

Острые респираторные заболевания у часто и длительно болеющих детей в зависимости от времени года.

Будь особо внимательным при перемене погоды, в этот период избегай кровопусканий, прижиганий и не берись за скальпель.

Гиппократ

В статье освещены причины высокой заболеваемости ОРЗ у часто и длительно болеющих детей в летние месяцы. Обоснован подход к профилактике частых острых респираторных заболеваний у этого контингента детей, основанный на использовании противовирусного препарата Флавозид (действующее вещество — Протефлазид). Подтверждена его клиническая эффективность.

Е. И. Юлиш, С. Я. Ярошенко, Е. И. Абилова

Ключевые слова: часто и длительно болеющие дети, профилактика, лето, флавозид.

Вступление

Резкие изменения природно -климатических условий являются мощнейшим стрессовым фактором для организма и могут привести к временной иммуносупрессии. Адаптация к смене природно-климатических зон вызывает тотальное угнетение потенциала клеток-регуляторов иммунной системы. Это усугубляется избытком ультрафиолетового излучения, которому подвергаются дети летом.

Несмотря на то что практически вся энергия солнечного излучения абсорбируется эпидермисом и верхними слоями дермы, ультрафиолетовая радиация (УФР) способна угнетать иммунный ответ на антигены, содержащиеся и в отдалённых, необучаемых участках. Исследователи сходятся во мнении, что воздействие УФР угнетает активацию Т-хелперов 1 типа нормальной или усиленной активностью Th2-клеток, результатом чего является смещение баланса в сторону Th2-реагирования.

Кроме того, показано, что цитокины, вырабатываемые кератиноцитами, подвергшимся УФ-облучению, особенно IL-10, играют главенствующую роль в системной иммуносупрессии и дифференцированной активации субклассов Т-хелперов. Хотя IL-10 может влиять на активацию Th1-клеток, изменяя презентацию антигенов авызывая супрессию секреции IFN- γ , основным сигналом к развитию Th2-ответа является IL -4УФ-излучение приводит к дозозависимому увеличению сывороточного IL-4, активируя цитокиновый каскад (PGE2 \rightarrow IL-4 \rightarrow IL-10), который приводит к системной иммуносупрессии.

Воздействие солнечной радиации (ультрафиолетовое излучение А и В; 295-400 нм) после иммунизации угнетает иммунологическую память и активирует гиперчувствительность замедленного типа к оппортунистическим патогенам, *Candidaalbicans*.

Повторное УФ-облучение в субэритемных дозах усиливает процессы апоптоза в мононуклеарах периферической крови у здоровых испытуемых.

Одним из механизмов, с помощью которых УФО повреждает биологические системы, является продукция активных форм кислорода. УФ-облучение воздействует на генетический аппарат клеток, вызывая мутации, выраженность которых зависит от количества солнечной радиации, проявляясь наиболее летом.

Многими авторами отмечается влияние солнечного излучения на течение герпетических инфекций. В исследовании, проведенном в Японии (префектура Хиото) на 4295 пациентах, выявлено, что обострения вируса простого герпеса I типа отмечались в общей популяции у 10,4%. Показатель увеличивался до 19,7% у пациентов с герпесом в период с июля по август, и до 40% — у лиц моложе 30 лет с рецидивирующим герпесом. Данный феномен связывают с УФР- индуцированной иммуносупрессией при прямой реактивации вируса простого герпеса I типа в нервных ганглиях.

