наибольший удельный вес в структуре детской инфекционной заболеваемости, составляя в ней до 90 % [1]. Они не только во многом определяют показатели общей заболеваемости, но и существенно влияют на показатели смертности у детей, особенно раннего возраста [2]. Широкая и повсеместная распространенность ОРВИ, а также наносимый при этом значительный материальный ущерб определяют их значение не только для здравоохранения, но и для социально-экономического благополучия общества в целом. Разработка и внедрение во врачебную практику эффективных способов лечения и профилактики ОРВИ у детей является важной задачей современной педиатрии. Особое внимание уделяется группе так называемых часто болеющих детей, которые часто (более 6–8 раз в год) и длительно подвергаются острым респираторным инфекциям вирусно-бактериальной этиологии. Многие из них страдают хроническими заболеваниями носоглотки (тонзиллит, фарингит, синусит, аденоидит, рецидивирующий отит и трахеобронхиты) и много-

кратно в течение года лечатся антибактериальными препаратами, что, в свою очередь, влияет на микробиоценоз носо- и ротоглотки [3, 4]. Пик заболеваемости респираторной инфекцией, по данным российской статистики, приходится на возраст от 3 до 6 лет [5, 6].

Для детского возраста, особенно раннего и дошкольного, характерна физиологически обусловленная более высокая чувствительность организма к вирусно-бактериальным агентам и связанная с этим дисфункция иммунной системы с нарушением продукции интерферона- α (IFN- α) и интерферона- γ (IFN- γ). На этом фоне часто формируются хронические заболевания смешанной микробно-вирусной этиологии, эффективное лечение которых возможно лишь в комплексе с коррекцией как противомикробного, так и противовирусного иммунитета. Цель данного исследования — выявить клиничко-иммунологические параллели у детей и разработать иммунотерапевтическую терапию лейкоинтерфероном для инъекций — иммунотерапевтиком широкого спектра действия [7] и человеческим лейкоцитарным интерфероном для инъекций [8] — комплексом IFN- α .

Материалы и методы

Под наблюдением находился 261 больной в возрасте от 2 до 14 лет (табл. 1), из них 124 с заболеваниями носоглотки и 137 — респираторного тракта. Проведено иммунологическое обследование всех пациентов, включающее определение содержания в крови иммуноглобулинов класса G, M, A, E, субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD16, CD71, CD95), В-лимфоцитов (CD22), цитокинов (IL-2), сывороточного и индуцированного IFN-α и IFN-γ, фагоцитарное число и фагоцитарный индекс, НСТ-тест по нейтрофилам и моноцитам. Серологическими методами и посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) идентифицировали вирусное (цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), адено- и рино-вирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС) и вирус Коксаки В4, В5, В6) и микробное (*S. aureus*, *Str. viridans*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Candida alb.*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) инфицирование.

Лейкинферон для инъекций в ампулах (10 000 МЕ по IFN-α) вводили внутримышечно. Свечи с лейкоинфероном на масле какао (40 000 МЕ по IFN-α) вводили в прямую кишку после опорожнения кишечника. Человеческий лейкоцитарный ин-

терферон для инъекций в ампулах (100 000 и 250 000 МЕ IFN-α) вводили внутримышечно.

Результаты и обсуждение

Спектр патологических изменений верхнего и нижнего отделов респираторного тракта соответствовал рецидивирующему течению хронического тонзиллита (52 чел.), фарингита (64 чел.), аденоидита (58 чел.), трахеита (41 чел.) и бронхита (96 чел.); 50 больных получали базисную терапию. Течение аденоидита у детей 2–5 лет протекало с длительным насморком и кашлем в утренние и ночные часы. Увеличение аденоидных вегетаций до 2-3-й степени с клиникой аденоидита наблюдали у детей школьного возраста (24 чел.). У детей раннего возраста нередко причиной госпитализации были повторные эпизоды обструктивного ларингита (23 чел.), ларинготрахеита (31 чел.) и обструктивного бронхита (83 чел.). Синдром крупа и обструктивный ларинготрахеит возникал при ОРЗ вирусной этиологии (РС- и аденовирус, парагрипп). Более тяжелое рецидивирующее течение наблюдали у детей при вирусно-бактериальном инфицировании. В 60 % случаев выявляли сочетание вирусного агента с микробной флорой (гемофильная палочка, золотистый стафилококк). Длительную лихорадку (5–10

