

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

«УЗГОДЖЕНО»

Директор Департаменту

материнства, дитинства та
санаторного забезпечення

МОЗ України



С.І.Осташко

моможе 2012 р.

**ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ
РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ
НА ФОНІ РІЗНОГО ПЕРЕБІGU
ПЕРСИСТУЮЧИХ ІНФЕКЦІЙ**
(методичні рекомендації)

Донецьк 2010

Установа-розробник:
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ
України

Укладачі:

д.м.н., професор Юліш Є.І.	(067) 624-25-34
к.м.н., Гадецька С.Г.	(050) 953-19-43
к.м.н., доцент Баличевцева І.В.	(050) 275-50-70
к.м.н., доцент Кривущев Б.І.	(095) 219-09-61
аспирант Ярошенко С.Я.	050) 818-70-18
клінічний ординатор Абілова О.І.	(050) 696-93-04

Рецензент:

Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності: „Педіатрія” МОЗ
України д.мед.н., професор **Бережний В.В.**, завідувач кафедрою педіатрії №2
Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупіка, голо-
вний педіатр

ЗМІСТ

1.	Вступ.	5
2.	Часто хворіючі діти. Класифікація, клініко-патогенетичні та імунологічні особливості	7
3.	Фактори ризику розвитку інфекційної респіраторної захворюваності	8
4.	Перsistуючі внутрішньоклітинні інфекції та їх роль у формуванні рекурентних респіраторних захворювань	16
5.	Принципи диференційованої етіопатогенетичної терапії дітей з рекурентними респіраторними інфекціями на фоні різного перебігу перsistуючих внутрішньоклітинних інфекцій	25
6.	Висновки	42
7.	Перелік рекомендованої літератури	43

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – антитіла

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВПГ – вірус простого герпесу

ВЕБ – вірус Епштейна-Бар

ГР(В)І – гостра респіраторна (вірусна) інфекція

ГРЗ – гостре респіраторне захворювання

ДЧТХ – діти, які часто та тривало хворіють

ІЛ, IL – інтерлейкін

ІНФ, IFN – інтерферон

ІФА – імуноферментний аналіз

НСТ-тест – тест на відновлення нітросинього тетразолю

ПВІ – перsistуюча внутрішньоклітинна інфекція

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ФНП – фактор некрозу пухлин

ЦМВ – цитомегаловірус

ЦМВІ – цитомегаловірусна інфекція

ЦНС – центральна нервова система

ЧХД – часто хворіючі діти

ЧТХ(Д) – часто та тривало хворіючі (діти)

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

CD – cluster of differentiation – кластер диференціювання

Fc – fragment cristalisable – фрагмент, що кристалізується

HLA – human leukocyte antigen – лейкоцитарний антиген людини

Ig – імуноглобулін

MOMP (major outer membrane protein) – головний зовнішній мембраний протеїн

NK (natural killers) – натуральні кілери

ВСТУП

Однією з тем, які найбільше дискутуються останнім часом у вітчизняній педіатрії, є проблема «дітей, що часто хворіють».

Цей термін з'явився у 1986 році після публікації монографії В.Ю. Альбіцького, О.О. Баранова «Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления». Такий підхід дозволив обґрунтевати необхідність виділення в особливу диспансерну групу дітей, захворюваність яких перевищувала певну вікову межу.

При цьому діти, з високим рівнем респіраторних захворювань (рівень встановлений дляожної вікової категорії), вважаються «часто хворіючими» та знаходяться під диспансерним наглядом дільничного педіатра.

У західноєвропейській та американській педіатрії не відокремлюють дітей, які часто хворіють, в окрему групу, оскільки вважається, що гострі респіраторні захворювання, особливо в ранньому віці, є необхідним фактором для адекватного дозрівання імунітету. Якщо дитина хворіє на гострі респіраторні інфекції більше 6-8 разів на рік, використовують термін «рекурентні» (повторні) респіраторні інфекції (RRTI – recurrent respiratory tract infections).

У структурі інфекційної патології дітей гострі респіраторні інфекції (ГРІ) становлять більше 90%. Часто повторюючись, вони сприяють зниженню імунорезистентності, напруженню систем адаптації, а нерідко й зриву компенсаторно-адаптаційних механізмів організму, різноманітним функціональним порушенням і хронічній патології.