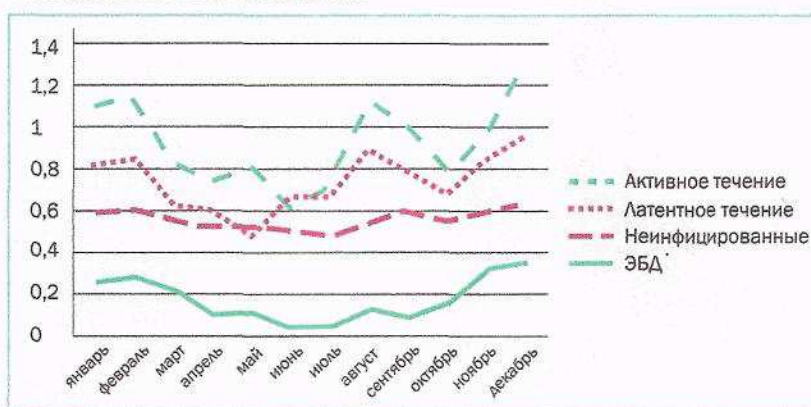
Как известно, заболеваемость часто болеющих детей не имеет сезонности, что связано с постоянным иммунным дисбалансом, который приводит к сниженной устойчивости этой группы пациентов к различным патогенам, в том числе и респираторным. В доступной нам литературе не выявлено данных относительно изменений спектра возбудителей ОРЗ в зависимости от времени года у часто болеющих детей, однако отмечено изменение биоценоза слизистых рото- и носоглотки у этих детей по сравнению с эпизодически болеющими. Исреди многих факторов обращает на себя внимание высокая частота оппортунистических возбудителей, в частности герпетических. Данная группа вирусов обладает выраженными свойствами к персистенции, а, формируя данное состояние, приводит к возникновению иммунного дисбаланса. В последнее время получено большое количество данных о влиянии персестирующих возбудителей на соматическую и инфекционную патологию, в том числе на формирование синдрома часто и длительно болеющего ребёнка.

Учитывая высокую частоту инфицированности часто и длительно болеющих ОРЗ детей вирусами группы герпеса (вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейн-Барра) целью нашей работы было изучение эффективности этиотропной терапии у часто и длительно болеющих ОРВИ детей, инфицированных герпес-вирусами.

Таблица 1. Распределение детей по группам

Группа	Количество детей		Средний возраст
	мальчиков	девочек	
I	69 (63,3%)	40 (36,7%)	2,34±0,93
II	19 (65,5%)	10 (34,5%)	2,51±0,78
Сравнения	23 (65,7%)	12 (34,3%)	2,47±0,64
Контроля	21 (65,6%)	11 (34,4%)	2,43±1,11

Рис. 1. Частота ОРЗ в зависимости от периода года у часто болеющих и эпизодически болеющих детей



Материалы и методы

При скрининговом исследовании 138 часто и длительно болеющих (ЧДБ) респираторными заболеваниями детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет на инфицированность персистирующих инфекциями: вирусом простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейн-Барра (ВЭБ) методом иммуноферментного анализа, специфические IgG выявлены в 109 случаях (80,1%) — основная группа, I. Из них, активное течение инфекции — у 82 детей (75,2%), латентное — у 27. Группу II составили неинфицированные ЧДБ- 29 случаев (21,0%).

Установлено наличие маркеров цитомегаловирусной инфекции у 53,6% (в 74 случаях), к вирусу Эпштейн-Барра — у 47,8% детей (n=66), к вирусу простого герпеса — у 32,6% (n=45). Следует отметить, что в 38,4% (n=53) случаев отмечалась сочетанная инфицированность ЦМВ и ВЭБ.

После выявления специфических иммуноглобулинов, дети (n=109), находившиеся в стадии клинической ремиссии ОРЗ, были обследованы методом ПЦР для подтверждения активности выявленной инфекции. ДНК вируса Эпштейн-Барра выявлена у 52,3% (=57) детей, ЦМВ - у 59,6% (n=6,5). Важно, что у 37,6% детей выявлено сочетанное активное течение ЦМВ и ВЭБ (n=41). ДНК вирусов простого герпеса человека I и II типов обнаружены у 19,3% обследованных (n=21).

Наблюдаемым ЧДБ детям, инфицированным одним или несколькими герпетическими возбудителями, проведён курс терапии отечественным растительным препаратом Флавозид (группа I).

Результаты лечения сравнивали с данными детей, инфицированных герпетическими возбудителями, получавших общепринятую схему терапии ЧДБ детей (закаливание, витаминпрофилактика, курсы иммуномодуляторов и др.). Группу контроля составили неинфицированные герпетическими возбудителями эпизодически болеющие дети, получавшие только терапию ОРЗ согласно протоколам МЗ Украины (табл. 1).

Дети всех групп были сравнимы по полу и возрасту и отличались только изучаемым признаком.

При отборе детей для исследования и распределения по группам учитывались возраст ребёнка, частота и тяжесть переносимых острых респираторных заболеваний, наличие первых эпизодов ОРЗ на первом году жизни, отсутствие наследственно патологии и стойких нарушений иммунитета, пороков органов дыхания, а также отсутствие зависимости ОРЗ с эпидемической ситуацией в регионе.