Таблица 1
Характеристика наблюдаемых больных

Спектр заболеваний. 261 чел. (1-я группа — 124 чел., 2-я группа — 137 чел.)	Возбудители. Вирусы	Возбудители. Микробная флора
1-я группа. Хронический тонзиллит — 59 чел. (41,9 %)	ВПГ 1-го типа — 21 чел. (40,3 %)	<i>Str. viridans</i> — 38 чел. (73 %) <i>S. aureus</i> + <i>Candida</i> — 31 чел. (59,6 %)
1-я группа. Хронический фарингит — 64 чел. (51,6 %)		<i>Str. Viridans</i> + <i>S. aureus</i> — 65 %
1-я группа. Хронический тонзиллофарингит — 92 чел. (74,1 %)	РС — 26 чел. (28,2 %)	<i>S. viridans</i> — 34 чел. (36,9 %) <i>S. aureus</i> — 45 чел. (48 %) <i>Candida alb.</i> — 42 чел. (45,6 %)
1-я группа. Аденоидит — 58 чел. (46,7 %)	ЦМВ — 32 чел. (55 %) Аденовирус — 36 чел. (62 %)	<i>S. aureus</i> — 36 чел. (62 %) <i>Candida alb.</i> — 21 чел. (36,2 %)
2-я группа. Трахеит — 41 чел. (29,9 %)	ЦМВ — 24 чел. (58,5 %)	<i>Str. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> — 31 чел. (75,6 %)
2-я группа. Обструктивный ларингит — 23 чел. (16,8 %)	Аденовирус — 18 чел. (78,2 %) РС — 14 чел. (60,8 %)	<i>Str. pneumoniae</i> — 8 чел. (34,7 %) <i>H. influenzae</i> — 9 чел. (39 %)
2-я группа. Ларинготрахеит — 31 чел. (22,6 %)	Аденовирус — 18 чел. (58 %) ЦМВ — 20 чел. (64,5 %) ВПГ — 14 чел. (45,1 %)	<i>Str. pneumoniae</i> — 28 чел. (90 %) Микст-инфекция — 22 чел. (70,9 %)
2-я группа. Обструктивный бронхит — 83 чел. (60,6 %)	Аденовирус — 31 чел. (37,3 %) ЦМВ — 18 чел. (21,6 %) РС — 12 чел. (14,4 %) ВПГ 1-2 типа — 21 чел. (25,3 %) ВЭБ — 41 чел. (49,3 %)	<i>C. pneumoniae</i> — 38 чел. (45,7 %) <i>M. pneumoniae</i> — 22 чел. (26,5 %) <i>Str. pneumoniae</i> — 65 чел. (78,3 %) <i>H. influenzae</i> — 25 чел. (30,1 %) Микст-инфекция — 56 чел. (67,4 %)
2-я группа. Обструктивный ларинготрахеобронхит — 65 чел. (47,4 %)	ВЭБ — 32 чел. (49,2 %) ЦМВ — 16 чел. (24,6 %) ВПГ 1-го типа — 18 чел. (27,6 %) РС — 11 чел. (16,9 %) Коксаки В4, В6 — 21 чел. (32,3 %)	<i>C. pneumoniae</i> — 34 чел. (52,3 %) <i>M. pneumoniae</i> — 21 чел. (32,3 %) <i>H. influenzae</i> — 19 чел. (29,2 %) <i>Candida alb.</i> — 28 чел. (43 %) <i>Str. pneumoniae</i> — 51 чел. (78,4 %) Вирусы + микробы — 34 чел. (52 %)
1-я и 2-я группы. Лимфаденит — 44 чел. (16,8 %)	ВЭБ — 36 чел. (81,8 %) ЦМВ — 24 чел. (54,5 %) Смешанная инфекция — 31 чел. (70,4 %)	<i>C. trachomatis</i> — 8 чел. (18 %) <i>C. pneumoniae</i> — 17 чел. (38 %) <i>M. pneumoniae</i> — 10 чел. (21 %) <i>Str. viridans</i> — 13 чел. (28 %) <i>S. aureus</i> — 7 чел. (16 %) Хламидии + микоплазма + стрептококк — 29 чел. (66 %)