В житті дитини гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) ускладнюються ураженнями центральної нервової системи — від легких неврологічних розладів до тяжких уражень головного мозку, кардитом, ларингітом, бронхітом, пневмонією, отитом.

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, від ГРВІ та їх ускладнень щорічно помирає до 4 мільйонів дітей у віці до 5 років. Чим молодше дитина, тим більша вірогідність виникнення ускладнень.

Часті респіраторні інфекції можуть зумовити порушення функціональ-

ного стану або патологічні зміни органів дихання, шлунково-кишкового тракту, вегетативної нервової системи), сприяти зниженню імуностабільності. У 60-70% часто хворючих дітей вже у дошкільному віці формуються хронічні захворювання.

Стан здоров'я, що закладається у ранньому дитячому віці, визначає майбутнє здоров'я людини. Патологічний вплив різних факторів у дитинстві відбувається на стані здоров'я дорослого. Імунні порушення та хронічна патологія, які розвилися у дитинстві, можуть мати продовження у зрілому віці, призводячи до різноманітних патологічних станів, що, власне, і диктують необхідність їх попередження серед дітей, які часто хворюють.

Методичні рекомендації базуються на власних клінічних спостереженнях, які були проведені в дитячих інфекційних відділеннях ЦМКЛ №3, МДЛ №2 м. Донецька та Донецького обласного спеціалізованого клінічного будинку дитини згідно вимог біоетики та доказової медицини.

Методичні рекомендації призначенні для лікарів-педіатрів, дитячих пульмонологів, дитячих алергологів та лікарів загальної практики - сімейних лікарів. Публікуються в Україні вперше.

Часто хворіючі діти. Класифікація, клініко-патогенетичні та імунологічні особливості

Гострі респіраторні захворювання на 75-80% зумовлюють патологію раннього дитячого віку. Результати численних клініко-епідеміологічних досліджень свідчать про те, що в кожній віковій когорті дітей є діти з більш високим, ніж у однолітків, рівнем захворюваності на гострі респіраторні інфекції.

Потрібно відзначити, що у Міжнародній статистичній класифікації хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10 перегляду (МКХ-10) немає рубрики, присвяченої часто хворіючим дітям. На наш погляд, цей термін передбачає не діагноз, а скоріше синдром надчастих респіраторних захворювань, під маскою яких може бути приховано різноманітна патологія, на виявлення якої має бути направлений діагностичний пошук лікаря-педіатра та лікаря загальної практики.

Саме такі діти складають диспансерну групу часто хворіючих дітей (ЧХД).

В.Ю. Альбіцький та О.О. Баранов запропонували вважати часто хворіючими дітей першого року життя, які переносять 4 і більше гострих респіраторних захворювання на рік, у віці від 1 до 3 років - при частоті гострих респіраторних захворювань 6 і більше на рік, від 3 до 5 - років при 5 і більше випадків ГРІ на рік, старше 5 років – при 3-х та більше випадків гострих респіраторних захворювань на рік.

У західній педіатрії (Велика Британія, США) прийнято вважати, що звичайно здорові діти у віці від 1 до 3 років переносять до 8 епізодів ГРЗ на рік. Згідно з думкою експертів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, до ЧХД належать діти, що перенесли більше 8 епізодів ГРІ за рік.

Для дітей старше 3 років в якості критерію включення до групи ЧХД З.С. Макаровою (2005) запропоновано використовувати інфекційний індекс (ІнфІ), який обчислюється як відношення суми усіх випадків ГРЗ (протягом року) до віку дитини. У дітей, що часто хворіють, ІнфІ становить від 1,1 до 3,5, а у епізодично хворіючих дітей (ЕХД) він коливається від 0,2 до 0,3.

Якщо спостереження за дитиною складає менше року, то обчислюють індекс резистентності (ІР), як частку числа гострих захворювань, що перенесла дитина, до кількості місяців спостереження. Згідно з цим, дити-

ною, що часто хворіє, можна вважати таку, ІР якої 0,33 і більше.

Більшість вітчизняних педіатричних шкіл рекомендують відносити до групи часто хворіючих дітей, які перенесли протягом року 4-6 гострих захворювань і більше та не мають хронічних захворювань та стійких патологічних станів. Дитину можна зарахувати до групи ЧХД лише якщо підвищена захворюваність на вірусно-бактеріальні респіраторні інфекції не має сезонності, не пов'язана із стійкими вродженими, спадковими чи набутими патологічними станами (первинний імунодефіцит, вади розвитку ЛОР-органів, бронхолегенової системи, муковісцидоз та ін.).