Критериями отбора детей в исследование были: частота эпизодов ОРЗ (в возрасте до 1 года — 4 и более эпизодов заболеваний в год, от 1 до 3 лет 6 и более, 3—5 лет — 5 и более, по В.Ю. Альбицкому и А. А. Баранову, 2003), повторные случаи ОРЗ на первом году жизни, согласие родителей, лечащих врачей. Критерии исключения: врождённые, стойкие, не поддающиеся коррекции иммунодефицитные состояния; наследственные, генетические заболевания, пороки.

Диагностика инфицирования внутриклеточными персистирующими возбудителями проводилась на основании комплекса эпидемиологических (но данным анамнеза), клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Этиологическую диагностику проводили путём выполнения иммуноферментного анализа с определением специфических антител IgM и IgG, используя коммерческие тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (г.Новосибирск, Россия). Концентрацию иммуноглобулинов оценивали по величине оптической плотности. Положительными считались пробы с оптической плотностью 0,250 о.е.+10%.

При проведении молекулярно-генетического анализа методом полимеразной цепной реакции мазки из зева забирали одноразовым зондом в пробирку типа «Эппендорф» с лагурирующей смесью. В тот же день проводили экстракцию нуклеиновых кислот, после чего выделенную ДНК замораживали до проведения анализа при температуре -20°C.

Определение ДНК простого герпеса I и II типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барра проводили с помощью наборов фирмы «ДНК-технология» (Москва.Россия). Амплификацию выполняли на термоциклере «Герцик» с регистрацией флуоресцентного сигнала по конечной точке (FLASH) на флуориметре «Джин» (приборы фирмы «ДНК-технология», Москва.Россия) на базе отдела молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета. В день проведения анализов пробы размораживали.

Проводился статистический анализ выявленных изменений. Для первичной подготовки таблиц и промежуточных расчётов использовали приложение Calc пакета офисных приложений OpenOffice 3.2.1. Основная часть математической обработки проводилась на ПК. Для статистического анализа результатов использованы пакеты Biostat, McdStat.

Таблица 2. Динамика частоты и тяжести ОРЗ у детей на фоне лечения флавозидом

Показатель	Основная группа (I)		Группа сравнения (n=29)	Группа контроля (n=32)
	До лечения (n=109)	Катамнез 3 месяца (n=109)		
Заболеваемость ОРЗ за период наблюдения, случаев в год	10,60±2,92 $p_{I-II} = 0,77$ $p_{I-III} < 0,001$	6,19±3,11 $p_{I-после} < 0,001$ $p_{II-после} < 0,001$ $p_{III-после} < 0,001$	10,42±3,89 $p_{II-III} < 0,001$	2,03±1,82
Средняя длительность одного случая, дни	13,72±6,01 $p_{I-II} = 0,5$ $p_{I-III} < 0,001$	10,34±2,61 $p_{I-после} < 0,001$ $p_{II-после} < 0,001$ $p_{III-после} = 0,008$	12,97±4,62 $p_{II-III} < 0,001$	8,63±2,21
Осложненные формы, %	43,73±2,74 $p_{I-II} = 0,89$ $p_{I-III} = 0,002$	32,62±3,43 $p_{I-после} = 0,15$ $p_{II-после} = 0,08$ $p_{III-после} = 0,11$	45,83±7,19 $p_{II-III} < 0,001$	22,22±9,80

В качестве этиотропной терапии для подавления размножения герпесвирусов нами выбран отечественный препарат Флавозид. Препарат является нетоксичным, нетератогенным, не обладает мутагенным действием, не имеет антигенных свойств, не вызывает аллергических реакций, может назначаться детям с рождения. Кроме способности воздействовать на вирус герпеса практически во всех фазах его развития (кроме этапа сборки вирионов), Флавозид обладает рядом свойств: является индуктором интерферонов α и γ , усиливает фагоцитоз. Важно, что данный препарат препятствует накоплению продуктов перекисного окисления (угнетает свободнорадикальные процессы), является модулятором апоптоза, вызывая гибель инфицированных клеток, и таким образом противодействует отрицательному воздействию ультрафиолетового облучения.