дней) с выраженной интоксикацией наблюдали у детей, инфицированных несколькими вирусами (ВЭБ, Коксаки В4, В5, В6). Частые рецидивы аденоидита и ларинготрахеита на фоне субфебрилитета отмечены при активации персистирующей инфекции смешанного вирусно-микробного характера (ЦМВ, *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*). В клинической картине у этих детей доминировал кашель различной окраски: приступообразный, лающий, сухой, до рвоты, непродуктивный с трудно отходящей мокротой. При риновирусной инфекции первичной областью поражения являлись слизистые оболочки назофарингеальной области у детей дошкольного и школьного возраста. Заболевание начиналось с непродолжительной (до 2 дней) лихорадки, но с сохранением до 3–4-х мес. насморка и короткого изнуряющего кашля. Из-за плохого самочувствия и головных болей снижалась трудоспособность, больные реже посещали школу, нарушался рабочий режим родителей, а у детей раннего возраста изменялись сроки вакцинопрофилактики. У одной трети больных бактериальное осложнение (*S. aureus*) приводило к развитию гайморита и гнойного отита, конъюнктивита. Наряду с риновирусом и РС-вирусом наиболее часто на непрерывно рецидивирующее течение фарингита и тонзиллита у школьников влияли респираторные формы хламидийной и микоплазменной инфекции, а также грибы рода *Candida*. Хронизации воспалительного процесса в носоглотке способствовали неадекватная терапия антибиотиками пенициллинового ряда и дисфункция фагоцитарного звена иммунной системы. Нередко у детей младшего возраста (15 %) кандидоз слизистой зева вызывал ежемесячные приступы обструктивного ларинготрахеита со стенозом гортани 1–2-й степени, лихорадкой, одышкой, коклюшеподобным кашлем, который впоследствии трансформировался в обструктивный бронхит с нарушением бронхиальной проходимости. У детей старшего возраста тонзилломикоз проявлялся симптоматикой хронического тонзиллита стрептококкового генеза. В этих случаях при бактериологическом исследовании материала со слизистой зева выделяли не только грибковую флору, но и культуру зеленающего стрептококка. У больных с патологией верхнего отдела респираторного тракта независимо от возраста в 16,8 % случаев (44 чел.) первыми симптомами были признаки лимфаденита: лихорадка, локальная болезненность при пальпации шейных лимфатических узлов, отграниченных от окружающих тканей. При генерализованном лимфадените кроме стрептококковой и стафилококковой инфекции выделяли ЦМВ и ВЭБ. Клиническую картину составляли длительная лихорадка (38–39 °С), выраженная интоксикация, болезненность увеличенных шейных и подчелюстных лимфатических узлов, а у 13 больных — и подмышечных лимфатических узлов. У больных с хроническим лимфаденитом с атипичной клинической картиной — без симптомов интоксикации, с ринитом, конъюнктивитом, ангиной, кашлем, эозинофилией (5–8 %), моноцитозом (9–12 %) на фоне

субфебрилитета — определяли в качестве возбудителей *C. pneumoniae* (38 %), *C. trachomatis* (18 %), *M. pneumoniae* (21 %). У части пациентов (24 %) с тяжелым рецидивирующим течением лимфаденита были смешанного вирусно-микробного генеза (хламидии, стафилококки, стрептококки, ВЭБ, *Candida alb.*). Спектр возбудителей обструктивного бронхита имел возрастные особенности. Так риновирус, ЦМВ, РС-вирус и аденовирус (38) чаще обнаруживали у детей раннего возраста (2–4 года). У детей школьного возраста определяли ВПГ 1-го и 2-го типов, ВЭБ, Коксаки В4, В6. Сочетание вирусных агентов с хламидийными и микоплазменными возбудителями, а нередко и с грибковой флорой вызывало затяжное течение бронхита с длительным кашлем и нарушением бронхиальной проходимости по рестриктивному типу по показателям спирометрии. При наблюдении больных с бронхиальной астмой обнаружили, что выявленные вирусные и микробные возбудители явились причиной формирования тяжелых форм бронхиальной астмы. Кроме того, пневмококки, гемофильная палочка и *Candida alb.* стимулировали гиперпродукцию иммуноглобулина Е. Таким образом часто болеющие дети с обструктивным синдромом, инфицированные вирусно-бактериальными ассоциациями и грибковой флорой, увеличивают группу риска по формированию тяжелых форм бронхиальной астмы. Непрерывно рецидивирующее течение атопического дерматита и аллергического круглогодичного ринита сопровождалось вирусно-бактериальной патологией респираторного тракта и в этом случае снижало эффективность специфической иммунотерапии. Проводимая антибактериальная терапия была недостаточно эффективной по следующим причинам: не учитывался спектр возбудителей и иммунный ответ больного. Так, у часто болеющих детей (ЧБД) ОРВИ с проявлениями назофарингита, тонзиллита, бронхита этиологический фактор чаще представляет группу микробных возбудителей (гемофильная палочка, стрепто- и стафилококки, хламидии и микоплазма), а вирусная инфекция вызывает развитие бактериальных осложнений (гнойные отиты, гаймориты, синуситы, пневмонии) в результате неполноценного иммунного ответа при снижении продукции интерферонов. У больных с аллергическими заболеваниями (35 чел.) атопический синдром усиливался за счет группы бактериальных аллергенов (гемофильная палочка, пневмококки, стафилококки, клебсиелла) при наличии у этого контингента сопутствующих вирусно-бактериальных инфекций без проведения адекватной терапии с учетом состояния иммунной системы. С другой стороны, длительные заболевания могли стать причиной развития атопии. Выявлены различные нарушения в системе интерфероногенеза. Так, снижение индуцированной продукции IFN- α отмечено у 68 % (85) детей, а угнетение индуцированной продукции IFN- γ — у 36 % (43) обследованных. У больных с атопией обнаружено обратное соотношение: IFN- γ — 67 % (55), IFN- α — 24 % (26). Однако у больных с аллергическими