Таким чином, група ЧХД виділяє із загальної популяції пацієнтів, резистентність яких до захворювань значно знижена у порівнянні з однолітками, що великою мірою зумовлене дисбалансом функціональних зв'язків у системі імунітету, а не є відображенням грубих патологічних процесів.

При формуванні групи ЧХД слід брати до уваги, що визначення резистентності організму у дітей, які щойно потрапили до дитячого закладу, потрібно проводити без урахування захворювань, які виникли у період адаптації - протягом перших 3 місяців перебування в новому дитячому колективі.

Фактори ризику розвитку інфекційної респіраторної захворюваності

Серед факторів, що збільшують ризик розвитку підвищеної респіраторної захворюваності, виділяють вік матері, токсикози вагітних, недоношеність, гнійно-септичні захворювання у періоді новонародженості, аномалії конституції та перинатальні ураження ЦНС.

Крім того, до них також відносяться такі преморбідні стани дітей раннього віку, як гіпотрофія, вітамінна та білкова недостатність, перенесені захворювання (рахіт, анемія), забруднення навколишнього середовища, стресові ситуації у сім'ї.

У переважній більшості випадків часті ГРЗ у дітей зумовлені транзиторними ендогенними та/або екзогенними факторами ризику, які можна коригувати.

Серед найбільш значущих ендогенних факторів – морфофункціональна незрілість, недоношеність, перинатальні порушення, пізній старт імунітету та ін.

Серед екзогенних факторів привертають увагу несприятливі матеріально–побутові умови, низький рівень санітарної культури, пасивне паління, рання соціалізація, нераціональний режим дня, аліментарні дефіцити.

В лікуванні дітей, що часто хворіють, широко й часто невіправдано використовується велика кількість ліків, у тому числі саліцилати та антибіотики (використання яких, наприклад при гострому бронхіті є необхідним лише в 5 – 10% випадків), які мають імуносупресивну дію та поглиблюють імунодефіцит, що вже є у таких дітей.

Цілком віправданим є твердження, що діти раннього віку не можуть не хворіти на ГРЗ. Висока сприйнятливість до збудників ГРІ зумовлена, перш за все, особливостями розвитку імунної системи та відсутністю «імунологічної пам'яті» щодо попередніх контактів з інфекційними агентами.

З віком відбувається накопичення специфічних антитіл, що проявляється зниженням захворюваності – проходить антигенне «тренування» імунної системи. Нестійкість імунітету до респіраторно-синцитіальних вірусів, вірусів парагрипу, адено-, риновірусів, різноманітність їх серотипів та мінливість сприяють високій чутливості дітей до цих інфекцій.

Відвідування дитячих закладів нерідко супроводжується частими ГРЗ, як наслідок зростання кількості контактів зі збудниками. Це пояснює той факт, що максимальна захворюваність на ГРЗ відмічається у віці від 6 місяців до 6 років, найбільше – в 3-6 років, коли можливість контактів зі збудниками значно збільшується. В цей період захворюваність на ГРЗ становить в середньому від 4 до 6 епізодів на рік.

Найбільш висока питома вага ЧХД відмічається серед організованих дітей дошкільного віку, особливо протягом першого року відвідування дитячих колективів. При цьому в ясельних та молодших групах дитячих дошкільних закладів частка ЧХД іноді може становити більше 50%.

В колективах, де дитина знаходиться постійно (будинки дитини), діти хворіють в 2-3 рази частіше (в середньому від 6 до 8 разів на рік на першому році життя, 4-6 разів на другому році та 3-4 рази – на третьому).

Діти, які відрізняються не тільки високою частотою ГРІ, а й тривалим,

ускладненим перебігом респіраторних захворювань, складають групу часто та тривало хворіючих (ЧХД). Ці діти також належать до лісіансерної групи ЧХД та заслуговують на особливу увагу, оскільки мають високу вірогідність зриву головних адаптаційних механізмів, реальні передумови до формування виражених імунних порушень.

