



# Імуноопрофілактика гострих респіраторних інфекцій у дітей

**T.B. Марушко**

Марушко Тетяна Вікторівна – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

## Вступ

Багато батьків опікуються запитаннями: «Чому дитина дуже часто хворіє?», «Чому ми тиждень відвідуємо садочок, а потім три тижні хворіємо і так цілий рік?». Ця проблема постає перед педіатрами, імунологами та іншими спеціалістами. Нежить, «незрозумілій» кашель, що зберігається впродовж тривалого часу, алергія на ліки, хронічні захворювання, які не піддаються стандартним методам терапії, нескінченне перебування на лікарняному листі... В осінньо-весняний період на прийомі у педіатра діти, які часто і тривало хворіють, становлять 25–40% відвідувачів. Найчастіше вражаються органи дихання.

Захворювання органів дихання в усі часи займали провідне місце у структурі дитячої патології. Близько 85% серед них займають гострі респіраторні захворювання (ГРЗ). ГРЗ також займають лідиручу позицію серед інфекційної патології у дітей, становлячи 90% усіх дитячих інфекцій (Самсыгина Г.А., 2005; Татченко В.К., 2006). Висока захворюваність (у середньому >60 тис. на 100 тис. дитячого населення) та чималі загальні витрати на лікування ГРЗ у галузі охорони здоров'я, зважаючи на їх поширеність, диктують необхідність розробки сучасних ефективних профілактических та лікувальних заходів, а також заходів щодо профілактики ускладнень (Костроміна В.П., Речкіна О.О., 2008; Намазова Л.С., 2008; Міністерство охорони здоров'я України, 2010).

Різні діти мають різну сприйнятливість до ГРЗ. Так, відокремлюють групу дітей з частими та рецидивними респіраторними захворюваннями (ЧРРЗ). ЧРРЗ – це медичний термін, який віділяє контингент дітей, для яких характерний більш високий, ніж у їх однолітків, рівень захворюваності на гострі респіраторні інфекції (ГРІ) (Альбицький В.Ю., Баранов А.А., 1986; Пинегін Б.В., Хайтов Р.М., 1996; Костинов М.П. (ред.), 2002; Аряев Н.Л. Циунчик Ю.Г., 2006). За даними різних авторів, діти з ЧРРЗ у загальній популяції дитячого населення становлять в середньому 14–18% (Careddu P., 1994; Балєва Л.С., Коровіна Н.А. (ред.), 2006).

Перше півріччя життя дитини вважають періодом «фізіологічного гуморального імунодефіциту», що проходить під прикриттям пасивно переданих материнських антитіл проти більшості респіраторних вірусів (Намазова Л.С., 2008). Таким чином, виокремлення групи ЧРРЗ реально бере свій початок на 2-му році життя дитини.

Найвища захворюваність на ГРЗ відзначається у дітей дошкільного (при відвіданні дитячого колективу) та молодшого шкільного віку (Пинегін Б.В., Хайтов Р.М., 1996; Самсыгина Г.А., Коваль Г.С., 2009).

Повторні ГРЗ змінюють реактивність організму, сенсибілізують його, сприяють формуванню хронічних вогнищ інфекції в організмі дитини, затримці фізичного та психомоторного розвитку (Аряев Н.Л. Циунчик Ю.Г., 2006; Симованьян Э.Н. и соавт., 2007). При ГРЗ, що повторюються більше 6–8 разів на рік, адекватного відновлення функціональних характеристик імунної системи не відбувається, складається так зване порочче коло, коли нове захворювання на ГРІ сприяє загостренню хронічного вогнища інфекції (тонзиліт, синусит, аденоїдит), що створює умови для тривалого та неадекватно відповідного на лікування захильного процесу (Костроміна В.П., Речкіна О.О., 2008). Окрім цього, у терапії дітей із ЧРРЗ часто невідправдано використовують велику кількість лікарських засобів, у тому числі антибіотиків, нестероїдних протизапальних препаратів, які виявляють імуносупресивну дію, внаслідок чого посилюється дисфункція імунної системи. Части ГРЗ можуть також призводити до соціальної дезадаптації дитини внаслідок обмеження можливостей її спілкування з однолітками, формування педагогічних проблем у зв'язку з розвитком замкнутості, егоцентрізму, порушення психогігієнічного клімату в сім'ї, а в цілому – до зниження якості життя дитини (Пинегін Б.В., Хайтов Р.М., 1996).

Педіатри добре знають, що кількість перенесених протягом року ГРЗ є досить формальним критерієм. У реальній клінічній практиці у дітей із ЧРРЗ перебіг ГРЗ відбувається у більш тяжких формах, наявна склонність до затяжного процесу, частіше виникають ускладнення. У цій групі дітей частіше діагностують хронічний аденоїдит, тонзиліт, синусит, бронхіт, пневмонію. Але ці клінічні особливості не є характеристикою самого інфекційного процесу, а відображають зміни у захисних системах організму, що, на відміну від класичних імунодефіцитів, є транзиторними та здебільшого піддаються корекції.

## Механізми захисту при ГРЗ

Слизова оболонка дихальних шляхів є воротами для проникнення та розмноження інфекції, оскільки піддається поширеному контакту з навколошнім середовищем.

Саме тому вона оснащена досить ефективними механізмами протиінфекційного захисту. Для запобігання проникненню патогенних мікроорганізмів слизова оболонка дихальних шляхів має автономну імунну систему, носіями якої є Т- і В-лімфоцити, макрофаги, а також продукти їх секреції:

- імунокомпетентні клітини слизової оболонки;
- секреторний імуноглобулін А (secretory immunoglobulin A — IgA);
- захисна плівка зі SlgA на поверхні слизової оболонки;
- активність альвеолярних і перитонеллярних макрофагів.

Інфікування проходить у три етапи, два з яких піддаються впливу захисних механізмів.