заболеваниями при частых ОРВИ и наличии смешанной сенсibilизации вирусно-бактериальными антигенами содержание как $IFN-\alpha$, так и $IFN-\gamma$ на 43–50 % (64) ниже уровня у здоровых. Следует отметить, что при этом содержание сывороточного IFN не изменялось. Исследования иммунного статуса в целом выявили взаимосвязь клиникоиммунологических показателей. У больных с частыми рецидивами ОРВИ и бактериальными осложнениями (микоплазма, хламидии, пневмококки, грибы рода *Candida*) обнаружено снижение в 1,5–2 раза содержания Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD95, CD71), В-лимфоцитов (CD22, CD19), НК-клеток (CD16), показателей фагоцитоза (ФЧ, ФИ) и хемилюминесценции (спонтанный и стимулированный тест) и иммуноглобулина G при повышении в 1,5–2,5 раза циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. В этих случаях клинические проявления соответствовали картине назофарингита, трахеоларингита. При локализованных формах респираторной инфекции с обострениями до 3–4 раз в год отмечены нарушения в основном процессов фагоцитоза: повышение НСТ-теста и показателей хемилюминесценции в 2 раза, но снижение в 3 раза фагоцитарного числа. Однако при рецидивирующем тонзилломикозе низкими были все показатели функционального состояния гранулоцитов и количество НК-клеток (58) ($p < 0,05$). Уменьшение в 2 раза содержания Т-лимфоцитов (CD4, CD25), цитокинов (IL-2), НК-клеток и фагоцитарного числа определялось у 64 % больных, инфицированных хламидиями в сочетании с микоплазмой, пневмококками. Таким образом, наши исследования свидетельствуют, что выраженные нарушения иммунной системы (по комбинированному типу) и интерфероногенеза соответствовали тяжелому непрерывно рецидивирующему течению заболеваний респираторного тракта при персистенции вирусных и микробных антигенов.

У детей школьного возраста с патологией носоглотки частые рецидивы и ежедневные клинические проявления сопровождались нарушением фагоцитарного звена иммунной системы — в большей степени по угнетению поглотительной активности гранулоцитов со снижением их переваривающей способности и уменьшением в 2 раза абсолютного фагоцитарного показателя. Выявленные изменения иммунологических показателей у обследованных больных использовались нами для оценки активности течения и прогноза заболевания, позволяли предположить вид возбудителя и определить методы диагностики. Очевидно высокая частота рецидивов у больных с микст-инфекцией и наличием аллергического компонента воспаления обусловлена тем, что при проведении базисной терапии не учитывался уровень иммунной недостаточности и не вводились иммунокорректирующие препараты. В связи с этим в зависимости от степени патогенности и вида возбудителя, а также активности респираторного заболевания использовали лейкинферон и IFN- α в различных лекарственных формах (ампулы для внут-