Вікові особливості імунної системи дитини також є фактором, що зумовлює більш високу чутливість до інфекцій та менш диференційовану (у порівнянні з дорослими) відповідь імунної системи в цілому на вплив інфекції.

Імунна система дітей має онтогенетичну послідовність «дозрівання» різних імунних факторів, яке завершується у віці 12-14 років, саме в цьому віці кількісні і функціональні характеристики імунітету відповідають показникам дорослих.

За надто високої частоти (більше 6-8) гострих інфекційних захворювань імунна система не встигає адекватно реагувати на антигенну стимуляцію, адаптивні можливості організму виснажуються або знаходяться в стані постійного функціонального напруження.

Це особливо важливо для дітей раннього віку, коли надчасті інфекції поглинюють фізіологічну незрілість імунної системи, порушуючи особливо хиткий у цьому віковому періоді імунний баланс.

Таким чином, замість позитивного впливу на становлення імунітету надчасті респіраторні інфекції призводять до виснаження компенсаторних можливостей імунної системи. Більше того, часті інфекції спричиняють негативний вплив на стан здоров'я дитини у майбутньому: збільшується частота хронічного перебігу захворювань; інфекції, що рецидивують, перешкоджають нормальному нервово-психічному розвитку; частіше виникають анемія, рахіт.

В наш час майже не викликає сумнівів той факт, що підвищена частота інфекційних захворювань та наявність хронічних запальних процесів респіраторного тракту супроводжують порушення імунологічної реактивності. При вивчені імунного статусу ЧХД суттєві зміни рівнів імунологічних показників відмічаються лише у частини хворих.

Численні дослідження свідчать, що порушення в імунному статусі дітей, які часто хворіють, у більшості випадків не стійкі, добре компенсовані іншими ланками імунітету та коригуються лікувально-профілактичними заходами.

B. Jakubczak (2006) та співавтори вказують як на можливий чинник частої захворюваності на ГРІ порушень кінетики іонів $[Ca^{2+}]$ та поєднаних з ними розладів у процесах активації нейтрофілів. M. Aydogan та Xavier Bossuyt (2007) певне значення у формуванні синдрому рекурентних респіраторних захворювань приділяють загальному варіабельному імуно-дефіциту.

Проте, деякі автори (Романцов М.Г., 2006; Ярцев М.М., 2006) вказують на наявність суттєвих змін реактивності організму дітей, які часто хворіють, навіть в періоді клінічного благополуччя.

Ряд дослідників указують на порушення процесів інтерфероногенезу у даної групи пацієнтів. Індивідуальна здатність до синтезу інтерферонів (ІНФ, INF) генетично детермінується, а резистентність до вірусних інфекцій багато в чому залежить від продукції ІНФ ще до інфікування.

У ЧХД здатність клітин до синтезу α -ІНФ знижена у порівнянні з епізодично хворіючими дітьми, менш чіткими є сезонні ритми синтезу ІНФ: його рівні знижені протягом усіх сезонів, а у епізодично хворіючих дітей синтез ІНФ клітинами вище восени та взимку, менший влітку та навесні.

При вивченні факторів місцевого імунітету у ЧХД виявлене зниження вмісту секреторного IgA в слині, активності лізоциму в носовому секреті у порівнянні з епізодично хворіючими дітьми, що вказує на імунодефіцит в системі місцевого імунітету у цієї категорії хворих.

Дослідження функціональної активності нейтрофільних лейкоцитів у НСТ-тесті свідчить про зниження цього показника. При обстеженні ЧХД із супутньою ЛОР-патологією, виявлене достовірне зниження відносної та абсолютної кількості ЕАС-РОК, Е-РОК, підвищення сироваткового IgM. Дизімуноглобулінemію виявлено у 75–93,8% дітей; у 18,8% дітей відмічається зниження абсолютної кількості В-лімфоцитів.

Дослідження, проведені професором А.Л. Заплатніковим (2006), пока-

зали, що у ЧХД навіть у періоді клінічного благополучтя виявляються виражені зміни в імунній системі: достовірно підвищений вміст прозапальних інтерлейкінів (IL-2, IL-4), а також IL-6 та IL-8, які беруть участь у хронізації процесів запалення, що супроводжується зниженням клітиної цитотоксичності, дизімуноглобулінемією та підвищенням рівня клітин, що експресують рецептори, які запускають механізми апоптозу. При цьому індукована продукція прозапальних цитокінів є недостатньою, що свідчить про виснаження резервних можливостей імунної системи організму дитини.