1-й етап – проникнення збудника у верхні дихальні шляхи. На цьому етапі організм практично не має механізмів профілактики, окрім поведінкових (унікання контакту із хворими, застосування медичних масок тощо).

2-й етап – фіксація збудника на поверхні слизової оболонки. На цьому етапі до захисту долучається ряд механізмів, зокрема мукоциліарний кліренс – процес елімінації сторонніх частинок та мікроорганізмів із поверхні слизової оболонки за допомогою шару слизу, що вкриває її та постійно зсувається за допомогою поступального руху війок дихального епітелію в напрямку носоглотки. Слизовий шар має товщину 10–15 мкм та складається із слизового секрету келихоподібних клітин і підслизівих залоз, рідини, що транспортується крізь епітелій. Він складається з двох шарів: поверхневого, більш щільного – гелю, та глибокого, більш рідкого – золю. Саме на гелі осідають частинки з удилюваного повітря, а золь покриває більшу частину війки, полегшуючи її рух. Гелевий шар рухається війками в напрямку носоглотки із середньою швидкістю 6 мм/хв. Мукоциліарний кліренс запобігає фіксації мікробних агентів до слизової оболонки. На цьому етапі одну з ключових ролей відіграють складові частини слизового шару. До його складу входять фактори неспецифічного протимікробного захисту: лізоцим (фактор руйнування клітинної стінки бактерій), лактоферін (білок, що зв'язує залізо та унеможливлює його використання бактеріями для розмноження). Окрім роль відіграє SlgA, який є специфічним до конкретного мікроорганізму та забезпечує запобігання його фіксації до слизової оболонки.

лонки, зв'язування патогену й полегшення його фагоцитування.

Функціональне значення IgA (Дранник Г.Н. і соавт., 2009):

- здатний більш ефективно нейтралізувати віруси, бактеріальні токсини, ферменти й аглютинувати бактерії;
- проявляє активність у біологічних седовищах із високим вмістом протеолітичних ферментів. Резистентність до протеолітичних ферментів зумовлена наявністю секреторного компонента у складі імуноглобуліну;
- антитіла спочатку наявні в місцях первинного контакту вірусу з епітеліальними клітинами слизових оболонок організму;
- IgA-антитіла здатні частково блокувати процеси адгезії вірусних частинок до епітеліальних клітин слизових оболонок, а у високих концентраціях блокує прикреплення вірусу до клітинної стінки;
- низька концентрація IgA-антитіл здатна інгібувати внутрішньоклітинну реплікацію вірусу;
- IgA-антитіла блокують адгезію до епітеліальних клітин бактеріальних мікроорганізмів.

IgA виявляється у сліні, слюзах, на слизовій оболонці шлунка та кишечнику, бронхів, легень, сечостатевих органів. Отже, IgA відіграє захисну роль як на стадії проникнення та фіксації (предахворювання), так і на стадії захворювання. Поодинокі макрофаги та лімфоцити у складі слизового шару також відіграють важливу роль в імунному захисті дихальної системи.

На ранньому етапі життя у дитини немає адекватного захисту від різних респіраторних патогенів, тому в дітей молодшого віку дуже важлива успішна імунізаційна стратегія. Лімфоїдна тканина, асоційована з носоглоткою (*nasal-associated lymphoid tissue* — NALT) може успішно використовуватися для імунізації, оскільки назальна імунна відповідь більш цілеспрямована, підключає інші ланцюги мукоциліарної імунної системи, що дуже важливо у контексті першої лінії захисту від респіраторних інфекцій (Дранник Г.Н. і соавт., 2009).

Якщо мікроорганізм все ж таки долає систему мукоциліарного захисту, він досягає 3-го етапу — фіксації до слизової оболонки або проникнення всередину клітин дихального епітелію та розмноження. При цьому відбувається активізація механізмів імунного захисту, що призводить до розвитку місцевого запального процесу, спрямованого на запобігання потраплянню збудника до крові та його гематогенної дисемінації.

Імунна відповідь на проникнення внутрішньоклітинних (віруси, хламідії, мікоплазми) та позаклітинних (бактерії) патогенів має ряд особливостей. При вірусній інфекції потрапляння вірюн до клітини та його розмноження в ній призводить до синтезу цією клітиною інтерферону- $\alpha$ , який діє паракринно на сусідні клітини та пригнічує в них синтез рибонуклеїнових кислот. Це ускладнює інфікування вірусом клітин, розташованих поруч. Крім цього, за допомогою

основного комплексу гістосумісності 1-го типу вірусні пептиди презентуються на поверхню клітини, де розпізнаються T-кілерами як чужорідні. Це призводить до елімінації T-кілерами інфікованої клітини. Крім того, вірюни фагоцитуються макрофагами та дендритними клітинами, проходять обробку, за допомогою основного комплексу гістосумісності 1-го типу презентуються T-хелперам, які спонукають В-клітини до продукції специфічних антитіл.

При бактеріальній інфекції велику роль відіграють Toll-подібні рецептори (Toll-like receptors — TLR), які є факторами вродженого імунітету і становлять собою рецептори до консервативних елементів бактеріальної стінки, які ніколи не змінюють своєї структури. Саме завдяки їм імунна система розпізнає інфекційний агент, з яким вона ніколи раніше не стикалася. Toll-like-рецепторний шлях сприяє реалізації неспецифічного вродженого імунітету (фагоцитоз, НК-клітини) з початком активізації набутого специфічного імунітету, у процесі каскаду якого відбувається продукція інтерлейкіну-2 та γ-інтерферону, що забезпечує подальший сценарій імунної відповіді за клітинним типом, який відіграє провідну роль у розвитку противірусного та протимікробного імунітету. Після фагоцитування бактеріальної клітини макрофаги презентують її компоненти натулярним кілерам, активуючи T-хелпери. Останні стимулюють синтез В-клітинами специфічних антитіл, приваблюють нейтрофіли до місця інфекційного процесу.

