

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр науково-медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи

**Етіопатогенетична терапія рецидивуючих обструктивних бронхітів у дітей
раннього віку з персистуючими інфекціями
(методичні рекомендації)**

Донецьк 2009

Установа-розробник:

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України

Укладачі:

д.м.н., професор **Юліш Є.І.**, тел. 8 (062) 337-19-23

к.м.н., **Гадецька С.Г.**, тел. 8 (062) 300-11-61

к.м.н., доцент **Баличевцева І.В.**, тел. 8 (062) 311-07-44

к.м.н., доцент **Чернишова О.Є.**, тел. 8 (062) 337-26-12

аспірант **Вакуленко С.І.**, тел. 8 (0622) 97-74-82

Рецензент:

д.м.н., професор **Крамарєв С.О.**, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, головний дитячий інфекціоніст МОЗ України

Заступник голови проблемної комісії МОЗ та АМН України

«Педіатрія»:

д.м.н., професор **Омельченко Л.І.**, заступник директора Інститута педіатрії, акушерства та гінекології АМН України

Зміст

1. Вступ.	5
2. Етіопатогенетичні механізми формування бронхіальної астми на фоні рецидивуючого обструктивного бронхіту в дітей раннього віку	6
3. Етіологія обструктивних бронхітів у дітей	8
4. Загальна характеристика герпесвірусних, хламідійної та мікоплазмової інфекцій та їх вплив на формування хронічних соматичних захворювань	10
5. Особливості перебігу рецидивуючого обструктивного бронхіту в дітей, інфікованих внутрішньоклітинними патогенами	17
6. Підходи до діагностики та комплексного лікування рецидивуючого обструктивного бронхіту, асоційованого з персистуючою інфекцією	22
7. Висновки	32

Перелік умовних скорочень

БА – бронхіальна астма

РОБ – рецидивуючий обструктивний бронхіт

ІФН – інтерферон

ІЛ – інтерлейкін

БОС – бронхообструктивний синдром

ВПГ – вірус простого герпесу

ЦМВ – цитомегаловірус

ЦМВІ – цитомегаловірусна інфекція

ХЛІ – хламідійна інфекція

ЕТ – елементарні тільця

РТ – ретикулярні тільця

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПВІ – персистуюча внутрішньоклітинна інфекція

Вступ

Бронхіальна астма (БА) в дітей займає домінуюче місце як серед усіх форм респіраторних алергозів, так і серед хронічних захворювань легень. За критеріями розповсюдженості, тяжкості перебігу, складності діагностики, терапії та реабілітації, соціальними та економічними проблемами БА впевнено посідає провідне місце серед «захворювань століття». Існують численні повідомлення про високу розповсюдженість БА й у дітей раннього віку. Так, за даними клініки пульмонології Московського НДІ педіатрії та дитячої хірургії, у 35 % дітей БА було діагностовано вже на першому році життя (Каганов С.Ю., Богорад О.Э., 1997). Зростання розповсюдженості БА пов'язане як з реальним збільшенням кількості алергічних захворювань, так і з поліпшенням якості діагностики захворювання. Згідно з Міжнародним Консенсусом, у разі повторних епізодів бронхіальної обструкції в дітей (3 і більше) слід думати про можливе формування БА. Повторні обструктивні бронхіти в дітей раннього віку як стан, що передує БА, є однією з актуальних проблем дитячої пульмонології та алергології. Більшість авторів визнає, що за своєю етіологічною, патогенетичною та клінічною сутністю рецидивуючий обструктивний бронхіт (РОБ) визначає фон до розвитку БА, що дає підставу розглядати дітей із РОБ як групу загрожуваних за цим захворюванням.

Бронхообструктивний синдром досить часто зустрічається в дітей, особливо в дітей перших трьох років життя. На його виникнення та розвиток впливає низка анатомо-фізіологічних особливостей дихальних шляхів у цьому віці, а також вплив екзогенних факторів. До таких факторів, насамперед, відносять збудників респіраторних інфекцій, обтяжений преморбідний фон, вплив аероалергенів.

Останнім часом з'являється все більше публікацій про вплив внутрішньоклітинних збудників-паразитів на розвиток багатьох соматичних захворювань: бронхіальної астми, атеросклерозу судин, онкологічних і аутоімунних захворювань. Це визначає актуальність вивчення природи рецидивуючого обструктивного бронхіту в дітей раннього віку, виявлення факторів, що призводять до повторних епізодів бронхіальної обструкції, визначення ризику формування БА та попередження її розвитку в цих пацієнтів.

Етіопатогенетичні механізми формування БА на фоні рецидивуючого обструктивного бронхіту в дітей раннього віку

Фактори, що детермінують розвиток БА, відзначаються різноманітністю й можуть бути об'єднані у дві великі групи – генетичні, нині мало керовані, й середовищні – відносно керовані.

БА розглядається як полігенний патологічний процес із спадковою схильністю. На відміну від моногенних хвороб, у розвитку яких фактори довкілля не мають істотного значення, і набутих захворювань, у патогенезі яких роль генетичних факторів несуттєва, для полігенних патологічних станів характерними є родинна схильність, наявність патогенетичних маркерів схильності, варіабельність клінічних проявів хвороби та схильність до хронічного перебігу.

Розвиток хвороби із спадковою схильністю обумовлений виникненням в організмі та спадкуванням варіантів білків, ферментів і багатьох молекулярних структур. Спадкова схильність до алергічних реакцій і захворювань значною мірою реалізується на рівні імунної відповіді через головний комплекс гістосумісності – HLA (human leucocytes antigens). Запуск імунних реакцій можливий за наявності атопії – схильності організму до підвищеного вироблення Ig E. Ця ознака генетично детермінована. Основна фізіологічна функція Ig E подібна до захисної функції секреторного Ig A. Якщо чужорідний агент долає бар'єр, що утворює Ig A, то він зустрічається з наступною лінією захисту – специфічними Ig E, які, зв'язуючись із антитілом, фіксуються на мембранах опасистих клітин. Ця реакція є поштовхом до розвитку запалення.

Крім схильності до продукції специфічних Ig E у відповідь на вплив алергенів довкілля, імунна система хворих на БА характеризується зниженням кількості Т-лімфоцитів, які мають супресорну активність; у деяких випадках відзначається місцева імунологічна недостатність, що проявляється в дефіциті секреторного Ig A в респіраторному тракті. Ці зміни призводять до розвитку алергічного захворювання.

Вивчення імунологічних і метаболічних процесів при atopічній БА дозволило говорити про існування алергічного запалення, яке лежить в основі захворювання.

Згідно з сучасними уявленнями, важлива роль у регуляції та здійсненні імунологічних реакцій відводиться цитокінам – розчинним медіаторам, однією з основних властивостей яких є забезпечення оптимального розвитку імунної відповіді. У малих концентраціях цитокіни здатні викликати біологічний ефект завдяки високоафінним рецепторам на клітинах-мішенях. Після підвищення концентрації деяких цитокінів відбувається активація певного типу Th-клітин. Дисбаланс продукції цитокінів може бути ключовим фактором імунопатогенезу низки запальних, інфекційних, аутоімунних і алергічних захворювань.

Серед численних цитокінів, які мають контрольну-регуляторні функції, особливе місце відводиться інтерферонам, однією з основних регулюючих систем організму, які відіграють важливу роль у розвитку усіх імунних та запальних реакцій і алергічного запалення зокрема.

α -ІФН продукується переважно макрофагами і В-лімфоцитами. Біологічні функції α -ІФН спрямовані на пригнічення вірусної інфекції та пухлинного росту. α -ІФН стимулює уроджену імунну відповідь і в подальшому бере участь в узгодженні початкової уродженої з подальшою адаптивною імунною відповіддю. α -ІФН безпосередньо стимулює природні кілери, бере участь у регуляції поляризації $CD4^+$ Т-хелперних лімфоцитів у напрямку Th I типу й посилює клітинну відповідь.

