УДК 616-021.3

Майоров Р.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЧАСТЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия

Резюме. *Выполнено исследование влияния различных иммунокорригирующих препаратов на частоту респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста. Обследовано 359 детей. Выявлено, что проведение иммунокоррекции, включающей глюкозаминилмурамилдипептид в сочетании с витаминно-минеральным комплексом, приводит к снижению частоты респираторных инфекций и их осложнений, восстанавливает нарушенные параметры иммунного статуса: CD3, CD4, CD16, НСТ-тест индуцированный, IFN-γ, TNF-α и IgG. Использование интерферон альфа-2b в сочетании с витаминно-минеральным комплексом с профилактической целью значимо снижает только частоту респираторных инфекций и восстанавливает часть нарушенных параметров иммунного статуса: TNF-α, CD16.*

Ключевые слова: *частые респираторные заболевания, дети, иммунокоррекция*

Maiorov R.V.

EFFICIENCY OF SOME IMMUNOCORRECTIVE MEDICINES FOR PREVENTION OF RESPIRATORY INFECTIONS AT CHILDREN

Summary. *Investigation of efficiency of some immunocorrective medicines on frequency of respiratory infections and their complications at 359 children of younger school age with often respiratory infections was made. It was revealed, that preventive immunocorrection by Glucoseminyl muramildipeptide and vitamin-mineral complexes can statistically significantly reduce the frequency of respiratory infections and their complications, and restore the defective parameters of immune status: CD3, CD4, CD16, the NBT-TEST induced, IFN-γ, TNF-α and IgG. Preventive use of interferon alpha-2b in combination with vitamin-mineral complexes statistically significantly reduces only the frequency of respiratory infections and some of defective parameters of immune status: TNF-α, CD16.*

Key words: *recurrent respiratory diseases, children, , immunomodulatory therapy.*

Введение. Наиболее распространенной причиной обращения к врачу в детском возрасте являются инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. Отдельно выделяется категория часто болеющих детей (ЧБД), являющаяся особой группой диспансерного наблюдения [1, 6]. Частые инфекционные заболевания дыхательных путей приводят к снижению функциональной активности иммунной системы, формированию хронических воспалительных процессов, способствуя нарушению физического и нервно-психического развития детей [1, 8]. Группа ЧБД чаще выявляется среди детей, посещающих организованные детские коллективы [2]. При этом частые заболевания детей поглощают значительные материальные ресурсы, связанные как с затратами на лечение, так и с потерей трудового времени родителей, тем самым нанося серьёзный экономический ущерб [7]. Следовательно, актуальной медицинской и социально-экономической задачей является разработка и совершенствование методов

первичной и вторичной профилактики частых респираторных инфекций у детей, посещающих организованные детские коллективы. С этой целью активно используются различные иммунокорректоры [1, 2]: препараты растительного происхождения [2, 7], бактериальные вакцины [2, 5], интерфероны [2, 4]. Однако в большинстве исследований, посвященных этой теме, отсутствуют группы сравнения, а они сами нередко носят рекламный характер.

Нами не найдено работ, посвященных сравнительной оценке эффективности различных иммунокорригирующих препаратов, применяемых для уменьшения инфекционной заболеваемости среди часто болеющих детей младшего школьного возраста, что и послужило основанием для данной работы.

Цель исследования. Оценить эффективность применения различных иммунокорригирующих препаратов, влияющих на частоту респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста**.**

Материалы и методы. Обследовано 359 детей младшего школьного возраста (от 7 до 11 лет), проживающих на территории г. Твери и Тверской области. В соответствии с критериями, предложенными В.Ю. Альбицким в 2003 г., согласно которым к ЧБД относятся дети, переносящие 4 и более инфекционных заболевания верхних дыхательных путей в год, выделены группы часто и эпизодически болеющих детей (ЭБД). Школьники, переносящие от 1 до 3 респираторных инфекций в год, составили группу ЭБД [1]. К группе ЧБД отнесены 200 школьников: мальчиков - 96 (48%) , девочек - 104 (52%); средний возраст - 8.7±1.5 лет. К группе ЭБД отнесены 159 детей: мальчиков 77 (48.4%), девочек – 82 (51.6%); средний возраст - 8.5±1.3 лет. Статистически значимых различий по возрасту и полу между часто и эпизодически болеющими детьми в выделенных возрастных группах не было.