Весь процес імунної відповіді приводить до синтезу різних класів антитіл. При повторному потраплянні до організму патоген зустрічається із уже синтезованими специфічними антитілами, що зв'язуються з ним. Цей процес призводить до фагоцитування «маркерованих» патогенних частинок нейтрофілами та макрофагами. Крім того, на поверхні слизової оболонки починається секреція специфічних IgA, які запобігають фіксації патогену та приводять до його фагоцитування.

Слід зазначити, що лімфоїдна тканина слизової оболонки має певну організацію. Так, основним лімфоїдним центром верхнього відділу дихального тракту є глоткове кільце Пирогова — Вальдеера, що включає два глоткових, два трубні, піднебінні та язиковий мигдалики. Крім того, у підслизovій основі слизової оболонки розташовані елементи лімфоїдної тканини, асоційовані з нею — загальна імунна система слизової оболонки (*mucosa-associated lymphoid tissue* — MALT).

Взагалі в організмі виділяють лімфоїдну тканину, асоційовану з носоглоткою (NALT), лімфоїдну тканину, асоційовану із бронхами (*bronchus-associated lymphoid tissue* — BALT) та лімфоїдну тканину, асоційовану із кишечником (*gut-associated lymphoid tissue* — GALT>). Імунна система слизової оболонки поділяється на дві зони: індуктивну, де відбувається розпізнавання антигену, та ефекторну, де індукується IgA і накопичуються T-лімфоцити. При контакті антигену із NALT він розпізнається імунною системою слизової оболонки, T- і

В-лімфоцити мігрують у регіональній вузол, потім через транспортну систему лімфи та крові розповсюджуються в ефекторних ділянках загальної MALT, де реалізують свою захисні властивості (Дранник Г.Н., 2010). Ці елементи наявні як у дихальних шляхах, так і у травному тракті. Певну роль відіграють також регіонарні лімфатичні вузли. Цікавою особливістю є міграція сенсибілізованих В-клітин між різними регіонами слизової оболонки. Так, при антигенній стимуляції пісрових бляшок кишечнику антитіл продукуючі плазмоцити можуть мігрувати до MALT дихальної системи та синтезувати там специфічні антитіла, що будуть секретуватися до гелевого слизового шару. Саме слизові оболонки, завдяки своєму топографічному розташуванню, першими підлягають атаці патогенів та взаємодіють з антигенами.

Незважаючи на складну організацію та довершеність захисних механізмів слизової оболонки, вірусні та бактеріальні патогени можуть успішно подолати усі бар'єри, проникнути у внутрішнє середовище організму та викликати захворювання. Цьому сприяють різноманітні зовнішні (виока вологість і низька температура повітря) та внутрішні (хронічні вогнища інфекції, супутні захворювання, дисфункція імунних процесів) фактори.

Схему реалізації інфекційного запалення при вірусно-бактеріальному інфікуванні наведено на **рис. 1**.

**Рис. 1**

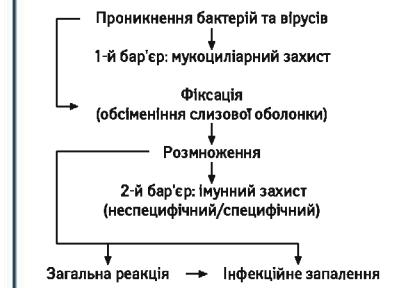


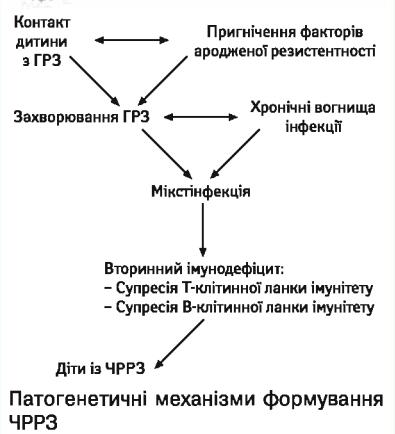
Схема реалізації інфекційного запалення при вірусно-бактеріальному інфікуванні

Таким чином, чітко видно особливу роль певних елементів імунної системи у захисті організму людини при ГРІ (ендогенний інтерферон, TLR, IgA, достатня активність макрофагів та достатній рівень імунних клітин). При дисбалансі імунної системи макроорганізму під дією бактерій може відбуватися її гноблення, зумовлене як продуктами секреції бактерій, так і ендотоксинами, що звільнюються у процесі бактеріолізу.

### Імунологічна характеристика дітей, які часто хворіють

Патофізіологічною основою розвитку частих ГРЗ у дітей вважають транзиторну недостатність місцевого імунітету слизової оболонки дихальних шляхів (Дранник Г.Н. і соавт., 2009). Патогенетичні механізми формування ЧРРЗ у дітей наведено на **рис. 2**.

Рис. 2



Для дітей із ЧРРЗ характерна наявність таких особливостей імунної системи. Вторинна недостатність місцевого імунітету призводить до частих ГРЗ, останні — до ще більшого зниження місцевого імунітету слизової оболонки дихальних шляхів внаслідок недостатності місцевих факторів захисту. Це посилює недостатність імунного захисту слизової оболонки, ускладнює лікування та призводить до ще частіших ГРЗ. Недостатність захисту від позаклітинних патогенів призводить до частого приєднання бактеріальної інфекції до вірусної, що є показанням до застосування антибактеріальної терапії. Хронічні вогнища інфекції, хронічні та рецидивні захворювання дихальних шляхів або часті ГРЗ порушують мукоциліарний кліренс, що призводить до зниження елімінації мікроорганізмів із поверхні слизової оболонки.