Фізіологічні ефекти γ -ІФН спрямовані як на підтримання неспецифічного запалення, так і на регуляцію адаптивної імунної відповіді. За основним механізмом дії γ -ІФН може бути віднесений до прозапальної медіаторної ланки, оскільки він сприяє активуванню макрофагів, зокрема незалежним від Т-клітин механізмом, значно стимулює активність природних кілерів, збільшує продукцію цитокінів, зокрема $TNF-\alpha$ й $IL-1$, та посилює бактерицидну активність сироватки крові. У той же час γ -ІФН є антагоністом $IL-4$. Високий рівень продукції γ -ІФН зазвичай асоціюється з ефективною імунною відповіддю проти внутрішньоклітинних патогенів, а також із імуноопосередкованою та аутоімунною патологією на основі реакцій гіперчутливості уповільненого типу.

Фактор, що сприяє розвитку БА, – бронхіальна гіперреактивність – підвищена відповідь бронхіального дерева на специфічні й неспецифічні стимули. Нині бронхіальну гіперреактивність розглядають і як об'єктивну, і як суб'єктивну характеристику БА.

В основі гіперреактивності лежить дисбаланс між чутливістю рецепторного апарату симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи, зміщений у бік превалювання останнього. Такий механізм спостерігається в 94-97 % випадків гіперреактивності. Крім цього, у частини хворих схильність до бронхоспазму може обумовлюватися високим ступенем чутливості гістамінових рецепторів. Гіперреактивність може бути первинного (спадкового) або вторинного (набутого) походження. Первинна гіперреактивність бронхів є одним із фонових станів у розвитку бронхіальної обструкції в дітей раннього віку й проявляється під час повторного або тривалого впливу різних факторів. Вірусні й бактеріальні інфекції, фізичні та хімічні агенти, переохолодження, фізичне напруження й барометричні коливання належать до факторів, здатних викликати формування неспецифічної (вторинної) гіперреактивності бронхіального тракту.

Етіологія обструктивних бронхітів у дітей

Бронхообструктивний синдром (БОС), або синдром бронхіальної обструкції, – це симптомокомплекс, пов'язаний із порушенням бронхіальної прохідності функціонального або органічного походження. Клінічні прояви БОС складаються з подовженого видиху, появи експіраторного шуму (свистяче, шумне дихання), нападів ядухи, участі допоміжної мускулатури в акті дихання, розвитку малопродуктивного кашлю.

Причини розвитку БОС у дітей різноманітні й численні. Найчастішою причиною розвитку БОС у дітей раннього віку, на загальну думку, є респіраторні інфекції. Можливими, але нечастими причинами розвитку повторних епізодів бронхіальної обструкції, за даними GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальної стратегії лікування й профілактики бронхіальної астми), особливо в дітей молодшого віку, є хронічний риносинусит, муковісцидоз, гастроєзофагеальний

рефлюкс, рецидивуючі вірусні інфекції нижнього відділу дихальних шляхів, бронхолегенева дисплазія, туберкульоз, звуження внутрішньогрудних дихальних шляхів внаслідок уроджених вад розвитку, аспірація чужорідного тіла, синдром первинної в'їчастої дискінезії, імунна недостатність і уроджене захворювання серця.

Під терміном рецидивуючий обструктивний бронхіт, як правило, розуміють повторні епізоди бронхіальної обструкції (3 й більше разів протягом року), які розвиваються в дітей раннього віку на фоні гострої респіраторної інфекції або без очевидних катаральних змін з боку верхніх дихальних шляхів. За даними літератури, у 30-50% дітей РОБ визначає розвиток БА.

У розвитку бронхіальної обструкції певну роль відіграють вікові особливості, притаманні дітям перших трьох років життя. Вузькість бронхіального дерева збільшує аеродинамічний опір. Набряк слизової оболонки бронхів всього на 1мм викликає підвищення опору току повітря в трахеї більш ніж на 50 %. Для дітей раннього віку також характерними є піддатливість хрящів бронхіального тракту, недостатня ригідність кісткової структури грудної клітки й особливості положення та будови діафрагми. Значно обтяжувати перебіг БОС у дітей можуть структурні особливості бронхіальної стінки, такі як велика кількість келихоподібних клітин, що виділяють слиз, і підвищена в'язкість бронхіального секрету. Крім того, ранній дитячий вік характеризується недосконалістю імунологічних механізмів: значно зниженим є утворення інтерферону у верхніх дихальних шляхах, сироваткового й секреторного імуноглобуліну А, зниженою є функціональна активність Т-системи імунітету.

Вплив факторів преморбідного фону на розвиток БОС визнається більшістю дослідників. Це токсикози вагітних, ускладнені пологи, гіпоксія в пологах, недоношеність, обтяжений алергологічний анамнез, гіперреактивність бронхів, рахіт, дистрофія, гіперплазія тимуса, перинатальна енцефалопатія, раннє штучне вигодовування, перенесена респіраторна інфекція у віці 6-12 місяців. Особливе місце посідає пасивне паління, яке призводить до деструкції епітелію бронхів, гіпертрофії бронхіальних слизових залоз, порушень мукоциліарного кліренсу,

пригнічення факторів місцевого неспецифічного захисту й антитілоутворення, зниження активності Т-лімфоцитів, стимулювання синтезу Ig E.

Дебют, як і рецидивування обструктивного бронхіту, в абсолютної більшості дітей раннього віку відбувається на фоні респіраторних інфекцій. Як найбільш значущі у розвитку БОС у літературі описуються респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус, вірус парагрипу, риновірус, а з бактерій – пневмокок, *H. influenzae*. Ці збудники стимулюють синтез прозапальних і хемотаксичних цитокінів і медіаторів, запускаючи, таким чином, прозапальний каскад у сполученні з безпосередньою ушкоджувальною дією інфекційних агентів на слизову оболонку дихальних шляхів. Встановлено, що респіраторно-синцитіальний вірус та вірус парагрипу можуть стимулювати утворення загального й вірусоспецифічного Ig E в дітей, при цьому діти не є «атопіками». Вміст вірусоспецифічних Ig E корелює з імовірністю повторення епізодів бронхіальної обструкції. У зв'язку з цим набуває особливого значення можливий вплив вірусів і бактерій, здатних до тривалого персистування в організмі людини.

В останнє десятиріччя багато дослідників у всьому світі зацікавилися впливом персистуючих внутрішньоклітинних патогенів, зокрема герпесвірусних інфекцій, на формування хронічних соматичних, алергічних і аутоімунних захворювань.

Загальна характеристика герпесвірусних, хламідійної та мікоплазмової інфекцій та їх вплив на формування хронічних соматичних захворювань

Відомо, що інфекційні агенти, діючи через неспецифічні механізми, і в осіб без схильності до алергії, раніше здорових, створюють в респіраторному тракті всі необхідні умови для розвитку гіперреактивності бронхів, її закріплення та формування хронічних обструктивних хвороб легень.

До найбільш розповсюджених і небезпечних для життя та здоров'я дитини інфекцій належать герпесвіруси – цитомегаловіруси, простого герпесу 1, 2 (ВПГ 1 і 2), Епштейн-Барр тощо. Герпесвірусна інфекція може проявлятися в різних формах: довічна латентна персистенція, рецидивування, формування імунодефіцитів, соматичної імунозалежної патології, хронічного запалення, пухлинних процесів.

Герпесвірусні інфекції найкраще характеризуються одним образним висловлюванням: «одного разу інфікований – інфікований на все життя».

Герпетична інфекція є однією з найбільш розповсюджених у світі, що обумовлене високою сприйнятливістю до них людини. Контакт із цією інфекцією відбувається в більшості людей, що підтверджується виявленням антитіл до них у 80–90 % дорослого населення. Це обумовлюється різноманітністю шляхів передачі та здатністю вірусу до довічного персистування в клітинах нервової тканини. У здорової людини розмноження (реплікація) вірусу перебуває під багаторівневим контролем імунної системи. У той же час відомо, що герпесвіруси можуть викликати різні клінічні форми захворювання, які виникають, як правило, на фоні дисфункції імунної системи.