Критериями исключения из исследования являлись невозможность или нежелание родителей ребенка дать информированное согласие на участие в исследовании, использование иммунокорригирующих препаратов в лечении обследуемых в течение последних 6 месяцев до начала исследования и наличие подтвержденного первичного иммунодефицита. Для соблюдения принципа анонимности в соответствии с Хельсинской декларацией 1983 г. о правах пациента всем участникам исследования присваивался порядковый номер. Дети, входившие в группу ЧБД, были разделены на 4 группы по 50 человек в каждой. Статистически значимых различий по возрасту и полу между детьми в выделенных группах не было. Показанием к проведению профилактической иммунокоррекции явилась повышенная заболеваемость детей респираторными инфекциями. Схемы назначения лекарственных средств определялись инструкциями по их применению [6]. В связи с тем, что в настоящее время, в большинстве регионов России в рационе сохраняется значительный дефицит витаминов и микроэлементов, что может явиться фактором, снижающим резистентность организма к инфекционным возбудителям [3], дополнительно назначался прием внутрь комплекса поливитаминов и минералов. Были сформированы следующие группы исследования.

Группа 1 – дети не получали никаких препаратов.

Группа 2 – дети получали комплекс поливитаминов и минералов (препарат мультитабс-юниор, не имеющий прямого иммунокорригирующего действия) по схеме 1 таблетка 1 раз в день - 30 дней; проведено 3 курса лечения с интервалом в 1 месяц.

Группа 3 - дети получали глюкозаминилмурамилдипептид (препарат синтетического происхождения ликопид в таблетках по 1 мг) по схеме 1 таблетка 1 раз в день под язык на протяжении 10 дней; проведено 2 курса лечения ликопидом с интервалом в 2 месяца и 3 курса комплекса поливитаминов и минералов по схеме аналогичной группе 2.

Группа 4 - дети получали интерферон альфа-2b (виферон гель для местного применения) по схеме полоска геля длиной не более 0,5 см на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа 2 раза в день на протяжении 14 дней; проведено 2 курса лечения препаратом виферон гель с интервалом в 2 месяца и 3 курса комплекса поливитаминов и минералов по схеме аналогичной группе 2.

Прием препаратов проводился с профилактической целью с первых дней октября месяца перед ожидаемым подъемом инфекционной заболеваемости.

У ЧБД, принявших участие в исследовании, оценивались частота респираторных инфекций, количество их осложнений и частота использования антибактериальных средств. Кроме того, выполнялись иммунологические исследования. Для оценки влияния проводимых профилактических программ на заболеваемость респираторными инфекциями во всем организованном детском коллективе у эпизодически болеющих одноклассников ЧБД, получавших лечение, оценивалась частота инфекционных заболеваний дыхательных путей. Оценка исследуемых показателей выполнялась двукратно. Первое обследование проводилось в период с 15 по 20 сентября, то есть до начала применения иммунокорригирующих препаратов, второе - через 12 месяцев после первого.

Для оценки показателей иммунной системы использовались следующие лабораторные методы: 1) фенотипирование иммунокомпетентных клеток по кластерам дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 на проточном цитофлюориметре "Coulter Epix XL" (США) с применением диагностических наборов фирмы «Immunotech» (Чехия); 2) определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов M, G, A и цитокинового профиля: интерферон-альфа (IFN-α), интерферон-гамма (IFN-γ), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) на иммуноферментном анализаторе "Alisei Q.S." (Италия), с использованием диагностических наборов фирмы Bender Med-Systems (Австрия); 3) функциональную активность нейтрофилов оценивали микроскопически по количеству (в %) диформазан-положительных нейтрофилов в спонтанном и стимулированном зимозаном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест).

Полученные лабораторные данные у часто болеющих детей сравнивали с нормальными показателями, определенными при обследовании здоровых детей на территории Тверской области (контрольная группа).