Найчастіше у таких дітей виявляють зниження IgA (Безруков К.Ю., Стернін Ю.І., 2008). Додатковими факторами може бути зниження концентрації лізоциму в секреті слизової оболонки, транзиторне зниження рівня лімфоцитів, зниження інтенсивності фагоцитозу. Особливо це стосується дітей віком 2–6 років. Характерною особливістю цього вікового періоду є висока проліферативна активність лімфоцитів, при цьому фракція недиференційованих лімфоцитів у дітей більша, ніж у дорослих, окрім цього спостерігається більш високий рівень клітинної цитотоксичності. Саме в цьому віці відбувається переорієнтація імунної відповіді на інфекційні антигени із превалюванням Th<sub>2</sub>-шляхів відповіді, властивих плодам, новонародженим та дітям перших місяців життя, на Th<sub>1</sub>-відповідь, типову для інфекційного процесу у дорослих. Якщо такий перехід не відбувається своєчасно, це в подальшому призводить до підвищеного продукування IgE із подальшим розвитком атопії (Костроміна В.П., Речіка О.О., 2008).

У результаті клінічних досліджень виявлено, що в разпал хвороби у дітей із ЧРРЗ титр циркуючих антіплід низкий, ніж у дітей, які рідко хворіють, при цьому відзначається лімфопенія. У більшості дітей із ЧРРЗ знижується рівень інтерферону в сироватці крові, у переважній більшості цих дітей виявляють низький рівень термолабільних інгібіторів. Хворі цієї групи мають достовірно більш низькі титри лейкоцитарного інтерферону, ніж епізодично хворіючі діти, що спричиняє слабкість неспецифічного проти-

вірусного захисту (Костинов М.П. (ред.), 2002). Результати цілеспрямованих досліджень останніх років свідчать, що у 35% дітей із частими ГРЗ відзначається низька продукція ендогенного інтерферону, а продукція інтерферону в організмі дитини є не менш важливим компонентом повноцінної імунологічної відповіді як при вірусних, так і при бактеріальних інфекціях. Зокрема, у-інтерферон є важливим противізапальним цитокіном, що виробляється активованими Т-лімфоцитами та НК-клітинами, підвищуючи ефективність презентації антигенів та сприяє їх розпізнаванню Т-лімфоцитами.

На первинному етапі звертання до лікаря клініко-імунологічними критеріями імунних порушень у дітей із рецидивними бронхолегеневими захворюваннями є (Казмірчук В.Е. та співавт., 2004):

- ЧРРЗ із затяжним перебігом;
- тривалий субфібрілітет;
- наявність вогнищ хронічної інфекції;
- стійка лейкопенія, нейтропенія, лімфопенія чи немотивований лімфоцитоз;
- низька швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) за наявності запального процесу в організмі;
- низька ефективність традиційної терапії.

### Етіологічні чинники, які сприяють частим ГРЗ

У 90% випадків ГРЗ у дітей має вірусну природу. В етіологічній структурі ГРЗ представлені віруси грипу, аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус, віруси парагрипу тощо. Серед бактеріальних агентів, які формують хронічні запальні вогнища у верхніх дихальних шляхах дитини, найпоширенішими є *Streptococcus pyogenes* (*Str. pyogenes*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), *Str. pneumoniae* та ін.

Слід зазначити, що нерідко часті й тривалі ГРЗ є проявом спадкової, вродженої чи набутої патології, наприклад муковісцидоzu, селективного дефіциту імуноглобуліну, вродженої гіпофункції вилочкової залози, що необхідно враховувати при аналізі ЧРРЗ у дітей (Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., 1986). З'ясування причини частих ГРЗ у кожному конкретному випадку дозволяє розробити індивідуальну програму імунореабілітації.

### Підходи до лікування дітей із ЧРРЗ

Складність вирішення проблеми профілактики ГРЗ пов'язана з великою кількістю інфекційних агентів, що викликають ГРЗ. Стандартні схеми лікування при ГРЗ та наявності хронічних вогнищ інфекції, що є предикторами розвитку ЧРРЗ, включають застосування протимікробних, противірусних, протигрибкових та інших препаратів. Вони допомагають лише зупинити розмноження мікроорганізмів, частково їх елімінувати. Проте вирішальне слово у повній елімінації інфекційного агента залишається за макроорганізмом, а точніше — його імунною системою. Саме тому довготривале лікування при хронічних захворюваннях дихальної системи із застосуванням анти-

бактеріальних, противізапальних препаратів може призводити до затухання процесу, але не повної елімінації збудника.

Виходячи із вищезазначеного, можна створити алгоритм комплексу профілактично-лікувальних заходів, якого потрібно дотримуватися при ЧРРЗ у дітей:

- дотримання протиепідемічних заходів у дитячих колективах;
- диференційований вибір терапії ГРЗ у дитини із урахуванням індивідуальних особливостей;
- санація хронічних вогнищ інфекції;
- неспецифічна імунокорекція.

### Препарати, які застосовують для імунокорекції

Виділяють такі основні групи препаратів, які застосовують у дітей із ЧРРЗ:

1. Мікробні препарати:
  - мембрани фракції та їх синтетичні аналоги;
  - бактеріальні лізати;
  - бактеріальні рибосоми та мембрани фракції.
2. Препарати тимусу чи синтетичні аналоги тимічних факторів.
3. Препарати кістково-мозкового походження.
4. Цитокіни та їх синтетичні аналоги.
5. Синтетичні індуктори інтерферону.
6. Синтетичні імуностимулятори різних груп.