Вірус простого герпесу (ВПГ) належить до родини *Herpesviridae*, підродини *L–Herpesviridae*, виду ВПГ. Під час вивчення великої кількості штамів вірусу було виділено дві основні антигенні групи інфекції – типи ВПГ 1 і ВПГ 2, які дещо відрізняються вірулентністю та патогенністю. Інфікування одним типом ВПГ не виключає можливості перехресного зараження іншим типом збудника (за даними Clayton E., 1988, антитіла до обох вірусних серотипів ВПГ виявляються у 30 % обстежених). Нуклеокапсид і зовнішня оболонка вірусу несуть рецептори, завдяки яким ВПГ має пантропізм, тобто здатність приєднуватися до клітин шкіри, слизових оболонок, центральної та периферичної нервової системи, печінки, ендотелію судин, клітин крові – Т-лімфоцитів, тромбоцитів, еритроцитів.

Під впливом різних екзогенних і ендогенних факторів, що ушкоджують імунну систему, можливим є ослаблення контролюючих механізмів «хазяїна» і реактивація вірусу, тобто перехід до активної реплікації (розмноження) вірусу та розвитку рецидиву.

Часто рецидивуюча ВПГ-інфекція може супроводжуватися порушенням співвідношення та функціональної активності основних субпопуляцій лімфоцитів, різними дефектами гуморальної ланки імунітету, незавершеністю фагоцитозу. Існують дані про зниження рівня і/або активності НК-клітин у момент рецидиву,

продукції кислотолабільного ІФН зі зниженою противірусною активністю або пригнічення здатності лейкоцитів до синтезу ІФН у частини хворих.

Важливим фактом є те, що хронічна ВПГ-інфекція, яка часто рецидивує, може провокувати розвиток аутоімунних станів – антифосфоліпідного синдрому, аутоімунного тиреоїдиту, аутоімунних васкулітів тощо. Крім того, при інтеграції ВПГ у генетичний апарат клітин можливою є неопластична трансформація клітин.

Цитомегаловірусна інфекція посідає одне з перших місць серед інфекцій TORCH-комплексу. У світі цитомегаловірусом (ЦМВ) інфікується до 2 % новонароджених і 45-60 % дітей першого року життя. Слід враховувати, що на кожну дитину, яка має ознаки ЦМВ-інфекції, припадає приблизно 10 інфікованих дітей, які на почткових етапах можуть не мати тих клінічних проявів, на які спирається діагноз цитомегалії. Саме в цієї групи дітей у майбутньому можуть виявлятися ураження різних органів і систем. За даними ВООЗ, виявлення антитіл до ЦМВ серед різних груп населення у світі, залежно від соціально-економічного становища, складає від 40 до 100 %.

Для цитомегаловірусів характерною є здатність персистувати в організмі з нерегулярною продукцією вірусних частинок і загостреннями хронічної інфекції. Цитомегаловірус має особливу здатність до різкого пригнічення клітинного імунітету. ЦМВ має тропність до Т-лімфоцитів, викликаючи їх значне ушкодження, за руйнівним ефектом поступаючись тільки вірусу імунодефіциту людини.

Найважливішими властивостями цитомегаловірусу є: 1) тривала, можливо протягом усього життя, персистенція в організмі інфікованої людини; 2) рецидиви розмноження вірусу із загостренням процесу з хронічним перебігом; 3) різко виражений імуносупресивний процес із пригніченням клітинної ланки імунітету та формуванням аутоімунних захворювань; 4) активація супутніх інфекцій; 5) індукування пухлин.

Активація персистуючої ЦМВ-інфекції на фоні стресових ситуацій, вторинних інфекцій, травми тощо посилює, ускладнює та пролонгує їх перебіг. ЦМВ має тропність до Т-лімфоцитів, викликаючи їх ушкодження. Крім того, персистенція інфекції з її імуносупресивним впливом визначає вторинне зниження

неспецифічних факторів захисту з формуванням станів у дітей зі схильністю до частих і тривалих захворювань підвищеної схильності до інших вірусно-бактеріальних інфекцій. Тим більше, що в дітей раннього віку процеси розвитку та дозрівання імунної системи перебувають у стані функціонального напруження й легко можуть порушуватися під дією різних середовищних факторів. Це створює передумови для розвитку різних вторинних імунодефіцитних станів, що, у свою чергу, може призвести до реактивації внутрішньоутробної ЦМВІ, що латентно перебігала до цього часу (анте- або інтранатальної): період латенції ЦМВ змінюється фазою активної реплікації вірусу.

Для персистуючого перебігу ЦМВІ характерними є інтерстиціальна затяжна пневмонія, обструктивний бронхіт. У разі втягнення в процес дрібних бронхів і бронхіол розвивається перибронхіт, після переходу в хронічну стадію – фіброз і пневмосклероз.

Саме в цієї категорії дітей частіше відзначаються алергія, ускладнені гострі респіраторні та кишкові захворювання: бронхіоліти, обструктивні бронхіти, пневмонії, отити, дисбактеріоз кишечника. Часто ЦМВІ перебігає в асоціації з іншими хворобами вірусної або бактеріальної етіології. Особливо розповсюдженим є поєднання ЦМВІ та ГРВІ, за яких цитомегаловірус виділяється у 30 % хворих дітей, в яких захворювання перебігає в тяжчій формі, сприяючи активації ЦМВІ шляхом пригнічення імунних реакцій.

Розвиток імунного дисбалансу визначає в подальшому синдром дитини, що часто й тривало хворіє, формування різного роду хронічної патології.

Вірус Епштейн – Барр названо на честь учених Мішеля Епштейна та Евеліни Барр, що виділили в 1964 р. вірус із пухлини (лімфоми) Беркітта. Вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) належить до родини герпесвірусів, підродина g-герпесвірусів – вірус герпесу людини IV типу. Вірусна частинка складається з нуклеотида, капсида й оболонки. Під час інфікування вірус проникає в епітелій ротоглотки та слинних залоз людини й викликає активну інфекцію із лізисом клітин і вивільненням вірусних частинок, у результаті чого вірус виявляється у слині. Крім того, він може проникати в В-лімфоцити й епітелій носоглотки та викликати латентну інфекцію.

Вірус Епштейна – Барр можна виявити в оральних секретах здорових, але латентно інфікованих людей. Вірус тропний до В-лімфоцитів, Т-лімфоцити він не уражає. Проникнувши в лімфоцити, вірус Епштейна – Барр може викликати їх трансформацію, у результаті якої утворюються здатні до необмеженої проліферації клони атипових лімфоцитів. Вірус запускає як гуморальну, так і клітинну відповідь.

Про вплив **хламідійної інфекції** (ХІ) на розвиток бронхолегеневої патології вказується в численних публікаціях. Хламідії – облигатні внутрішньоклітинні паразити. Це дрібні грамнегативні кокоподібні бактерії, здатні розмножуватися внутрішньоклітинно, що зближує їх із вірусами. Вони мають усі основні ознаки бактерій: містять два типи нуклеїнових кислот (ДНК і РНК), рибосоми, мурамову кислоту, розмножуються бінарним діленням і чутливі до деяких антибіотиків. Ці мікроорганізми відрізняються від інших унікальним життєвим циклом, який включає послідовну зміну двох високоспеціалізованих форм, адаптованих для внутрішньо- та позаклітинного існування. Позаклітинні форми – інфекційні метаболічно неактивні елементарні тільця (ЕТ) – прикріплюються до чутливих клітин і поглинаються ними з формуванням внутрішньоклітинної вакуолі. ЕТ реорганізуються в метаболічно активні інфекційні внутрішньоклітинні форми – ретикулярні тільця (РТ), проходячи стадію проміжних тілець через 6-8 годин після інфікування клітини-хазяїна. РТ діляться бінарно всередині ендосоми, що утворюється і являє собою мікроколонію та виявляється під час мікроскопії як хламідійне включення. РТ використовують субстрати клітини-хазяїна для синтезу РНК і білків, але вони не здатні синтезувати енергетичні субстрати (АТФ, ГТФ), будучи «енергетичними паразитами».

Хламідії персистують в епітеліальних клітинах і фіброцитах інфікованих слизових оболонок, а також у моноцитах і тканинних макрофагах, що сприяє їх системному розповсюдженню по всьому організму. Найбільшу тропність хламідії зазнають до циліндричного епітелію різних органів і тканин.