Зниження кількості CD11b-клітин, до яких відносяться гранулоцити, моноцити, натуральні кілери та макрофаги, які експресують молекули міжклітинної адгезії, а також ендотеліальних клітин, які експресують молекули міжклітинної адгезії 1-го типу та рецептори до риновірусів, великою мірою пояснює підвищення чутливості дітей до респіраторних інфекцій та схильність до розвитку бактеріальних ускладнень. В свою чергу недостатність резервних можливостей інтерфероногенезу, особливо в синтезі γ -ІНФ, який здійснює потужний противірусний захист в організмі, не зважаючи на нормальній рівень інтерферону в сироватці крові, пояснює збереження уповільненої реакції запалення в організмі дитини навіть при відсутності клінічних ознак ГРЗ.

За даними М.Г. Романцова та Ф.І. Єршова (2006), дослідження клітинного складу імунограм в інтерморбідний період виявило у 62% дітей, які часто хворіють, зниження субпопуляцій лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ у порівнянні з віковою нормою. Частота виявлення змін мало залежить від віку. Зміни в Т-системі імунітету достатньо розповсюджені та виявляються в 62% дітей, які часто хворіють (зниження хелперної активності, CD3+CD4+ Т-лімфоцитів). Найбільш часто (від 23% до 40%) зустрічаються поєднані зміни в системах Т- та В-ланок імунітету.

Зниження рівнів секреторного IgA відмічається у 85% дітей, які часто хворіють, продукування інтерферону- α знижене у 70%, інтерферону- γ – у 89% дітей. Порушення у фагоцитарній ланці на тлі порушень в системі клітинної ланки імунітету виявлено у 75% дітей, які часто хворіють.

Відмічено зниження показників завершеності та ефективності фаго-

цитозу у період не тільки рецидиву захворювання, але й клінічної ремісії. Гуморальна імунна відповідь відрізняється підвищеннем вмісту IgM, IgE, циркулюючих імунних комплексів та активності комплементу.

Запальний процес у ЧХД має свої особливості: збільшується період реконвалесценції до 2 і більше місяців, рано (вже через 1 місяць після перенесеного захворювання) з'являються імунологічні ознаки хронізації, максимальна частота яких виявляється через 2 місяці після клінічного одужання. Зміни імунологічних показників є ранніми маркерами хронізації запального процесу, що випереджають її клінічні прояви.

Таким чином, дані, отримані протягом останніх років, свідчать про те, що імунна система ЧХД хоч і не має грубих дефектів, характеризується крайньою напруженістю процесів імунного реагування та недостатністю резервних можливостей, що можливо є результатом тривалого і масивного антигенного впливу на організм дитини. Безумовно, такий стан імунної системи є фактором високого ризику щодо розвитку ускладнень як місцевих (приєдання бактеріального запалення на різних рівнях респіраторного тракту), так і загальних (формування імунокомплексної та іншої імунної патології).

Недосконалість імунної системи дітей є основою для розвитку рецидивуючих ГРІ та формування групи ЧХД.

У дітей, особливо раннього віку, біоценоз верхніх дихальних шляхів знаходитьться в процесі становлення, а захворювання дихальних шляхів, як правило, змішаного, вірусно-бактеріального, генезу. Приєдання мікробної інфекції призводить в них до ускладнень ГРВІ у вигляді гнійного отиту, бронхіту, гострої пневмонії та сприяє формуванню хронічної патології.

Для ЧТХ дітей характерним є виділення з ротоглотки та носу бактеріальних збудників: грамнегативних мікроорганізмів, анаеробів, резистентних до антибактеріальної терапії.

За останні роки отримані численні дані про велику роль внутрішньоклітинних збудників (хламідій, мікоплазм, вірусів групи герпесу), а також грамнегативних бактерій в розвитку дитячої патології.

Таким чином, крім імунологічної склонності до частих захворювань, певний вплив має те, що у дітей, які часто хворіють, повторні інфекції часто спри-

чинені бактеріями *Haemophilus influenzae* (найчастіше - тип b), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*; вірусами (переважно риновірусами, респіраторно-синцитіальним, грипу, парагрипу, аденовірусами); збудниками, що відносяться до родин *Chlamydia* та *Mycoplasma*, особливо - *Chlamydophila pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae*. Велика кількість цих збудників циркулюють у загальній популяції цілий рік та викликають захворювання незалежно від сезону.