Препарати окремих груп мають різні особливості застосування, тому їх слід призначати лише індивідуально. Так, усі препарати тимічного походження активізують Т-клітинну ланку імунітету, отже, показані при імунодефіцитних станах. Препарати кістково-мозкового походження при вторинних імунодефіцитних станах відновлюють кількісні та функціональні показники В- і Т-систем імунітету, стимулюють функціональну активність фагоцитів, відновлюють гуморальну ланку імунітету. Сфера їх застосування обмежується транзиторними імунодефіцитними станами після хірургічних втручань, травм, хіміо- та радіаційної терапії. Препарати інтерферону та його індуктори ефективні при елімінації внутрішньоклітинних патогенів — вірусів, хламідій, мікoplазм тощо. Але ці препарати мало-ефективні для профілактики та при лікуванні вірусних і бактеріальних інфекцій.

Загалом неспецифічна імунокорекція викликає багато дискусій та суперечок серед науковців і практичних лікарів. Різний ступінь активності різних імунних клітин вимагає індивідуального підбору дози імунокоректорів. Підібрати дозу таким чином, щоб диференційно досягти імунного балансу дуже важко. При цьому неспецифічна імунокорекція завжди стоїть перед ризиком ще більш вираженого порушення імунної системи, її виснаження, що може привести до розвитку патологічних, алергічних або аутоімунних реакцій.

При проведенні специфічної імунокорекції вироблення специфічного імунітету досягається виключно після контакту макроорганізму з інфекційними антигенами. Це можливо при захворюванні або разі вакцинації. Але проти більшості інфекційних агентів вакцин не існує. Так, в Україні засто-

совують вакцинацію лише проти 1 із 5 основних бактеріальних патогенів, що викликають ГРЗ (*H. influenzae*). Вакцинацію проти захворювань, викликаних *Str. pneumoniae*, проводять у більшості країн Європи та США. Саме тому важливим є застосування «вакциноподібних» препаратів, що зумовлює створення специфічного імунітету проти певних патогенів. Ці препарати містять імунонегативні бактеріальні частинки, що є індукторами антитілопродукції.

Загалом препарати можуть бути поділені за складом на бактеріальні лізати (IPC 19°, Бронко-Мунал, Бронко-Ваксом) та ті, що містять рибосомальні фракції бактерій (Рибомуніл). Згідно з іншою їх класифікацією препарати поділяють на топічної (IPC 19°) та системної (Рибомуніл, Бронко-Мунал, Бронко-Ваксом) дії.

Препарати системної дії приймають всередину. Досягаючи кишечнику, вивільнені бактеріальні частинки контактують із лімфоїдною тканиною пеерових бляшок, викликаючи імунізацію та появу специфічних антитілопродукуючих плазмоцитів. Потім ці клітини мігрують до інших ділянок MALT, у тому числі слизової оболонки дихальних шляхів, приводячи до вироблення там специфічних IgA. При цьому активується системний імунітет та виникає імунізація до збудників, які входять до складу препаратору. Застосування рибосомальних фракцій є досить перспективним, оскільки рибосоми патогена мають дуже схожий до клітинної стінки антигенний склад, але є набагато імунонегативнішими за компоненти самої стінки. Препарати цієї групи мають досить довгі курси імунізації, а ефект настає повільно.

За необхідності створити швидкий міцний локальний імунітет на слизовій оболонці дихальних шляхів для профілактики розвитку ГРЗ або загострення хронічних інфекцій носоглотки використовують бактеріальні лізати для топічного застосування — IPC 19°. У препараті містяться антигени всіх основних збудників захворювань верхніх дихальних шляхів (Чернишева Л.И. и соавт., 2003). Завдяки комплексному впливу на імунну відповідь слизової оболонки верхніх дихальних шляхів IPC 19° виявляє подвійний — лікувальний та профілактичний — терапевтичний ефект.

Лікувальний ефект реалізується через неспецифічні фактори місцевого захисту, які починають вироблятися протягом перших годин з початку застосування препаратору (інтерферон, лізоцим, опсоніни, пропердин). Збільшення кількості плазматичних (антитілуптворюючих) клітин у слизовій оболонці та вироблення специфічних IgA починається на 2-гу—4-ту добу, оптимізує лікувальну дію і забезпечує профілактичний ефект IPC 19°, який зберігається протягом 3—4 міс. Локальне застосування розчину лізату бактерій на слизовій оболонці дихальних шляхів зумовлює швидке формування місцевого імунітету.

Препарат випускається у формі розчину для інтаназального введення в аерозольні упаковці. Інтаназальне введення бактеріальних антигенів підвищує функціональну активність усіх фагоцитуючих клітин, що є важливим фактором неспецифічного захисту.

IPC 19° застосовують у дорослих та дітей віком старше 2 років для профілактики та у комплексному лікуванні при гострих і хронічних інфекційних захворюваннях ЛОР-органів, верхніх дихальних шляхів (гострий та хронічний риніт, рецидивний ринотрахеобронхіт, трахеїт, хронічний бронхіт, аденоїдит, синусит, фарингіт, ларингіт, отит, тонзиліт), бронхіальній астмі, для профілактики ускладнень грипу та інших вірусних ГРЗ, у перед- і післяопераційний період для профілактики інфекційних ускладнень після хірургічних втручань на ЛОР-органах.

Препарат рекомендують з метою профілактики (перед початком зимового сезону, при хронічних захворюваннях — 2—3 рази на рік) — 1 впорскування в кожну ніздрю 2 рази на добу протягом 2 тижнів, для лікування (під час інфекції) — 1 впорскування в кожну ніздрю 2—5 разів на добу до зникнення симптомів захворювання.

До складу IPC 19° входять компоненти 18 бактерій: *Str. pneumoniae* тип I, II, III, V, XII; *H. influenzae* тип B; *Klebsiella pneumoniae*; *S. aureus*; *Acinetobacter calcoaceticus* різновид *baumannii*; *M. catarrhalis*; *Neisseria subflava* різновид *flava*; *Neisseria subflava* різновид *perflava*; *Str. pyogenes* група A; *Str. dysgalactiae* група C; *Enterococcus faecium*; *Enterococcus faecalis*; *Streptococcus* група G.