римышечных инъекций, свечи для ректального введения и мазь для обработки слизистых оболочек). С целью повышения противовирусной защиты применяли парентерально IFN- α с учетом возраста от 0,1 млн МЕ до 0,25-0,5 млн МЕ по 4-6 введений на курс. При бактериальных осложнениях комбинировали введение IFN- α с внутримышечными инъекциями лейкинферона (10 000 МЕ) с интервалами в 2-3 дня между препаратами. В качестве поддерживающей интерферонотерапии вводили лейкинферон (40 000 МЕ) ректально по 1 свече в день 2-3 раза в нед. Иммунореабилитация осуществлялась парентеральным введением лейкинферона с интервалом в 2-3 дня с курсовой дозой до 50 000 МЕ. Лейкинфероновая мазь использовалась в острой фазе заболевания и в качестве профилактического средства в периоды вирусных эпидемий, вводилась интраназально для обработки слизистых оболочек и кожных покровов при поражении ВПГ 1-го и 2-го типов. С целью усиления бактерицидной защиты — повышения активности фагоцититарного звена иммунной системы вводили лейкинферон в форме инъекционного препарата, свечей (чаще у детей до 10 лет) и мази. Разовая и курсовая дозы зависели от возраста ребенка, клинических проявлений заболевания и выраженности иммунных нарушений. Лейкинферон и IFN сочетали с базисной терапией (антибиотики, муколитики, антигистаминные и при необходимости кортикостероидные препараты). Побочные реакции отмечены не были. У 3 больных при первой инъекции лейкинферона отмечен кратковременный субфебрилитет без лихорадки при последующих введениях. Двукратное введение лейкинферона перед курсом антибактериальной терапии усиливало эффективность антибиотика. Установлена терапевтическая значимость используемых иммуномодуляторов, обладающих противовирусным, противовоспалительным и антибактериальным действиями. Первый положительный результат от двукратного введения лейкинферона отмечался уже к концу 1-2-х сут. (табл. 2) и заключался в снижении острой фазы заболевания: улучшалось самочувствие, появлялся аппетит, нормализовалась температура, стихали катаральные явления, изнуряющий сухой приступообразный кашель сменялся более продуктивным с отхождением мокроты. У ЧБД при развитии синдрома нейтропении, тромбоцитопении и тенденции к лейкопении лейкинферон приводил к нормализации показателей крови, а при повторных обострениях отмечались адекватный лейкоцитоз и нейтрофилия.

После 2 курсов введения лейкинферона (№ 8–14) при обострениях респираторных инфекций отмечено снижение титров антител до додиагностического уровня и отрицательный результат по ПЦР и иммуноферментному анализу (ИФА) определения антител и антигенов вирусов, микробных и грибковых возбудителей. Комплексная терапия с использованием лейкинферона и IFN- α значительно снижала частоту респираторных инфекций и их осложнений.

Таблица 2
Влияние лейкинферона и IFN-α на симптомы заболеваний респираторного тракта и обнаружение инфекционных агентов у детей (n = 261)

Снижение показателей симптомов к окончанию лечения, % от исходного							
Симптомы и методы выделения возбудителей (n = 261; 100 %)	До лечения	Периоды лечения					
		2 сут.	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	3 мес.	6–12 мес.
Заложенность носа	62 (162)	45	31	22	1	0	
Выделения из носа	84 (219)	54	24	2	0	0	
Приступ кашля	74 (193)	32	5	0	0	0	
Сухой кашель	92 (240)	64	21	3	0	0	
Влажный кашель (снижение частоты в течение дня и отсутствие кашля в ночное время)	100 (261)	51	13	3	0	0	
Обструктивный синдром	45 (117)	33	15	2	0	0	
Лихорадка	67 (170)	2	0	0	0	0	
Возбудитель:							
I. Бактериологический метод выделения							
Пневмококк	85 (222)			34	21	11	
Стрептококк зеленающий	65 (169)			17	7	0	
Стафилококк золотистый	75 (196)			21	11	0	
Грибы рода <i>Candida</i>	62 (162)			28	13	0	
II. Хламидии (ИФА-АТ) ПЦР-ДНК							
	45 (117)				25	1	
	32 (83)			2	0	0	
III. Микоплазма (ИФА-АТ) ПЦР-ДНК							
	38 (99)				28	1	
	23 (60)			3	1	0	
IV. Вирусы:							
						2	
ВЭБ (ПЦР-ДНК)	75 (196)						
Коксаки-вирусы (ИФА)	56 (146)					38	1