Особливості клінічних проявів хламідіозів викликають багато проблем у діагностиці й терапії станів, викликаних цими мікроорганізмами: 1) захворювання, викликані ними, часто мають «атипову» або стерту клінічну картину, у зв'язку з

чим не завжди привертають до себе достатню увагу; 2) хламідії не чутливі до більшості антибіотиків; 3) захворювання хламідійної етіології схильні до рецидивування внаслідок персистування збудника та утворення L-форм бактерій; 4) хламідії можуть тривалий час перебувати у відносній рівновазі з імунною системою інфікованого макроорганізму й, відповідно, у цей період не проявлятися клінічно.

Вважається, що провідну роль у патогенезі ХЛІ відіграють імунopatологічні механізми. Через здатність хламідій інгібувати злиття фагосом із лізосомами, фагоцитоз при хламідійній інфекції непродуктивний.

Клінічна діагностика й диференційний діагноз ХЛІ в дітей викликають значні труднощі у зв'язку з неспецифічністю проявів і своєрідністю перебігу «під масками» різних симптомокомплексів. Остаточний діагноз встановлюється на основі результатів лабораторного дослідження у разі виявлення збудників хламідіозу в клітинах епітелію, їх антигенів, а також специфічних антитіл класу М, А, G до хламідій.

За даними ВООЗ, хламідіями інфіковано 1 млрд. людей. У США щорічно реєструється близько 4 млн. хворих на хламідіоз; майже в 100 тисяч новонароджених розвиваються маніфестні форми хламідіозу. Більшість дослідників стверджує, що здорового носійства хламідійної інфекції не існує. Хламідії не є нормальними представниками мікрофлори людини, їх виявлення завжди вказує на наявність інфекційного процесу.

ХЛІ може мати гострий, персистуючий або латентний перебіг. При персистуючій інфекції можливим є розмноження збудника в організмі, але клінічних симптомів не відзначається, тобто дитина вважається практично здоровою. При латентній (прихованій) інфекції немає надмірного розмноження збудника, спостерігається постійний антигенний вплив, а інфікування реалізується в захворювання в умовах зниження імунного захисту організму. Більшість клінічних варіантів ХЛІ починається поступово, з переважанням неспецифічних симптомів – слабкості, зниження працездатності, запаморочення, які тривають протягом значного часу. Частіше за все інфекція перебігає безсимптомно. Частота

сімейної захворюваності на хламідіоз, за даними різних авторів, складає від 23 % до 56 %.

Дослідження останніх років свідчать, що *Chlamydomphila pneumoniae* значно частіше, ніж *Chlamydia trachomatis* викликає розвиток патологічних станів у дитячому віці, включаючи й новонароджених, причому роль цього збудника в розвитку різної патології збільшується з віком.

Sheme-Avni I., Lieterman D. (1995) описали патомеханізм дії *Chlamydomphila pneumoniae* на функцію ворсинчастого епітелію бронхів і встановили, що збудник повністю знерухомлює ворсинки протягом 48 годин після зараження. Розповсюдженість респіраторного хламідіозу серед дітей, за даними різних досліджень, досягає 80 %.

Найчастішим симптомом респіраторного хламідіозу є нав'язливий, виснажливий малопродуктивний «коклюшеподібний» кашель, який часто є проявом бронхообструктивного синдрому.

Участь неспецифічних запальних механізмів, причетних до порушення прохідності бронхів, у розвитку хламідіозу було підтверджено імунологічним, функціональними й морфологічними дослідженнями цих інфекцій. Морфологічно для респіраторного хламідіозу характерними є інтерстиціальна лімфоцитарна інфільтрація, проліферація та дегенеративні зміни бронхіального епітелію, набрякання бронхіальних залоз, виявлення некротизованих бронхіол із консолидацією їх і альвеол.

Деякі автори вважають ***Mycoplasma pneumoniae*** одним із основних етіологічних факторів гострих обструктивного бронхіту й бронхіоліту. За даними М.М. Назаренка і співавт. (2001р.), інфікування цим збудником виявляється у 85 % дітей із рецидивуючим обструктивним бронхітом.

Під час оцінки клінічних особливостей мікоплазмових обструктивних бронхітів виявлено, що роль *M. pneumoniae* особливо велика при рецидивуючому обструктивному бронхіті. За даними Овсянникова Д. Ю. (2002 р.), особливостями мікоплазмового обструктивного бронхіту в дітей є алергодерматози в сімейному

анамнезі, кашель тривалістю більше трьох тижнів до певного захворювання, гіпертрофія піднебінних мигдаликів.

Хоча найтипівішими формами респіраторного мікоплазмозу є пневмонії, що нерідко перебігають із обструктивним синдромом, описано його клінічні форми у вигляді гострого й рецидивуючого обструктивних бронхітів, встановлено високу інфікованість мікоплазмою хворих на бронхіальну астму й обструктивні бронхіти.

При респіраторному мікоплазмозі відзначається значне уповільнення кліренсу дихальних шляхів від слизу та сторонньої мікрофлори терміном до 1-3 років після перенесеної мікоплазмової пневмонії. Зниження функцій дихальної системи та циліарної активності миготливого епітелію сприяє підвищенню інвазивності збудника, виникненню екзогенної інфекції та проникненню в тканину легені патогенної мікрофлори, мікст-інфікування, затяжного та хронічного перебігу інфекційних процесів. Типовими морфологічними знахідками за наявності такої інфекції є дифузне дистрофічне й запальне ураження бронхів, десквамативний трахеобронхіт і альвеоліт, обумовлений мікоплазмозним ураженням альвеолоцитів, перибронхіальна й периваскулярна інтерстиціальна плазмоклітинна інфільтрація, дистелектази внаслідок інактивації сурфактанту, що сполучаються із розладами мікроциркуляції.

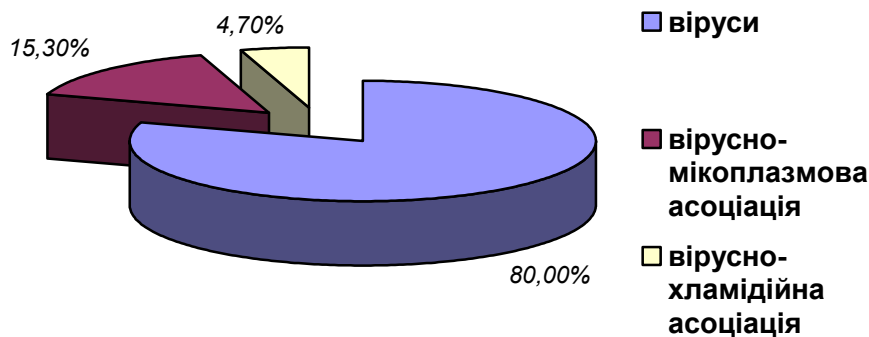
Особливості перебігу рецидивуючого обструктивного бронхіту у дітей, інфікованих внутрішньоклітинними патогенами

Згідно з нашими даними, інфікованість дітей раннього віку з рецидивуючим обструктивним бронхітом внутрішньоклітинними персистуючими збудниками складає більше 70 %. Було обстежено 117 дітей віком від 6 місяців до 4 років із рецидивуючим обструктивним бронхітом (кількість епізодів бронхіальної обструкції протягом року – 3 і більше). Інфікованість внутрішньоклітинними агентами визначалась у 85 (72,6 %) пацієнтів, причому в 60 з них (70,6 %) діагностовано активний перебіг інфекційного процесу (у мазку з зіву виявлено ДНК досліджуваних інфекційних агентів) і у 25 (29,4%) дітей – латентний перебіг інфекції (під час повторного обстеження виявлялися низькі титри антитіл класу IgG

до *Chlamydomphila pneumoniae* (*Chl. pneumoniae*), *Mycoplasma pneumoniae* (*Мус. pneumoniae*), *Herpes simplex 1/2* (*HS 1/2*), *Cytomegalovirus* (*CMV*), *Virus Epstein Barr* (*VEB*)).

Дослідження етіології інфекційного процесу показало, що в абсолютній більшості пацієнтів (80%) обструктивний бронхіт перебігав на фоні вірусної інфекції (*ВПГ 1/2*, *ЦМВ*, *ВЕБ*), у 13 (15,3 %) випадках була наявна вірусно-мікоплазмова асоціація й у 4 (4,7 %) дітей – вірусно-хламідійна асоціація (рис. 1). При цьому серед інфікованих пацієнтів у 85% дітей виявлено активний перебіг герпесвірусної, вірусно-мікоплазмозової та вірусно-хламідійної інфекцій.