Таким чином, застосування препаратору IPC 19° приводить до формування специфічного імунітету, який перекриває практично весь спектр найбільш актуальніших бактеріальних збудників ГРЗ. При цьому основним профілактичним ефектом є стимуляція продукції специфічного IgA на слизовій оболонці дихальних шляхів, яка починається з перших днів застосування препаратору. Так, при досліджені рівня IgA у слизі дітей, які часто хворіють, до застосування IPC 19° його концентрація була знижена і становила 21 мкг/мл, після курсу прийому рівень IgA підвищився до 38 мкг/мл, а через 3 міс все ще залишався підвищеним — 24 мкг/мл (Безруков К.Ю., Стернін Ю.І., 2008).

У перші години застосування IPC 19° збільшується кількість макрофагів та їх активність у слизовій оболонці дихальних шляхів, підвищується рівень лізоциму в їх секреті. Таким чином, застосування IPC 19° сприяє виникненню антибактеріального імунітету проти переважної більшості збудників ГРЗ завдяки підвищенню формування факторів специфічного та неспецифічного імунітету. Застосування препаратору підвищує рівень ендогенного інтерферону в секреті слизової оболонки дихальних шляхів, що надає захист від внутрішньоклітинних патогенів (вірусів, хламідій, мікоплазм тощо) (Безруков К.Ю., Стернін Ю.І., 2008). Отже, застосування IPC 19° охоплює усі найбільш важливі елементи імунного захисту слизової оболонки дихальних шляхів, що сприяє активній профілактиці ГРЗ, враховуючи ще й інтаназальний спосіб його застосування.

IPC 19° протягом тривалого часу використовують у педіатрії. Різними авторами показана ефективність його застосування для профілактики та лікування ГРЗ у дітей. В.Е. Казмірчук та співавтори (2004) провели

аналіз клініко-економічної ефективності застосування IPC 19° для профілактики вірусних інфекцій у дітей шкільного віку. Для цього виокремили дві групи: до 1-ї (основної) ввійшли 30 дітей, які часто хворіли, яким проводили профілактику IPC 19° за стандартною схемою; до 2-ї (контрольної) групи — 30 дітей, які часто хворіли, яким профілактику із застосуванням IPC 19° не проводили. Період спостереження становив 6 міс. Середня тривалість захворювання у дітей 1-ї та 2-ї груп на початку обстеження не відрізнялась і становила 8,8 та 7,9 дні відповідно. Після проведення профілактики IPC 19° в основній групі показник достовірно знизився до 4,1 днів. Загальна кількість днів хвороби на 1 дитину не відрізнялася на початку дослідження в обох групах — 15,48 та 14,2 відповідно, але після проведення профілактичної схеми застосування IPC 19° в основній групі вона становила 4,3 дні. Зроблено висновок, що профілактичне застосування IPC 19° знижує частоту захворювань на ГРЗ у дітей у середньому в 3 рази, середню тривалість захворювання — у >2 рази, загальну кількість днів хвороби — у >3 рази.

В іншому дослідженні застосовували IPC 19° для підвищення ефективності ерадикації патогенної флори із носорогоглотки у 31 хворої дитини з гострим синуситом (Чернишева Л.І. и соавт., 2003). За частотою визначення у цих дітей при бактеріологічному дослідженні із носоглотки виділені: *Str. pneumoniae*, *S. aureus*, *Str. pyogenes* та *M. catarrhalis*. 15 дітей отримували стандартну антибіотикотерапію разом із IPC 19°, 6 — лише антибіотикотерапію. Вже на 5-й день елімінація спостерігалася у 73% дітей, у яких застосовували комбіновану терапію, тоді як серед дітей, що отримували лише антибіотикотерапію, цей показник становив 57%. Зроблено висновок, що застосування IPC 19° у комплексному лікуванні при бактеріальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів дозволяє елімінувати патоген у більш ранні терміни.

О.В. Кладова, О.В. Шамшева (2005) застосовували IPC 19° у складі комплексної терапії у 48 дітей із гострим стенозуючим ларинготрахеїтром, рецидивним бронхітом та частими ГРЗ. На фоні терапії IPC 19° відзначено достовірне укорочення тривалості клінічних симптомів незалежно від тяжкості захворювання та вираженості стенозу горла. Так, тривалість ліхоманки при включені до комплексної терапії IPC 19° зменшилася в 1,5, утрудненого носового дихання — у 2, стенозу горла — у 1,5, тривалість антибіотикотерапії — у 2 рази. Отже, включення IPC 19° до комплексного лікування ГРЗ у дітей дозволяє досягти покращення клінічної картини та зменшення тривалості симптомів і терапії.

У дослідженні Ю.Г. Антипіна та співавторів (2003) застосування з метою профілактики IPC 19° протягом 2 тижнів привело до часткової елімінації патогенної флори та покращення мікробного пейзажу верхніх дихальних шляхів, зменшення вираженості запального процесу слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, нормалізації рівня IgA у секреті, підвищення індексу здоров'я — зниження рівня захворюванос-

ті інфекціями та пропусків днів перебування у дитячих колективах у наступному сезоні.

Авторами всіх наведених досліджень зроблено висновок про хорошу переносимість дітьми IPC 19<sup>®</sup> та відсутність побічних ефектів, що свідчить про високий профіль безпеки препарату.

Отже, враховуючи швидкий ефект препарату, основною сферою його застосування є запобігання та лікування ГРІ та їх ускладнень. Препарат може бути рекомендованний перед:

- поїздками, пов'язаними зі зміною кліматичних умов;
- початком відвідування дитячого колективу;
- сезоном ГРІ;
- оперативним втручанням на ЛОР-органах.