При обстеженні ЧХД можна також виявити інтенсивну мікробну колонізацію слизових оболонок грибами роду *Candida*, ентеробактеріями і навіть синьогнійною паличкою. У носових пазухах, лакунах піднебінних та глоткових мигдаликів часто виявляються анаероби. Виражені порушення мікробіоценозу носоглотки знижують резистентність до патогенних збудників, підтримують тривалий запальний процес, сприяють порушенню цілісності епітеліального бар'єру та розвитку хронічної інтоксикації.

Вірусологічне дослідження змівів з носоглотки виявило виражену інфікованість ЧХД респіраторними вірусами та герпесвірусами. Між інтенсивністю персистенції вірусів та частотою виникнення ГРІ встановлено пряму залежність: тривала і масивна персистенція різних вірусів в організмі дитини визначає рівень ГРЗ 6-8 і більше разів на рік.

Так, під нашим спостереженням знаходились 89 дітей, що відносяться до групи ЧХД і 35 епізодично хворіючих однолітків (таблиця 1).

Таблиця 1

Групи хворих за віком та статтю

Показники	Діти, що часто хворіють (n=89)		ЕХД (n=134)
	Інфіковані (n=66) *	Неінфіковані (n=23)	
Хлопчики	41 (62,1%)	14 (60,9%)	83 (61,9%)
Дівчатка	25 (37,9%).	9 (39,1%)	51 (38,1%)
Середній вік	2,43±1,05 роки	2,38±0,71 роки	2,24±0,68 роки

Примітка: *- мається на увазі наявність у обстежених дітей маркерів перsistуючих внутрішньоклітинних інфекцій.

Обстежені групи не мали статистично значущих відмінностей за стат-

тю та віком і відрізнялися лише факторами, що досліджувалися.

Діти, які часто та тривало хворіли на ГРЗ і мали маркери персистуючої внутрішньоклітинної інфекції (ПВІ) в середньому переносили $8,13 \pm 2,68$ ГРЗ на рік (загальна кількість ГРІ у групі, $n=587$), середня тривалість одного випадку ГРЗ складала $13,07 \pm 2,26$ днів. У дітей цієї групи ГРЗ ускладнювалися в ($n=417$) 71,0% випадків. Неінфіковані персистуючими внутрішньоклітинними інфекціями ЧТХ діти переносили в середньому $6,32 \pm 2,34$ ГРЗ на рік ($n=147$), середня тривалість яких складала $11,76 \pm 2,15$ днів. При цьому, ускладнення виникали у ($n=67$) 45,6% випадків. Епізодичність захворювань на респіраторні інфекції у практично здорових дітей складала $1,56 \pm 0,21$ випадок ($n=56$) на рік, тривалість – $4,85 \pm 0,38$ дні, ускладнення виявлялися в ($n=11$) 19,6% випадків (таблиця 2).

Таблиця 2

Показники респіраторної захворюваності ЧТХ дітей у порівнянні з епізодично хворіючими однолітками

Показники	Діти, що часто хворіють ($n=89$)		ЕХД ($n=134$)
	Інфіковані ($n=66$)	Неінфіковані ($n=23$)*	
Випадків ГРІ на рік	$8,13 \pm 2,68$ $P_{\text{інф-неінф}} < 0,001$ $P_{\text{інф-ЕХД}} < 0,001$	$6,32 \pm 2,34$ $P_{\text{неінф-ЕХД}} < 0,001$	$1,56 \pm 0,21$
Тривалість одного випадку	$13,07 \pm 2,26$ $P_{\text{інф-неінф}} = 0,02$ $P_{\text{інф-ЕХД}} < 0,001$	$11,76 \pm 2,15$ $P_{\text{неінф-ЕХД}} < 0,001$	$4,85 \pm 0,38$
Частота ускладнень	n 417 $P_{\text{інф-неінф}} < 0,001$ $P_{\text{інф-ЕХД}} < 0,001$	% 71,0 $P_{\text{інф-неінф}} < 0,001$ $P_{\text{інф-ЕХД}} < 0,001$	67 45,6 $P_{\text{неінф-ЕХД}} < 0,001$
			11 19,6

Встановлені факти свідчать про те, що у ЧТХ дітей, особливо інфікованих персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, знижена резистентність до респіраторних та інших інтеркурентних патогенів. Це веде до більш частого виникнення у них ГРЗ, більш тривалого їх перебігу

і вираженого збільшення частоти ускладнень та потребує виділення групи ЧХД для диспансерного спостереження, адекватного лікування та профілактики захворювань. Зазначене дозволить розірвати порочне коло імунної недостатності дітей, що поглибується, та попередити виникнення функціональних порушень і хронічної патології.