позволяла отказаться от применения антибактериальных средств и проведения оздоровительных и реабилитационных мероприятий, а также улучшала функциональное состояние респираторного тракта. При восстановлении деятельности иммунной системы и элиминации вирусно-бактериальных агентов под действием лейкинферона (суммарная доза — 60 000 МЕ) у ЧБД ремиссия удлинялась от 6 до 12 мес. В тех случаях, когда дети, получающие лейкинферон, все же переносили ОРЗ, заболевание у них имело более легкое течение: отсутствовали симптомы интоксикации и лихорадки, при ринорее не было заложенности носа, при трахеите и бронхите отмечался короткий продуктивный кашель 3–4 раза в день без приступов в ночное время, бронхообструктивный синдром не требовал длительного применения бронходилататоров и кортикостероидных средств. Нередко аускультативная картина в бронхах улучшалась только при добавлении муколитиков ингаляционным путем, а весь период заболевания сокращался от 1,5–2 мес. до 10–14 дней. У больных с обструктивным ларингитом наибольший эффект достигался в тех случаях, когда лейкинферон и IFN-α применяли при первых клинических проявлениях и благодаря этому отпадала необходимость в госпитализации. Под действием данных препаратов нормализовалась продукция IFN-α и IFN-γ, что исключало применение токсических противовирусных препаратов, сокращало срок острой фазы заболевания и позволяло быстро заменить инъекции на свечи. Иммунореабилитация с помощью

лейкинферона помогала уменьшить аллергический компонент воспаления, а сокращение процента вирусно-бактериальных осложнений у больных с аллергическим ринитом улучшало эффективность специфической иммунотерапии препаратами аллергенов. Сочетание базисной терапии с препаратами IFN и лейкинферона у пациентов с заболеваниями респираторного тракта — наиболее рациональный и эффективный метод, который способствует более гладкому течению ОРЗ, оказывает положительное влияние на аллергическую фазу воспаления у больных с обструктивным ларинготрахеобронхитом, ускоряет процесс выздоровления и имеет экономическую значимость, сокращая сроки нетрудоспособности родителей по уходу за больным ребенком и материальные затраты на приобретение дорогостоящих противовирусных и антибактериальных средств. Многолетний опыт использования лейкинферона и IFN-α доказывает необходимость их применения у детей с вирусно-бактериальными заболеваниями респираторного тракта, у ЧБД и пациентов с обструктивным бронхитом в целях предупреждения развития хронических форм, приводящих к органной недостаточности и ранней инвалидизации, и снижения процента больных, составляющих группу риска по формированию бронхиальной астмы (БА) уже в младшем возрасте.

При проведении клинко-иммунологического мониторинга у детей с заболеваниями носоглотки и респираторного тракта выявлены нарушения функций иммунной системы в зависимости от частоты

Таблица 3
Динамика иммунологических показателей у детей с заболеваниями респираторного тракта при лечении лейкоинфероном и IFN- α

Группы больных	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD22 ⁺	CD16 ⁺	ИЛ-2	ИФН- α	ИФН- γ	ФЧ / АФП
1-я группа (n = 124).								
Патология носоглотки. До лечения	56 ± 1,2* 1,3 ± 0,2**	38 ± 1,1 0,87 ± 0,04	15 ± 0,3 0,38 ± 0,07	9,1 ± 0,6 0,13 ± 0,02	21,0 ± 1,1	78,2 ± 1,6	12,2 ± 1,0	4,0 ± 0,04 / 1213,0 ± 105,0
1-я группа.								
Патология носоглотки. После лечения	62 ± 0,9 1,98 ± 0,1	44 ± 1,2 1,4 ± 0,05	21 ± 1,0 0,78 ± 0,03	18 ± 0,4 0,65 ± 0,03	24,0 ± 1,2 p = 0,067***	161,0 ± 1,3	32,1 ± 0,9	8,0 ± 0,02 / 5230,0 ± 131,0
2-я группа (n = 137).								
Патология респираторного тракта. До лечения	47 ± 1,0 0,78 ± 0,08	31 ± 0,2 0,64 ± 0,09	12 ± 0,5 0,33 ± 0,04	8,0 ± 0,07 0,16 ± 0,08	10,0 ± 0,9	67,0 ± 1,2	13,0 ± 1,1	3,0 ± 0,07 / 987,0 ± 98,0
2-я группа.								
Патология респираторного тракта. После лечения	67 ± 0,03 2,1 ± 0,07	47 ± 1,0 1,6 ± 0,08	19 ± 0,6 0,72 ± 0,08	13 ± 0,7 0,72 ± 0,09	28,0 ± 1,2	121,0 ± 0,4	30,0 ± 0,7	9,2 ± 0,05 / 3897,0 ± 97,0
Здоровые (20 чел.)	65 ± 1,2 2,2 ± 0,4	46 ± 1,2 1,6 ± 0,5	18 ± 1,1 0,6 ± 0,09	12 ± 1,6 0,6 ± 0,1	20,0 ± 1,3	160 ± 11,2	32,0 ± 1,2	8–10 / 3800,0–6000,0