На відміну від бактеріальних лізатів системної дії, препарат виявляє швидкий захисний вплив на рівні вхідних ворот інфекції, запобігаючи її проникненню в організм.

Дітям, які хворіють надто часто (>5 разів за 6 міс) при тривалому перебігу захворювань із наявними ускладненнями (бронхіт, гнійний отит, гайморит, пневмонія) із тривалим субфібрілітетом, у разі наявності в аналізі крові лейкопенії, але відсутності підвищення ШОЕ показане проведення комплексного імунологічного обстеження. В результаті отримання показників імунограм вивчають показники клітинної ланки імунітету (відносна та абсолютна кількість CD4<sup>+</sup>, T-, В-лімфоцитів, відношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), гуморальної ланки імунітету, фагоцитарної активності нейтрофілів. У разі виявлення зниження Т-клітинної ланки імунітету показане застосування синтезованого імуномодулюючого препарату підотимоду. Він сприяє імунній відповіді у фізіологічній послідовності, активуючи ланки неспецифічної (активує хемотаксис і поліморфно-ядерний фагоцитоз натуральних кілерів, стимулює продукцію у-інтерферону) та специфічної (нормалізує рівень Т-лімфоцитів, продукцію лімфокінів та синтез IgA) імунної відповіді.

Таким чином, підотимод можна призначати комплексній терапії в гострій фазі захворювання разом із антибактеріальними препаратами для зменшення тяжкості перебігу і тривалості запального процесу з метою імуноактивуючого впливу (Намазова Л.С., 2008). Р. Careddu та співавтори ще у 1994 р. довели, що комбінація антибактеріального препарату з підотимодом

достовірно зменшує тяжкість і тривалість запального процесу у дітей.

Окрім цього, підотимод, який є імуностимуліруючим препаратом із імуноактивуючим ефектом, доцільно призначати з метою імунореабілітації, оскільки імунологічні порушення після ГРЗ зберігаються ще протягом 1–3 міс. Нормалізація імунорегуляторного індексу відбувається на 20-ту добу після початку застосування препарата. При ГРЗ препарат призначають по 400 мг 2 рази на добу протягом 15 днів як основну терапію, потім — по 400 мг/добу протягом 60 діб як підтримувальну терапію.

## Висновки

1. ГРЗ — найбільш поширенна патологія у дітей, яка є актуальну проблемою педіатрії. Група дітей із ЧРРЗ, хронічними вогнищевими захворюваннями дихальної системи потребує особливої уваги. Передумовою для виникнення зазначених порушень є транзиторне зниження у цих дітей імунітету.

2. У дітей із ЧРРЗ патогенетично доцільним є проведення специфічної імунофілактики за допомогою бактеріальних лізатів для топічного застосування (препарат IPC 19<sup>®</sup>). Його застосуванню також надають перевагу перед поїздками, початком відвідування дитячого колективу, сезоном ГРІ, оперативним втручанням на ЛОР-органах.

3. Застосування IPC 19<sup>®</sup> запобігає частим ГРЗ у більшості дітей, що зумовлено швидким (протягом перших діб використання) підвищеннем локального специфічного та неспецифічного імунного захисту слизової оболонки дихальних шляхів та запобігання проникненню інфекції в організм. Застосування IPC 19<sup>®</sup> у дітей є безпечним; препарат може бути рекомендованний для широкого використання в педіатрії.

4. При виявленні порушення клітинної ланки імунітету у дітей із ЧРРЗ показане застосування синтезованого імуномодулюючого препарату підотимоду. На етапі імунореабілітації підотимод дозволяє зняти порочне коло повторних ГРЗ, що сприяє підвищенню якості життя дитини.

## Список використаної літератури

Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. (1986) Часто болеющие дети. Клинические и социальные аспекты. Путя оздоровления. Саратов, 36 с.

Антіпкін Ю.Г., Арабська Л.П., Смирнова О.А. та ін. (2003) Сучасні підходи до діагностики, профілактики рецидивуючих і хронічних бронхітів у дітей. ЗАТ «Віпол», Київ, 122 с.

Аряев Н.Л. Циунчик Ю.Г. (2006) О необходимости некоторых терминологических уточнений и изменений в педиатрии. Соврем. педиатрия, 1(10): 14–17.

Балева Л.С., Коровина Н.А. (ред.) (2006) Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей. Агентство медицинского маркетинга, Москва, 53 с.

Безруков К.Ю., Стернин Ю.И. (2008) Часто и длительно болеющий ребенок. ИнформМед, Санкт-Петербург, 169 с.

Дранник Г.Н. (2010) Клиническая иммунология и аллергология. Киев, 552 с.

Дранник Г.Н., Курченко А.И., Дранник А.Г. (2009) Иммунная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики. Полиграф плюс, Киев, 143 с.

Казмірчук В.Е., Мірошніченко М., Гуменюк Н. та ін. (2004) Клініко-економічна ефективність профілактики гострих вірусних інфекцій у дітей шкільного віку. Ліки України, 9: 66–68.

Кладова О.В., Шамшева О.В. (2005) Результаты применения топического лизата ИРС 19 при лечении острых респираторных инфекций у детей. Детские инфекции, 4(3): 44–46.

Костинов М.П. (ред.) (2002) Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. Медицина для всех, Москва, 320 с.

Костроміна В.П., Речкіна О.О. (2008) Раціональне лікування респіраторних інфекцій у дітей: метод. посібник для лікарів. Здоров'я України, 18(1): 45–48.

Міністерство охорони здоров'я України (2010) Стан здоров'я дітей 0–17 років в Україні та надання їм медичної допомоги за 2010 рік: стат.-аналітич. довідник МОЗ України. Поліум, Київ, 219 с.

Намазова Л.С. (2008) Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей. Практика педіатра, 1: 78–82.

Пинегін Б.В., Хайтов Р.М. (1996) Іммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. Клін. медицина, 8: 7–12.