Для статистической обработки данных применяли пакеты программ Statistica 10 и StatGraphics Centurion 16.1. При нормальном распределении признака (правило «трех сигм») применяли критерий Стьюдента (t-тест), при отличном от нормального распределения признака – критерий Манна-Уитни (U-тест) и критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Изучаемые количественные показатели в работе представлены в виде M±SD, где M - среднее значение, а SD - стандартное отклонение.

Результаты и их обсуждение. Изменения частоты респираторных инфекций, их осложнений, а также частоты приема антибиотиков у часто болеющих детей младшего школьного возраста приведены в таблице 1. У детей 1-й и 2-й групп не зафиксировано статистически значимых различий по частоте инфекционных заболеваний дыхательных путей при первом и втором исследовании. Снижение числа эпизодов респираторных инфекций за год выявлено у детей в 3-й и 4-й группах. При этом у детей 3-й группы число инфекционных заболеваний дыхательных путей уменьшилось в большей степени и сравнялось с верхней границей возрастной нормы.

Известно, что среди ЧБД течение респираторных инфекций часто отягощается развитием осложнений, в том числе отитами, гайморитами, пневмониями, синуситами [8]. У детей 3-й группы отмечено статистически значимое снижение частоты осложнений респиратор-

ных инфекций при повторном обследовании. Одним из показателей тяжести инфекционного заболевания является необходимость использования в его лечении антибактериальных препаратов [2]. Снижение частоты их применения зафиксировано у детей также 3-й группы.

Следовательно, наибольшая эффективность проведенных профилактических мероприятий имела место у детей 3-й группы, которые получали глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) в сочетании с витаминно-минеральным комплексом. Меньший профилактический эффект был у детей 4-й группы, получавших интерферон альфа-2b (виферон гель) в сочетании с витаминно-минеральным комплексом, что возможно связано с тем, что причиной респираторных инфекций у ЧБД являются не только вирусные, но и бактериальные возбудители, а также их ассоциации [2]. Применение только витаминно-минеральных комплексов в виде препарата мультитабс-юниор не оказывало статистически значимого влияния на оцениваемые показатели.

В проведенном исследовании профилактические мероприятия носили массовый характер: в выбранных классах большинство (90% и более) часто болеющих школьников, получали лекарственные препараты. Дети из разных групп не контактировали друг с другом во время учебных занятий, так как учились в разных классах. Подобный дизайн исследования позволил установить, что проведение массовой профилактической иммунокоррекции у ЧБД в 3-й группе нарушало эпидемический процесс распространения инфекционных заболеваний дыхательных путей во всем организованном детском коллективе. Это приводило к снижению частоты респираторных инфекций не только у детей, непосредственно получавших иммунокоррригирующие препараты, но и у их эпизодически болеющих одноклассников (таблица 2).

Частые инфекционные заболевания у детей ассоциируются с комплексными изменениями в иммунной системе [2]. Поэтому, для оценки иммуномодулирующих эффектов исследованных препаратов было выполнено определение ряда показателей иммунной системы. В таблице 3 представлены статистически значимые показатели иммунограммы детей в динамике, выявлены комплексные отличия показателей в группах ЧБД при сравнении с контрольной группой. Отмечается более низкий уровень CD3, CD4 и CD16 лимфоцитов, а также концентрации IFN-γ. Указанные нарушения у ЧБД сопровождаются снижением функциональной активности нейтрофилов: значение НСТ-теста индуцированного было ниже у ЧБД, чем в группе контроля. Кроме того, у детей отмечено увеличение содержания TNF-α и IgG. При сравнении с контрольной группой не было выявлено статистически значимых различий следующих параметров: CD8, CD19, IgA, IgM, IFN-α, НСТ-тест спонтанный (данные не приводятся). На момент лабораторного обследования все школьники находились в состоянии относительного клинического здоровья, и время после последнего эпизода инфекционного заболевания составляло у них более 3 недель. Таким образом, выявленные в группах ЧБД изменения иммунного статуса, типичные для острых или хронических воспалительных реакций, указывают на силу негативного воздействия частых инфекционных заболеваний дыхательных путей на состояние здоровья детей.

Через 12 месяцев после начала профилактической программы у детей 3-й и 4-й групп имели место статистически значимые изменения показателей иммунограммы.