В отличие от ациклических нуклеозидов, Флавозид эффективен не только в стадии репликации, но и в латентном периоде герпетической инфекции; не вызывает развития резистентных штаммов; при длительном применении не приводит к иммуносупрессии; эффективен в качестве противорецидивного средства при герпетической инфекции; влияет на все типы герпесвирусов.

Флавозид назначали по схеме: детям до года — по 0,5 мл 2 раза в сутки, от 1 до 2 лет — по 1 мл 2 раза в сутки, от 2 до 4 лет - с первого по третий день — по 1,5 мл 2 раза в сутки; с четвёртого дня — по 3 мл 2 раза в сутки. Для эффективного подавления репликации персистирующих внутриклеточных инфекций дети принимали препарат в течение 3-х месяцев.

Результаты и обсуждение

Нами проведено изучение частоты ОРЗ у часто и длительно болеющих детей в зависимости от периода года (рис. 1).

Выявлено, что для эпизодически болеющих детей характерна выраженная сезонность с максимумом заболеваемости в период с ноября по март. В августе отмечено некоторое увеличение заболеваемости.

Для частоты возникновения ОРЗ у неинфицированных герпетическими инфекциями детей характерно отсутствие сезонности, с незначительным повышением показателей в осенне-зимний период.

Наиболее выраженная заболеваемость ОРЗ отмечена в группе инфицированных персистирующими возбудителями ЧДБ детей, где кривая заболеваемости имеет два подъёма: в осенне-зимний период и в конце лета-начале осени (август-сентябрь). Такой характер кривой можно считать проявлением влияния сопутствующих персистирующих патогенов. Активация их в осенне-зимний период на фоне сезонного снижения иммунной реактивности и оптимальных условий для распространения респираторных возбудителей приводит к росту заболеваемости этими инфекциями. Второй подъём заболеваемости мы связываем с воздействием повышенной инсоляции в летнее время (после отдыха на море), смены климатических поясов, то есть на фоне развития иммуносупрессии и активизации персистирующих патогенов. При этом форма кривой заболеваемости у детей с латентной герпетической инфекцией практически повторяет форму кривой у детей с активной, однако в последнем случае она имеет более выраженные показатели. Так, средняя заболеваемость ЧДБ детей с активной стадией персистирующих инфекций $11,15 \pm 1,98$ случаев ОРЗ в год, с латентной - $8,85 \pm 1,77$, неинфицированных — $6,62 \pm 1,61$, эпизодически болеющих — $2,03 \pm 0,90$ (все отличия статистически значимы на уровне $p < 0,001$).

У детей, инфицированных герпетическими инфекциями, на фоне лечения Флавозидом по вышеуказанной схеме в периоды с июня по август и с октября по декабрь существенно снизились показатели заболеваемости ОРЗ — с $10,60 \pm 2,92$ до $6,19 \pm 3,11$ случаев в год (табл. 2), что было значимо ниже, чем в группах сравнения ($10,42 \pm 3,89$), однако заболеваемость превышала показатель группы контроля ($2,03 \pm 1,82$).

Длительность ОРЗ уменьшилась через 3 месяца после лечения — с $13,72 \pm 6,01$ дней до $10,34 \pm 2,61$, став достоверно ниже показателя группы сравнения ($12,97 \pm 4,62$), и не отличалась от показателей группы ЭБД ($8,63 \pm 2,20$).

Также снизился после проведённой реабилитации показатель числа осложнённых случаев — с $43,73 \pm 2,74\%$ до $32,62 \pm 3,43\%$ не отличаясь от показателей групп сравнения ($45,83 \pm 7,19\%$) и контроля ($24,61 \pm 10,71\%$).

Выводы

1. Возможной причиной формирования синдрома часто болеющего ребёнка может быть иммунный дисбаланс, связанный с персистирующей герпесвирусной инфекцией, обуславливающей нарушение свойств резистентности к интеркуррентным возбудителям.
2. Избыток солнечного излучения может являться как фактором активации герпетических инфекций, так и вызывать системные иммунные нарушения, что определяет рост частоты ОРЗ у ЧДБ детей в летний период.
3. Применение отечественного противовирусного препарата Флавозид у часто и длительно болеющих ОРВИ детей позволяет достоверно снизить заболеваемость и количество осложнений. Так же Флавозид рекомендуется в качестве профилактики частых респираторных заболеваний, в том числе в летний период при смене температурно-климатических условий.