Рисунок 1. Етіологія інфекційного процесу



Результати наших спостережень свідчать про різний вплив преморбідного фону на розвиток РОБ у інфікованих і неінфікованих пацієнтів. Для дітей із РОБ на фоні персистуючої інфекції характерною є реакція лімфогістіоцитарної системи у вигляді тимомегалії, яка діагностувалась у пацієнтів із внутрішньоклітинною інфекцією більш ніж у 8 разів частіше, ніж у неінфікованих дітей із РОБ (табл. 1). Для цих дітей також характерним є частіший розвиток анемії, гіпотрофії та рахіту (у 2,5 раза частіше, ніж у неінфікованих). Крім того, діти з РОБ, асоційованим із внутрішньоклітинною інфекцією, значно частіше, ніж неінфіковані, одержували лікування з приводу частих респіраторних інфекцій; в анамнезі цих пацієнтів у 3,5 раза частіше зустрічаються вказівки на перенесену раніше пневмонію, у тому числі повторну, часті бронхіти. Ця особливість, на нашу думку, є закономірною та свідчить про те, що розвиток більшості респіраторних захворювань у пацієнтів цієї

групи, ймовірно, пов'язаний із активацією персистоючої інфекції. У той же час прояви atopічного дерматиту на першому році життя в інфікованих дітей із РОБ відзначалися в 3 рази рідше, ніж у неінфікованих пацієнтів, але на момент обстеження atopічний дерматит діагностувався більш ніж у половини дітей цієї групи, на відміну від неінфікованих пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

Особливості РОБ на фоні персистоючої внутрішньоклітинної інфекції

Ознака	РОБ на фоні персистоючої внутрішньоклітинної інфекції	РОБ у неінфікованих дітей
Анамнез життя:		
1. Різні алергічні захворювання в близьких родичів.	++	++
2. Прояви atopії на першому році життя.	+	+++
3. Прояви atopії після року.	+++	+
4. Нераціональне вигодовування на першому році життя.	+	+++
5. Часті ГРВІ на першому році життя.	+	+++
6. Часті ГРВІ після 1 року.	+++	+
7. Повторні пневмонії.	+++	++
8. Тимомегалія.	+++	+/-
9. Гіпотрофія.	+++	+
10. Рахіт.	+++	+
Клінічні ознаки:		
1. Сполучення симптомів інтоксикації та ознак дихальної недостатності.	+++	+
2. Збільшення периферичних лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалія.	+++	+
3. Гнійний характер відділюваного з носа.	+++	+
4. Переважання дифузних різнокаліберних вологих хрипів під час фізикального обстеження.	+++	+
5. Переважання дифузних сухих свистячих хрипів під час фізикального обстеження.	+	+++
6. Тривалість загострення 2 тижні й більше.	+++	+
Лабораторні дані:		
1. Високий ступінь еозинофілії при епізоді РОБ.	+++	++
2. Зміни в лейкограмі в бік нейтрофільозу або лімфоцитозу.	+++	+
3. Підвищення ШОЕ.	+++	+
4. Підвищення рівня Ig E.	+++	+
5. Високий рівень γ -ІФН у сироватці крові.	++	++
6. Низький рівень α -ІФН у сироватці крові.	+++	+

У клінічній картині гострого періоду захворювання в пацієнтів із сполученням персистуючої внутрішньоклітинної інфекції (ПВІ) та РОБ переважають симптоми інтоксикації: в абсолютній більшості дітей цієї групи відзначалася тривала лихоманка, гепатоспленомегалія, збільшення лімфатичних вузлів, сухий виснажливий кашель, блідість шкірних покривів. Інтоксикація в гострому періоді в неінфікованих дітей із РОБ менш виражена і проявляється переважно субфебрильною лихоманкою на фоні помірного порушення загального стану, обумовленого, насамперед, малопродуктивним кашлем, реакція лімфогістіоцитарної системи проявляється незначною поліаденією. Ступінь дихальної недостатності також більш виражений у дітей із РОБ, асоційованим із внутрішньоклітинною інфекцією: більше половини дітей мають ознаки дихальної недостатності II ступеня.

Для дітей із сполученням РОБ і ПВІ характерним є розвиток на фоні загострення бронхообструктивного синдрому, риніту й синуситу, із переважно гнійним відділюваням із носа, тоді як у пацієнтів із РОБ, не інфікованих внутрішньоклітинними агентами, симптоми риніту проявляються переважно у вигляді закладеності носа. Під час проведення фізикального обстеження в дітей із РОБ, асоційованим із ПВІ, відзначається переважання рясних різнокаліберних вологих хрипів при аускультатії легень, у той час як у неінфікованих пацієнтів реєструються переважно сухі свистячі хрипи.

Під час лабораторного обстеження в гемограмі дітей із РОБ та ПВІ відзначається збільшення загальної кількості лейкоцитів ($11,27 \pm 3,26$ Г/л) у поєднанні з нейтрофіліозом у пацієнтів із активним перебігом інфекційного процесу та лімфоцитозом при латентному перебігу персистуючих інфекцій. У дітей із РОБ, не інфікованих внутрішньоклітинними агентами, лейкоцитарна формула, як правило, відповідає віковій нормі. Крім того, у більшості хворих із РОБ, асоційованим із персистуючою інфекцією, реєструється збільшення швидкості осідання еритроцитів більш ніж удвічі, порівняно з неінфікованими пацієнтами. Характерною для бронхообструктивного синдрому в дитячому віці є еозинофілія периферичної крові, однак у дітей із латентною персистуючою інфекцією вона

достигає вищих цифр, ніж у пацієнтів із активним перебігом інфекції або не інфікованих внутрішньоклітинними патогенами дітей. Такі самі зміни, згідно з нашими дослідженнями, притаманні другому маркеру алергії – Ig E, показники якого в пацієнтів із латентним перебігом герпесвірусних інфекцій перевищують рівні IgE неінфікованих пацієнтів більш ніж у 2,5 раза ($77,42 \pm 52,98$ нг/мл і $28,25 \pm 7,61$ нг/мл відповідно) та рівні здорових дітей майже в 5 разів ($15,74 \pm 12,78$).

Беручи до уваги відмінності у функціях α - та γ -ІФН, а саме участь α -ІФН у противірусному захисті й переважно імунорегуляторні функції γ -ІФН, уявляється закономірним підвищення рівня γ -ІФН і зниження концентрації α -ІФН у сироватці крові дітей із РОБ, причому більш виражені зміни цих параметрів відзначено в пацієнтів із РОБ і ПВІ, особливо з активним перебігом інфекції. Висока концентрація γ -ІФН у сироватці крові збільшує функціональну активність антигенпрезентуючих клітин і тягне за собою розвиток різних імунологічних реакцій, зокрема й аутоімунних процесів. Таким чином, діти із РОБ і ПВІ зазнають подвійного впливу – і з боку персистуючих внутрішньоклітинних агентів, і з боку γ -ІФН, що у свою чергу посилює імунологічні порушення й може призводити до таких несприятливих наслідків, як резистентність до проведеної терапії, розвитку в подальшому різних ускладнень і наростання тяжкості захворювання та формування в подальшому бронхіальної астми. У свою чергу, хронічний запальний процес у бронхах, обумовлений ушкоджувальним впливом персистуючих інфекцій на їх клітинні структури, сприяє формуванню підвищеної реактивності бронхіального дерева з розвитком місцевого імунного запалення. При цьому низькі рівні α -ІФН як при активному, так і при латентному перебігу розглянутих внутрішньоклітинних патогенів сприяють хронізації інфекції та підвищують імовірність рецидивів бронхіальної обструкції.

При катamnестичному спостереженні протягом 2 років за дітьми із РОБ, що одержували лікування з приводу персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій, відзначено значне зменшення частоти розвитку бронхообструктивного синдрому: в 32 (27,4 %) дітей не зареєстровано жодного епізоду бронхіальної обструкції, 73 (62,4 %) дитини перенесли 1-2 загострення, у 5 (4,3 %) пацієнтів діагностовано

бронхіальну астму. У неінфікованих дітей із РОБ у 67% випадків протягом цього періоду часу розвинулася БА.