У детей 4-й группы, получавших интерферон альфа-2b (виферон гель для местного применения) в сочетании с витаминно-минеральным комплексом, наблюдалось увеличение CD16 и уменьшение TNF-α. Наибольшая положительная динамика показателей иммунограммы отмечена у детей 3-й группы, в которой дети получали глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) в комплексе с поливитаминами и минералами. У детей этой группы было зафиксировано увеличение числа CD3, CD4, CD16 лимфоцитов, повышение показателя НСТ-теста индуцированного и уровня IFN-γ, снижение содержания TNF-α и IgG. Таким образом, у

детей этих групп было выявлено восстановление изменённых показателей иммунного статуса, преимущественно 3-й группы, что наряду с выраженной способностью влиять на эпидемический процесс распространения инфекционных заболеваний делает применение исследованных иммунокорректоров эффективным для профилактики частых респираторных инфекций в организованных детских коллективах.

Таблица 1

Изменение частоты респираторных инфекций, их осложнений и использования антибиотиков у детей младшего школьного возраста

Показатель	**Группа 1, n = 50**		**Группа 2, n = 50**		**Группа 3, n = 50**		**Группа 4, n = 50**	
	1–е исследование	2-е исследование	1–е исследование	2-е исследование	1–е исследование	2-е исследование	1–е исследование	2-е исследование
Количество респираторных инфекций	6,78± 0,6	6,63 ± 0,5	6,84± 0,.3	6,5 ± 0,5	7,28± 0,6	4 ± 0,4**	6,88± 0,5	5,3 ± 0,4*
Количество осложнений	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,6 ± 0,4	0,6 ± 0,3**	1,6 ± 0,4	0,96 ± 0,3
Частота использования антибиотиков	3,7 ± 0,15	3,5 ± 0,17	3,9 ± 0,14	3,6 ± 0,16	3,9 ± 0,14	2,4 ± 0,1**	3,9 ± 0,12	3,3± 0,15

Примечание. *p<0.05; ** p<0.001 по отношению к результату 1 исследования той же группы.

Таблица 2

Изменение частоты респираторных инфекций у эпизодически болеющих одноклассников детей, получавших профилактическую иммунокоррекцию

Показатель	**Группа 1, n=40**		**Группа 2, n=48**		**Группа 3, n=38**		**Группа 4, n=33**	
	1–е исследование	2-е исследование	1–е исследование	2-е исследование	1–е исследование	2-е исследование	1–е исследование	2-е исследование
Количество респираторных инфекций	2,5± 0,4	2,7 ± 0,3	2,0± 0,2	1,7 ± 0,4	2,4± 0,4	1,5 ± 0,3*	2,1± 0,5	1,6 ± 0,3

Примечание. * p<0.05 по отношению к результату 1-го исследования той же группы.