Перsistуючі внутрішньоклітинні інфекції та їх роль у формуванні рекурентних респіраторних захворювань

Гострі респіраторні захворювання можуть бути пусковим механізмом загострення перsistуючої (частіше - вірусної) інфекції, сприяючи виникненню ускладнень у імуноскомпрометованих хворих.

Проте, останніми роками висунуте нове напрямлення у формуванні статусу дітей, які часто хворіють, – участь перsistуючих внутрішньоклітинних інфекцій, вплив яких простежується з перинатального періоду розвитку дитини.

Багаторічні скринингові дослідження свідчать про вплив на здоров'я дітей раннього віку факторів анте-, інтра- та постнатального інфікування внутрішньоклітинними агентами – групою герпесвірусів (вірусом простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірусом (ЦМВ), вірусом Ештейна-Бар (ВЕБ), хламідіями, мікоплазмами, вірусами гепатиту та ін.

Серед перинатальних інфекцій домінують віруси групи герпесу (ВПГ 1/2, ЦМВ, ВЕБ). Принципово важливим є зростання кількості уповільнених, стертих та безсимптомних форм перебігу вірусних інфекцій, що ускладнює своєчасну діагностику та лікування.

Особливості формування і перебігу хронічного інфекційного процесу зумовлені, гетерогенністю патогену (вірулентність, контагіозність, стійкість до дії ліків), та визначаються станом імунної системи організму, від адекватності функціонування якої залежать характер перебігу та наслідки захворювання.

Перsistуючі інфекції використовують різноманітні механізми імуносупресії, пригнічуючи таким чином імунітет, сприяючи при цьому зниженню резистентності до впливу агентів, для яких персистенція не є

характерною — в тому числі і вірусів, що викликають гострі респіраторні захворювання.

Вплив персистуючих герпесвірусних інфекцій на генез інфекційної та неінфекційної патології не підлягає сумнівам. Збудники інфекційних захворювань викликають імунодефіцитні стани, ступінь вираженості яких безпосередньо пов’язаний з характером та тяжкістю інфекційного процесу та залежить від преморбідного фону пацієнта.

Імунодефіцитний стан при герпетичних інфекціях є наслідком імуностропності герпетичних вірусів. За сучасними поглядами, всі можливі механізми ухилення вірусів від імунного розпізнавання направлені на пригнічення індукуції та/або реалізації імунної відповіді.

Прикладом стабілізації вірусного інфекта є толерантність, тобто імунологічна ареактивність до вірусів, при внутрішньоутробному інфікуванні. Однією з причин толерантності у дорослих може бути вичерпання антивірусних Т-клонів, надлишок вірусних антигенів, атоагресія проти Т-хелперів, що несуть на своїй поверхні фіксовані вірусні пептиди, а також зміни протективних антигенних детермінант на поверхні вірусу, які впливають на експресію молекул HLA антигенпрезентуючими клітинами. Зокрема, вірус простого герпесу спричинює затримку білків HLA в ендоплазматичному ретикулумі, перешкоджаючи їх переносу транспортними білками, сповільнюючи при цьому розпізнавання зараженої клітини. Цитомегаловірус, вірус Епштейна–Бар, зменшують число молекул HLA на поверхні заражених клітин. Механізми повної чи часткової блокади вірусних генів зумовлюють пригнічення презентації антигенів та індукуції імунної відповіді.

При різних вірусних інфекціях, в тому числі й при інфекції, спричиненої ВПГ, можлива поява антигенів-мутантів. При цьому в організмі вірус існує як сукупність неоднорідних клонів, які проходять селекцію під тиском імунологічного пресу (такий механізм доведений відносно вірусу гепатиту В). Антитіла, що продукуються на ранніх стадіях, є неспецифічними, отже, не мають протективних властивостей щодо клонів вірусів, які виявляються пізніше.