Підходи до діагностики й комплексного лікування рецидивуючого обструктивного бронхіту, асоційованого з персистою інфекцією

Діагностика внутрішньоклітинних інфекцій при патології органів дихання – це непросте завдання не тільки через недостатнє технічне оснащення лікувальних закладів, а й унаслідок проблем з інтерпретацією одержаних результатів.

Найбільш розповсюдженими в нашій країні є **методи виявлення видоспецифічних антитіл** – імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G до герпесвірусних інфекцій, хламідій і мікоплазми в сироватці крові та інших біологічних рідинах методами імуноферментного аналізу, мікроімунофлюоресценції. Однак після тривалого персистування внутрішньоклітинних агентів чутливість серодіагностики значно знижується, а оцінка результатів значно утруднена. Поява Ig М в крові ізольовано або в сполученні з іншими антитілами може бути доказом гострої інфекції. Тривалість їх виявлення – частіше не більше 2-3 місяців. У разі реінфекції та персистенції збудника зазвичай підвищується рівень Ig А. Титр Ig G до хламідій часто буває досить низьким. Такий рівень може свідчити як про раніше перенесену, так і про хронічну хламідійну й мікоплазмову інфекції. Щоб пов'язати наявне захворювання зі збудниками за низкого титру Ig G, необхідно застосувати метод «парних сироваток» Доказом такого зв'язку є приріст титру специфічних Ig G у 4 рази протягом 2-4 тижнів.

Значний прогрес у діагностиці персистоючих внутрішньоклітинних інфекцій досягнуто з впровадженням в клінічну практику **полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)**. Її перевагою є дуже висока чутливість: для одержання позитивного результату досить наявності мінімальної кількості збудника в досліджуваному матеріалі. Зворотний бік – високі вимоги до організації лабораторії, технології збирання, доставки та збереження матеріалу, оскільки навіть мінімальна контамінація призводить до появи псевдопозитивних тестів.

На нашу думку, діагностика внутрішньоклітинних інфекцій має здійснюватися паралельно двома методами – серологічним (виявлення специфічних імуноглобулінів) і пошуком ДНК збудника в біологічних рідинах хворого – крові, слизі, мокротинні, слині. При ураженнях органів дихання найдоцільнішим є пошук антигенів збудників у мокротинні або слизі з зіву.

Для вирішення питання про включення до комплексу лікування етіопатогенетичної терапії необхідним є визначення характеру перебігу інфекційного процесу – активного (первинна інфекція або її реактивація) або латентного (табл. 2).

У разі одержання позитивних результатів ПЛР і/або наявності діагностично значущого титру IgM або високого титру IgG у сироватці крові слід думати про активний інфекційний процес із обов'язковим включенням до комплексу терапії етіотропних препаратів – протигерпетичних, антибактеріальних.

Таблиця 2

Визначення стадії захворювання на основі виявлення антитіл класів Ig G, Ig A, Ig M і наявності ДНК

Характер перебігу інфекції	ДНК	Класи антитіл
Гострий	+	Послідовна поява Ig M, Ig A, Ig G (низькоавідні)
Хронічний		
Рецидив або реінфекція	+	Ig A, Ig M, підйом рівня Ig G (низькоавідних)
Латентний	-	Ig G, високоавідні, що не змінюються під час динамічного дослідження

У разі виявлення низького титру IgG через 3-4 тижні необхідно повторити дослідження. У разі наростання титру в 2 і більше рази також необхідним є проведення етіотропної терапії. За відсутності наростання титру антитіл класу IgG, відсутності антитіл класу IgM і негативних результатах ПЛР слід думати про латентний перебіг ПВІ. Етіотропна терапія, спрямована на ерадикацію збудника в таких випадках не показана (табл. 3).

Лікування РОБ, насамперед, повинне бути спрямоване на усунення причини захворювання, яке призвело до розвитку бронхообструктивного синдрому. Лікувальні заходи повинні проводитися з урахуванням патогенезу формування

бронхіальної обструкції в дитячому віці. Основні заходи терапії обструктивного бронхіту включають міри для поліпшення дренажної функції бронхів, проведення протизапальної та бронхолітичної терапії.

Таблиця 3

Вибір етіопатогенетичного лікування рецидивуючого обструктивного бронхіту на фоні різного перебігу персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій

Перебіг інфекції	Хламідіоз, мікоплазмоз	Герпесвіруси
	<i>Антибіотики</i>	<i>Противірусні засоби, інтерферогени</i>
Активний (первинна інфекція, рецидив)	+	Флавозід, α -ІФН
Латентний (поза загостренням)	–	Флавозід

Враховуючи рекомендації Міжнародного Консенсусу з бронхіальної астми, у разі повторних епізодів бронхіальної обструкції доцільним є раннє призначення інгаляційних кортикостероїдів (фліксотиду, пульмікورتу) віковими дозами. Останнім часом широкого розповсюдження набула небулайзерна терапія. До її переваг належать простота та зручність виконання інгаляцій, відсутність необхідності координації вдиху та інгаляції, одержання аерозолу з оптимальною величиною частинок менше 5 мкм, створення високої депозиції лікарської речовини в дихальних шляхах. Інгаляційні кортикостероїди чинять потужну протизапальну, протиалергічну дію, застосування цих препаратів з перших епізодів бронхообструктивного синдрому зменшує прояви гіперреактивності та перешкоджає розвиткові ремоделювання дихальних шляхів.

Як бронхолітичну терапію можна інгаляційно використовувати β_2 -агоністи короткої дії (вентолін), антихолінергічні засоби (атровент) або, що більш доцільно, – комбіновані препарати, що сполучають два механізми дії – стимуляцію β_2 -адренорецепторів і блокаду М-холінорецепторів (беродуал). Найоптимальнішим способом введення бронхолітичних засобів, особливо в дітей раннього віку, також є небулайзерна терапія.

З метою зменшення в'язкості бронхіального слизу та його елімінації з дихальних шляхів у комплексній терапії бронхообструктивного синдрому

використовуються різні відхаркувальні засоби. Нині на ринку України наявний великий арсенал препаратів різного походження й механізму дії. За механізмом дії ці засоби поділяються на дві великі групи: стимулюючі (секретомоторні) й муколітичні (секретолітичні) препарати.

Препаратом вибору є комплексний препарат «Трайфед-експекторант» (схема призначення препарату – табл.4).

Таблиця 4

Схема призначення препарату «Трайфед-експекторант» у сиропі

Вік	Доза
6 місяців – 2 роки	1,25 мл сиропу 3 р/д
2-6 років	2,5 мл сиропу 3 р/д
6-12 років	5 мл сиропу 3 р/д
з 12 років	10 мл сиропу 3 р/д

Комбінація ефектів трипролідину, псевдоефедрину та гвайфенезину в препараті «Трайфед-експекторант» дає можливість ефективно впливати на патогенез і різноманітні симптоми алергічних та інфекційно-запальних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів. Трипролідін – антигістамінний препарат, який забезпечує симптоматичне лікування алергічних станів, викликаних гіперпродукцією гістаміну. Трипролідін проявляє блокуючу дію на H1-рецептори гістаміну. Псевдоефедрин прямо діє на адренорецептори слизової оболонки дихальних шляхів, викликаючи звуження судин, яке призводить до усунення набряклості слизової оболонки носової порожнини, зменшення гіперемії тканин, при цьому збільшуючи просвіт дихальних шляхів. Маючи пряму бронхолітичну дію, псевдоефедрин усуває спазм гладенької мускулатури бронхів. Крім того, він посилює дренажування додаткових пазух носа, сприяючи відкриттю закупорених проходів у евстахієвих трубах. Гвайфенезин займає проміжне положення між секретомоторними та муколітичними препаратами, маючи добрі мокротиннерозріджуючі властивості. На відміну від традиційних відхаркувальних засобів, дія гвайфенезину ґрунтується на зниженні поверхневого натягу та

прилипання мокротиння до слизової оболонки бронхів і зниженні її в'язкості. Гвайфенезин посилює секрецію бронхіальних залоз. Крім того, гвайфенезин посилює активність миготливого епітелію перистальтичних рухів бронхіол, сприяючи просуванню мокротиння дихательними шляхами та його виведенню.