Таблица 3

Динамика показателей иммунограммы у часто болеющих детей

Показатель	**Контроль, n=45**	**Группа 1, n = 50**		**Группа 2, n = 50**		**Группа 3, n = 50**		**Группа 4, n = 50**	
		1–е исследование	2-е исследование	1–е исследование	2-е исследование	1–е исследование	2-е исследование	1–е исследование	2-е исследование
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CD3, %	68,5± 5,1	57,6± 7,7*	57,2± 8,2*	56,6± 7,7*	58,2± 8,2*	57,1± 6,5*	68,4± 4,4^	57,6± 6,2*	58,6± 7,5*
CD3, кл/мм^3	1640± 300	1200± 350*	1160± 390*	1100± 330*	1230± 420*	1180± 410*	1550± 380^	1210± 350*	1290± 520*
CD4, %	38,4± 3,3	30,9± 6,1*	30,1± 6,3*	30,2± 5,4*	30,8± 6,0*	30,7± 2,7*	36,2± 2,3^	29,7± 6,5*	30,3± 6,4*
CD4, кл/мм^3	916± 190	600± 135*	580± 140*	590± 140*	620± 153*	605± 85*	820± 100^	570± 150*	598± 150*
CD16, %	15,6± 6,3	9,1± 4,4*	8,9± 4,2*	8,8± 5,3*	9,3± 5,9*	9,2± 4,3*	18,3± 4,4^	9,1± 6,8*	14,5± 5,8^
CD16, кл/мм^3	332± 65	163± 47*	170± 41*	160± 52*	175± 55*	175± 58*	351± 71^	166± 50*	310± 74^
IgG, мг/мл	9,1± 4,1	16,2± 5,8*	15,8± 5,5*	15,3± 4,7*	16,5± 5,7*	15,8± 2,5*	11,1± 3,8^	15,5± 5,7*	13,4± 4*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
IFN-γ, пг/мл	50± 37,5	25,9± 13,3*	25,6± 12,7*	24,7± 46*	27,3± 11,5*	27,9± 8,5*	52,3± 13,7^	24,3± 12,6*	27,8± 11,3*
TNF-α, пг/мл	3,8± 1,1	8,6± 2,1*	8,4± 2,2*	8,4± 2,5*	7,8± 2,3*	8,4± 1,7*	4,3± 1,4^	8,5± 2,2*	7,1± 2,1*^
НСТ-тест индуцированный, %	57± 16,7	32,2± 15,5*	31,9± 14,8*	31,6± 13,9*	35,3± 15,2*	37,7± 7,9*	63,9± 13,9^	33,5± 14,6*	35,3± 15,3*

Примечание. * $p<0.05$ по отношению к контрольной группе; ^ $p<0.05$ по отношению к результату 1-го исследования той же груп .

Выводы.

1) Применение у часто болеющих детей младшего школьного возраста иммунокорригирующего препарата глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) совместно с витаминно-минеральным комплексом приводит к статистически значимому снижению частоты респираторных инфекций, их осложнений и частоты использования антибиотиков, а также восстанавливает нарушенные показатели иммунного статуса: увеличивает число CD3, CD4, CD16 клеток, уровень НСТ-теста индуцированного и IFN-γ, приводит к снижению уровня TNF-α и IgG.
2) Профилактическое использование интерферон альфа-2b (виферон гель) совместно с витаминно-минеральным комплексом статистически значимо снижает только частоту респираторных инфекций и восстанавливает часть измененных показателей иммунного статуса: CD16 и TNF-α.
3) Способность глюкозаминилмурамилдипептида, назначаемого совместно с комплексом поливитаминов и минералов, снижать не только частоту респираторных заболеваний, но и количество их осложнений, а также число приема антибиотиков, делает его предпочтительным для проведения профилактической иммунокоррекции у часто болеющих детей младшего школьного возраста.
4) При проведении профилактической иммунокоррекции, включающей глюкозаминилмурамилдипептид совместно с комплексом поливитаминов и минералов, у часто болеющих детей младшего школьного возраста в организованных детских коллективах с охватом не менее 90% детей данной диспансерной группы, отмечается снижение частоты респираторных инфекций не только у часто болеющих детей, непосредственно получавших препараты, но и у их эпизодически болеющих сверстников.

Литература

1) Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети / В.Ю. Альбицкий, И.А. Камаев, М.Л. Огнева. – Н. Новгород: НГМА, 2003. – 180 с.
2) Баранов А.А. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / А.А. Баранов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 592 с.
3) Дронов И.А. Применение лекарственных средств на основе эхинацеи для профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей / И.А. Дронов, С.И. Эрдес // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – № 1. – С. 51-55.
4) Майоров Р.В. Факторы риска частых респираторных инфекций у детей Тверской области / Р.В. Майоров // Врач-аспирант. – 2011. – № 4 (47). – С. 9-12.

5) Майоров Р.В., Психологические и иммунологические изменения у часто болеющих детей / Р.В. Майоров, А.А. Михайленко, М.В. Черешнева, В.А. Черешнев // Российский иммунологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 178-183.
6) Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / Под ред. Г.Л. Вышковского. Москва: РЛС-Медия, 2012. – 1368 с.
7) Романцев М.Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М.Г. Романцев, Ф.И. Ершов. М.: Гэотар-медиа, 2006. 192 с.
8) Рулева А.А. Весенний гиповитаминоз у детей / А.А. Рулева // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т.10. №2. – С. 155-161.