Примечание: * — процент; ** — абсолютное количество в тысячах, *** — в остальных случаях $p < 0,003–0,001$ при сравнении данных по группам до и после лечения.

рецидивов и патогенности возбудителя (табл. 3). Выраженные изменения иммунограммы с угнетением фагоцитоза, снижением содержания Т- и В-лимфоцитов, а также уровня НК-клеток, цитокинов (ИЛ-2), IFN- α и IFN- γ отмечены у больных с обструктивным ларинготрахеитом. Тяжелое течение заболевания, требующее частых госпитализаций, у этого контингента было обусловлено наличием смешанной вирусной (ЦМВ, ВПГ 1-го типа, РС- и аденовирус) и микробной (хламидии, пневмококк, грибы рода *Candida*, гемофильная палочка) инфекции. У больных с локализованной формой воспалительного процесса носоглотки и наличием 1–2 видов возбудителя выявляли снижение только фагоцитарной способности нейтрофилов. Длительность периода обострения респираторного заболевания зависела от присоединения аллергического компонента, вызванного стимуляцией синтеза IgE микробной и грибковой флорой. Одной из причин рецидивирующих лимфаденитов было инфицирование ВЭБ, хламидиями и микоплазмой. Стойкая положительная клиническая динамика была достигнута только при использовании иммуномодуляторов лейкоинферона и IFN- α . Скорый эффект от применения этих препаратов выражался снижением симптомов острой фазы воспаления уже к концу первых суток. Антибактериальные средства, вводимые на 3-й день с начала лечения иммунокорректорами, назначались только тяжелым больным со смешанной инфекцией при 1-м курсе. При повторных курсах введения лейкоинферона и IFN- α необходимости в дополнительном лечении антибиотиками не было. Курсовая доза иммунотерапии сокращалась, так как клинический эффект наступал быстро и сохранялся в течение длительного времени. Ремиссионный период увеличивался до 1–2 лет у детей раннего возраста, а у школьников редкие эпизоды респираторного заболевания проявлялись легким насморком без нарушения трудоспособности.

Заключение

Результаты проведенной работы убеждают в необходимости применения лейкоинферона и IFN- α у детей с респираторными заболеваниями как в наиболее рациональном и эффективном методе терапии. Особенно это касается детей с обструктивным ларинготрахеитом, который представляет угрозу формирования аллергических заболеваний, в том числе БА. Только своевременное введение в терапию этих иммуномодуляторов может предупредить развитие хронических форм заболеваний и раннюю инвалидизацию.

Литература

1. Самсыгина Г.А., Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний у детей. Consilium Medicum 2001, 2, прил.: 3–7.
2. Баранов А.А. (ред.). Здоровье детей России. М.; 1999. 66–68, 116–120.
3. Урсова Н.И., Таточенко В.К. Лечебная тактика при острых заболеваниях носоглотки. Рус. мед. журн. 1999. 7 (11): 520–522.
4. Самсыгина Г.А., Саидова Н.А. Показания и противопоказания к проведению антибактериальной терапии при острой инфекции респираторного тракта у детей. Consilium medicum. Педиатрия 2003; 2, прил.: 3–8.
5. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за 2001 г. Эпидемиол. и инфекц. болезн. 2002; 3: 64.
6. Шахнина И.Л. Инфекционные заболевания в Российской Федерации. Здоровоохранение 1998; 9: 169–172.
7. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. Концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических заболеваниях. Журн. микробиол. 1996; 5: 8–15.
8. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Колесникова Н.В. и др. Иммунокорректирующее лечение при инфекциях — вопросы стратегии. В кн. "Успехи клинической иммунологии и аллергологии". М.; 2001; т. 2: 199–229.

Поступила 03.10.05
 © Долгина Е.Н., Беляев Д.Л., 2007
 УДК 6162-053.2-085.339