Самсыгіна Г.А. (2005) Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. Педіатрія, 1: 66–73.

Самсыгіна Г.А., Коваль Г.С. (2009) Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии. Леч. врач, 1: 10–15.

Симонян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. (2007) Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения. Педіатрія, 86(4): 79–85.

Таточенко В.К. (2006) Практическая пульмонология детского возраста: справочник. Москва, Медицина, 422 с.

Чернишева Л.И., Синяченко В.В., Науменко Н.В. (2003) Повышение эффективности лечения острых заболеваний верхних дыхательных путей бактериальной этиологии у детей. Перинатол. педіатрія, 3: 59–61.

Careddu P. (1994) Role of immunoactivation with pidotimod in recurrent respiratory infections in childhood. Arzneimittelforschung, 44(12A): 1506–1511.

Careddu P., Mei V., Venturoli V., Corsini A. (1994) Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients. Arzneimittelforschung, 44(12A): 1485–1489.



## Тестові запитання

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

### 1. Факторами неспецифічного захисту організму є:

- неуражена шкіра
- фагоцити
- кисле середовище фізіологічних секретів
- мукоциліарний кліренс
- В-лімфоцити
- Т-лімфоцити

### 2. Зазначте характеристики перебігу ГРЗ у групі дітей із ЧРРЗ:

- більш тяжкий перебіг ГРЗ
- більш часті ускладнення порівняно із групою практично здорових дітей
- більш легкий перебіг
- відсутність схильності до хронізації інфекційного процесу

- схильність до затяжного перебігу, хронізації інфекційного процесу

### 3. Які основні механізми захисту слизової оболонки дихальних шляхів?

- постійне злущення та оновлення ороговілого епітелію
- мукоциліарний кліренс та імунні механізми

- місцевий та системний імунний захист

**4. Зазначте етапи інфікування дихальних шляхів:**

- фіксація збудника на поверхні слизової оболонки
- проникнення збудника у дихальні шляхи
- потрапляння збудника до слизової оболонки гематогенним шляхом
- фіксація до слизової оболонки чи проникнення всередину клітин дихального епітелію та розмноження із розвитком місцевого запального процесу

**5. Який найважливіший механізм запобігання інфікуванню сусідніх клітин при проникненні віріона у клітину?**

- IgM
- фактор некрозу пухлини-α
- IgG
- інтерферон-α

**6. Які структури відіграють ключову роль у розпізнаванні патогенів, з якими імунна система досі не стикалася?**

- IgG
- TLR
- IgM
- інтерферон-α

**7. Який клас імуноглобулінів найважливіший для місцевого імунного захисту слизової оболонки?**

- IgG
- IgA
- IgE
- IgM

**8. Зазначте фактори неспецифічного захисту слизової оболонки**

- лактоферин
- IgA
- лізоцим
- IgM

**9. Які лімфоїдні структури відіграють найголовнішу роль у місцевому захисті слизової оболонки дихальних шляхів?**

- ліфмоглоткове кільце Пирогова — Вальдеєра
- селезінка
- регіонарні лімфовузли
- MALT-система

**10. Які найбільш характерні особливості імунної системи дитини є передумовою до віднесення її до групи дітей із ЧРРЗ?**

- вродженні імунодефіцити
- транзиторне зниження функції імунної системи легкого ступеня
- порушення синтезу IgA
- зниження IgM у сироватці крові
- порушення синтезу інтерферону

**11. Які бактеріальні збудники є найчастішими етіологічними факторами ГРЗ у дітей?**

- *Str. pneumoniae*
- *M. catarrhalis*
- *S. aureus*
- *Str. pyogenes*
- *H. influenzae*
- *M. catarrhalis*
- *Escherichia coli*

**12. Який препарат відносять до групи топічних бактеріальних лізатів?**

- Тималін
- Бронхо-мунал
- IPC 19°
- Рибомуніл

**13. Виберіть мікроорганізми, які входять до складу IPC 19°:**

- *Escherichia coli*
- *Str. pneumoniae*
- *S. aureus*
- *M. catarrhalis*
- *Str. pyogenes*
- *H. influenzae*
- *M. catarrhalis*

**14. Зазначте механізми імунокорекції при застосуванні препаратору IPC 19°:**

- підвищення продукції специфічних IgA
- підвищення продукції лізоциму та інтерферону в секреті слизової оболонки дихальних шляхів

- підвищення кількості макрофагів та їх фагоцитарної активності в секреті слизової оболонки дихальних шляхів
- посилення продукції факторів комплексу

**15. Яка схема профілактичного застосування препарату IPC 19°?**

- по 1 впорскуванню в кожну ніздрю 2 рази на добу протягом 2 тиж., 2-3 курси на рік
- протягом перших 10 днів кожного місяця протягом 3 міс підряд
- щоденно постійно протягом 1 року

**16. Який синтезований імуномодулюючий препарат доцільно призначити при виявленні порушень клітинної ланки імунітету у дітей із ЧРРЗ?**

- Тималін
- Імунорикс
- IPC 19°
- Рибомуніл

**17. Які неспецифічні фактори місцевого імунного захисту починають вироблятися протягом перших годин з початку застосування препаратору IPC 19°?**

- інтерферон
- лізоцим
- опсоніни
- пропердин

**18. Підотимод впливає на:**

- ланцюги природного імунітету
- місцевий імунітет слизової оболонки
- ланцюги набутого імунітету
- сприяє фізіологічній імунній відповіді

**19. На які механізми природного імунітету впливає підотимод?**

- нормалізує рівень Т-лімфоцитів
- активація хемотаксису та фагоцитозу
- ланцюги набутого імунітету
- активація НК-клітин
- стимуляція продукції IgA
- стимуляція продукції γ-інтерферону

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу:  
01001, Киев-1, а/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

**Контактные данные:**

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_