Беручи до уваги наявність супутньої інфекційної патології у вигляді хронічного перебігу персистуючих герпесвірусних, хламідійної мікоплазмової інфекцій, діти з РОБ, асоційованим із ПВІ, потребують проведення етіотропної терапії.

Як противірусний засіб для дітей із активним і латентним перебігом герпесвірусних інфекцій добре зарекомендував себе вітчизняний препарат багатопланової дії «Флавозід». Препарат створено на основі протекфлазиду, одержанного з диких злаків *Deschampsia caespitosa* L і *Calamagrostis epigeios* L, із вмістом флавоноїдів у перерахунку на рутин не менше 0,0035 мг/мл. З одного боку, він пригнічує реплікацію ВПГ 1 і ВПГ 2, ВЕБ і ЦМВ, діючи на клітини, інфіковані вірусами, які мають підвищену активність вірусіндукованих кіназ, з іншого, – регулює синтез ендогенних інтерферонів, активує компенсаторні механізми імунної системи та посилює клітинний неспецифічний і специфічний противірусний нагляд. Флавозід підвищує поглигальну здатність мононуклеарних фагоцитів крові, у зв'язку з чим посилюється не тільки поглинаюча, а й презентуюча здатність цих клітин до активації кілінгової здатності Т-цитотоксичних лімфоцитів з посиленням елімінації вірусу з організму. Також він має антиоксидантну активність, оскільки перешкоджає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів.

Флавозід приймається за 20-30 хвилин до їди. Доза препарату залежить від віку дитини (табл. 5).

Таблиця 5

Схема застосування Флавозиду в педіатричній практиці

Діти від народження до 1 року	по 0,5 мл двічі на день
Діти від 1 до 2 років	по 1 мл двічі на день
Діти від 2 до 4 років	з 1 по 3 день – по 1,5 мл двічі на день; з 4 дня – по 3 мл двічі на день
Діти від 4 до 6 років	з 1 по 3 день – по 3 мл двічі на день; з 4 дня – по 4 мл двічі на день
Діти від 6 до 9 років	з 1 по 3 день – по 4 мл двічі на день; з 4 дня – по 5 мл двічі на день
Діти від 9 до 12 років	з 1 по 3 день – по 5 мл двічі на день; з 4 дня – по 6 мл двічі на день
Діти старше 12 років і дорослі	з 1 по 3 день – по 5 мл двічі на день; з 4 дня – по 8 мл двічі на день

При активному перебігу вірусної інфекції Флавозід призначається протягом 2 місяців, при латентному перебігу – 3-4 місяці. ?

Беручи до уваги, виявлені нами зміни інтерференового статусу у хворих БА, з метою імунокорекції, ми рекомендуємо у всіх дітей з БА, що перебігає на тлі респіраторного хламідіоза (незалежно від активності інфекційного процесу) в комплекс лікування, разом з базисною терапією БА включати препарат рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$ – ліпоферон, до складу якого входять також мембраностабілізуючі препарати – антиоксиданти: α -токоферола ацетат (вітамін Е) і аскорбінова кислота в терапевтично ефективних дозах. Препарат вигідно відрізняється відсутністю у складі альбуміну, який здатний викликати алергічні реакції.

Ліпоферон являє собою ліпосомальну капсулу, в якій знаходиться рекомбінантний інтерферон $\alpha 2b$. Капсула захищає препарат від руйнування протеазами і збільшує час його циркуляції в крові. Позитивною якістю ліпосом як носія лікарських засобів є те, що ліпосоми, отримані з природних фосфоліпідів, на відміну від полімерних систем доставки ліків, повністю біодеградуються та є біосумісними. Лікарські речовини, які включаються в ліпосоми, виявляються стійкішими в організмі, оскільки ізольовані ліпідною мембраною від зовнішніх дій, зокрема, від руйнування в шлунково-кишковому тракті. Крім того, природні ліпосоми мають меншу загальнотоксичну дію на організм.

Унікальною особливістю ліпосом є можливість доставки лікарських препаратів всередину клітин, з якими вони взаємодіють шляхом злиття або ендоцитоза.

Пероральне застосування препарату Ліпоферон виключає можливість передачі інфекцій (ВІЧ, гепатит), які можуть передаватися при ін'єкціях. Важливою перевагою перорального застосування препарату також є відсутність негативного психоемоційного впливу, який супроводжує будь-які ін'єкції у дітей. Готова форма препарату являє собою ліофільно висушений продукт, який відновлює ліпосомальну структуру при додаванні води.

Ліпоферон застосовується всередину у вигляді суспензії по 500 000 ОД щодня один раз на добу за 30 хвилин до їжі протягом 10 днів. У подальшому – один раз на

добу через день протягом 20 днів. Суспензія готується безпосередньо перед вживанням, через додавання до флакону 1 – 2 мл охолодженої перевареної води та збовтування протягом 1 – 5 хвилин.

За наявності активної хламідійної або мікоплазмової інфекції необхідним є застосування антибактеріальних препаратів. Проте особливості життєдіяльності *Chl. pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae*, паразитування всередині клітин організму-хазяїна робить цих збудників несприйнятливими до найчастіше застосовуваних груп антибіотиків – цефалоспоринів і захищених пеніцилінів. Більше того, препарати з цих груп провокують утворення аберантних форм збудників, нечутливих до будь-яких антибіотиків і відповідальних за тривалу персистенцію мікроорганізмів. Тому починати лікування хламідійної та мікоплазмової інфекцій слід не раніш ніж через 2-3 тижні після закінчення курсу цефалоспоринів або пеніцилінів.

Етіотропна терапія «повільних» інфекцій повинна проводитися препаратами, здатними проникати всередину клітини організму-хазяїна. Активність проти внутрішньоклітинних інфекцій мають антибіотики тетрациклінового ряду, фторхінолони й макроліди. Проте побічні дії препаратів перших двох груп обмежують їх застосування в педіатричній практиці. Таким чином, найбільш доцільними для лікування пацієнтів у дитячому віці є тільки макроліди. Крім того, за численними літературними даними, препарати цієї групи також мають досить виражену протизапальну й імуномодулюючу дію, що є досить важливим у лікуванні внутрішньоклітинних інфекцій. Показанням до призначення антибактеріальних препаратів є активний інфекційний процес (позитивні результати ПЛР, діагностичні титри специфічних IgM ізольовано або в сполученні з наявністю Ig G і позитивних результатів ПЛР).

Дози та схеми введення антибактеріальних препаратів при хламідійній і мікоплазмовій інфекціях наведено в табл. 6

Таблиця 6

Схеми застосування антибактеріальних препаратів при хламідійній і мікоплазмовій інфекціях

Назва	Доза	Кратність	Тривалість
-------	------	-----------	------------

препарату			
Азитроміцин (сумамед)	10 мг/кг	1 раз на добу	10 днів
Кларитроміцин (фромілід, клацид)	15 мг/кг	2 рази на добу	14 днів
Спіраміцин (роваміцин)	150 тис. ОД/кг	2-3 рази на добу	14 днів
Джозаміцин (вільпрафен)	30-50 мг/кг	3 рази на добу	14-21 день
Рокситроміцин (рулід, роксид)	5-8 мг/кг	1 раз на добу	10 днів

Препаратом вибору є кларитроміцин (Фромілід) через досить широкий спектр його дії, здатності проникати всередину клітин і тим впливати на збудників, що паразитують внутрішньоклітинно. Механізм антибактеріальної дії макролідів обумовлений гальмуванням синтезу білка в мікробній клітині за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосоми.

Основними особливостями фармакокінетики макролідних антибіотиків є їх повніше всмоктування з травного тракту, порівняно з еритроміцином, (висока кислотостійкість), швидкий і широкий тканинний розподіл, повільна елімінація з тканин, здатність накопичуватися й тривалий час зберігати ефективні концентрації в тканинах. Максимальна сироваткова концентрація кларитроміцину (фроміліду) досягається вже через 2 години після перорального прийому. Період напіввиведення препарату при прийомі 2 рази на день складає близько 5 год. Кларитроміцин (фромілід) завдяки добрій розчинності як у воді, так і в ліпідах легко проникає всередину клітин і накопичується в них у високих концентраціях. При цьому за наявності запалення проникність препарату в осередок збільшується. Тканинне накопичення кларитроміцину (фроміліду) забезпечує його постійну наявність у високих концентраціях в осередку інфекції, зокрема в інтервалі між прийомами препарату та деякий час після закінчення курсу лікування.

Приблизно половина дози кларитроміцину (фроміліду) метаболізується мікросомальними ферментами печінки з утворенням активного метаболіту 14-гідроксикларитроміцину, який за антибактеріальною активністю не поступається попереднику. Тому ефект першого проходження через печінку практично не відбивається на активності ліків. За наявності запального процесу проникність препарату в осередок ураження збільшується. Завдяки синергізму зі своїм активним метаболітом кларитроміцин (фромілід) зберігає високу активність навіть якщо

рівень препарату в крові дещо нижчий за мінімальну пригнічувальну концентрацію. Метаболіти інших макролідів не мають такої антибактеріальної активності.

Застосовувана в педіатрії суспензія кларитроміцину (фроміліду) за фармакокінетичними характеристиками не має істотних відмінностей від таблетованої форми препарату. Відзначено, що після прийому суспензії утворюється дещо менша кількість метаболіту 14-гідроксикларитроміцину, але середня сироваткова концентрація препарату вища.

Кларитроміцин (фромілід), як і інші сучасні макроліди, має протизапальну дію за рахунок підвищення продукції моноцитами протизапального цитокіну інтерлейкіну-10. При цьому вироблення прозапальних медіаторів моноцитами (інтерлейкіну-1, фактору некрозу пухлини) й лімфоцитами (інтерлейкіну-2), навпаки, знижується. Кларитроміцин активує лейкоцити, що «дрімають», тобто ще не втягнені в імунний процес, причому навіть ті, які до цього «не відповідали» на стимуляцію прозапальними цитокінами. Стимулюючи циклічну АМФ таких лейкоцитів, він підвищує рівень антизапального інтерлейкіну-10 та знижує рівень прозапального інтерлейкіну-8.

У дитячому віці кларитроміцин (фромілід) призначається добовою дозою 15 мг/кг у 2 прийоми, максимальна добова доза для дітей до 12 років – 500 мг. Форма випуску – таблетки по 250 та 500 мг і гранули для приготування суспензії для прийому всередину дозуванням 125 мг у 5 мл із дозуючим шприцем. Для приготування суспензії необхідно 42 мл води. Спочатку треба встряхнути флакон, щоб розсипались гранули. Після чого додати води до флакону на 1/4 об'єму флакону та взбовтати до розчинення гранул, після чого додати ще води, стільки, щоб об'єм готової суспензії досягав відмітки на флаконі. Тривалість прийому при внутрішньоклітинних інфекціях – 14 днів.

Критеріями ефективності лікування внутрішньоклітинних інфекцій є позитивна динаміка клінічної симптоматики РОБ, відсутність або нечасті загострення, зменшення кількості інтеркурентних захворювань, а також результати лабораторних досліджень на наявність інфікованості внутрішньоклітинними агентами (зниження титру специфічних антитіл класу IgG або їх зникнення,

негативні результати ПЛР), які слід проводити не раніш ніж через 3 місяці після закінчення лікування інфекцій. За відсутності позитивної динаміки лабораторних показників, але за наявності стійкої ремісії захворювання дослідження необхідно повторити ще через 3 місяці. За відсутності клінічного ефекту й динаміки лабораторних показників лікування герпесвірусних, хламідійної, мікоплазмової інфекцій слід повторити за попередньою схемою.

Висновки

1. Серед дітей, що страждають на РОБ, у 72,6 % пацієнтів виявлено інфікованість дихальних шляхів герпесвірусними інфекціями ізольовано або в сполученні з *Chlamydophila pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae*, серед них активний перебіг інфекції визначається в 70,6 %, латентний – у 29,4 % дітей.
2. Для дітей із РОБ, асоційованим з персистою внутрішньоклітинною інфекцією, характерними є нечасті atopічні захворювання, порівняно з неінфікованими пацієнтами, на фоні вищих показників сенсibiliзації.
3. У клінічній картині загострення РОБ на фоні ПВІ характерним є сполучення інтоксикаційного та бронхообструктивного синдромів, на відміну від неінфікованих пацієнтів, тяжкість стану яких обумовлена, насамперед, бронхіальною обструкцією.
4. Під час дослідження інтерференового статусу в усіх дітей із РОБ визначаються високі показники γ -ІФН при одночасному значному зниженні рівня циркулюючого α -ІФН; зміни найбільш виражені в пацієнтів із РОБ, що перебігають на фоні персистою внутрішньоклітинною інфекцією.
5. Включення до терапії РОБ, асоційованого з внутрішньоклітинною інфекцією, противірусних і, за показаннями, антибактеріальних препаратів призводить до значного зниження частоти та тяжкості загострень.
6. Виявлення значущого впливу персистою внутрішньоклітинних інфекцій на розвиток рецидивів бронхообструктивного синдрому в дітей раннього віку та проведення комплексного етіопатогенетичного лікування сприяє зниженню в них ризику розвитку БА.

Перелік рекомендованої літератури

1. Белевский А.С., Вознесенский Н.А. Проблемы контроля бронхиальной астмы у больных, получающих регулярную базисную терапию // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 4. – С. 42-44.
2. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. – Київ: «Здоров'я». – 2002. – Т. 3. – С. 119-125.

3. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. М. Медицинская книга, 2001, 82 с.
4. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005г. – 368 с.
5. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей // Педиатрия. – 2005. - № 4. – С. 94-104.
6. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. – СПб: СпецЛит, 2002. – 591 с.
7. Крамарев С.А. Герпесвирусные инфекции у детей // Medicus Amicus 2003, № 4. – С. 13.
8. Ласица О.И., Охотникова Е.Н. Роль атипичной микрофлоры в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Укр. пульмон. журнал. –2004. – №1. – С. 16-20.
9. Овсянников Д.Ю. Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты и кашель, ассоциированные с микоплазменной и хламидийной инфекцией у детей // Электроний ресурс: <http://cir.msk.ru/pediat4.shtml>
10. Прохорова М.П., Бичкова Н.Г. Цитокиновый та імунологічний статус у дітей з бронхообструктивним синдромом // ПАГ. – 2004. - № 6. – С. 10-15.
11. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии // Пульмонология. – 2001. - № 1. – С. 6-11.
12. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2005. – 216 с.
13. Barlett JG. Management of Respiratory Tract Infections. Philadelphia 2001; p. 142–65.
14. B. de Barbeyrac, Bebear C. Histoire naturelle des infections a Chlamydia. Physiopathologie des infections a Chlamydia: consequences diagnostiques et therapeutiques // Archives pediatrie. – 2005. – Vol. 12. – P. 26-31.

**Відомості про реєстрацію в Україні препаратів,
згаданих у даних методичних рекомендаціях**

Назва препарату	Лікарська форма	Реєстраційне посвідчення	Виробник
Фромилид® 250мг	Таблетки, вкриті оболонкою, по 250мг № 14	№ UA/5026/01/01 от 18.08.2006 до 18.08.2011	KRKA, Словенія
Фромилид® 125мг/5 мл	Гранули для приготування суспензії для прийому внутрь 125мг/5 мл у флаконі для приготування 60 мл суспензії № 1	№ UA/5026/01/01 от 18.08.2006 до 18.08.2011	KRKA, Словенія
Ліпоферон 500 000 МО	Порошок ліофілізований для приготування суспензії для внутрішнього засосування по 500 000 МО у флаконах № 5	№ UA/5368/01/01, затверджене наказом МОЗ України від 10.11.2006 № 743	ЗАТ «Вектор-Медика», Російська Федерація
ФЛАВОЗІД®	Сироп контейнер 60,150 та 200 мл, № 1	№ UA/5013/01/01 від 18.08.2006 до 18.08.2011	Екофарм, Україна
ТРАЙФЕД®- ЭКСПЕКТОРАНТ	Сироп, 100 мл у флаконі, № 1	№ UA/7401/01/01 от 04.12.2007 до 04.12.2012	Нікма, Іорданія