Характерною рисою персистенції є обмеження вірусної реплікації, яка виникає на рівні експресії полімерази. При виражених здібностях до персистенції, віруси виявляють схильність до економії генетичного матеріалу (подвійне чи потрійне зчитування генів, зсув рамки зчитування, альтернативний сплайсинг та ін.).

У геномі вірусу Епштейна–Бар виявлені елементи (міні-гени), які встановлюють оптимальний режим експресії генів та ініціюють обмеження реплікації.

Крім того, антиген вірусу зв'язується зі специфічними клітинними рецепторами, порушуючи процеси розпізнавання вірусних часток. Таке своєрідне маскування антигенів вірусу перешкоджає «атаці» цитомегалічних клітин Т-кілерами.

При деяких інфекціях продукування віруснейтралізуючих антитіл може бути пригнічене, або антитіла втрачають захисну дію. Так, антитіла при інфекції, спричиненої вірусом простого герпесу, не забезпечують захисного ефекту, навпаки, стимулюють інфекцію, спрямовуючи свою дію проти клітини, полегшуєчи проникнення вірусу в клітину шляхом забезпечення тісного контакту між поверхнею клітини та вірусною оболонкою через неспецифічний зв'язок молекули IgG натуральних кілерів та клітинних receptorів для Fc-фрагменту.

Одним з головних механізмів захисту вірусів від впливу імунологічно активних клітин є їх персистенція у тканинах, які анатомічно захищені і не експресують на своїй поверхні молекули HLA I класу. Це призводить до того, що розмноження вірусів в них може відбуватися майже без перешкод. Так, головним резервуаром латентної герпетичної інфекції слугують нейрони регіонарних гангліїв чутливих нервів, цитомегаловірус персистує у макрофагах та слинних залозах, місцем персистенції ВЕБ є В-лімфоцити.

Багато вірусів уражують різні імунні клітини: у моноцитах периферичної крові, які заражені цитомегаловірусом, синтезуються надранні вірусні білки; вірус простого герпесу I типу може проникати у Т-лімфоцити, викликаючи розвиток експресії ранніх генів вірусу.

При цьому, наявність чужорідного агента у лімфоцитарних клітинах змінює їх функціональну активність, проявляючись у дисбалансі всієї системи імунітету. Так, у жінок з хронічною цитомегаловірусною інфекцією відмічено низький рівень експресії молекул CD4.

Як відомо, фізіологічний перебіг імунних реакцій зумовлюється балансом цитокінів – речовин, що виділяються різними клітинами організму і модулюють його імунну реактивність та взаємодію різних ланок імунної системи.

Агенти, які персистують, під час формування стану персистенції можуть змінювати цитокіновий патерн. Велика кількість інфекційних агентів здатні викликати продукцію імуномодулюючих речовин, що пригнічує імунну відповідь організму.

У результаті взаємодії вірусу простого герпесу з макрофагами секретуються імуносупресивні фактори, які пригнічують синтез інтерлейкіну-1 та інші імунологічні функції. Ряд вірусів, навпаки, стимулюють секрецію таких цитокінів, як інтерлейкін-1, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин, інтерферони. Більше того, віруси здатні також до секреції аналогів та антагоністів цитокінів і їх рецепторів. Так, герпетична інфекція супроводжується низьким рівнем інтерлейкінів через слабкий їх синтез чи зниження експресії рецепторів до цих медіаторів. Крім того, вплив на цитокінову регуляцію відбувається як безпосередньо на продукцію цитокінів мононуклеарними лейкоцитами та рецепторний апарат лімфоцитів, так і опосередковано, шляхом супресії внутрішньоклітинних сигналів активації, механізмів сигнальної трансдукції та транскрипції.

У результаті пригнічення можливе зниження експресії HLA та інших імунодопоміжних молекул на поверхні заражених клітин. Крім того, інтерферон (за негативної дії на віруси) може сприяти селекції вірусних мутантів, стійких до інтерферонової блокади вірусної реплікації. Вірус Епштейна–Бар кодує аналог інтерлейкіну-10, який пригнічує синтез γ-інтерферону.

Під час хронічних вірусних інфекцій характерним є виражене пригнічення інтерфероногенезу. Попри те, що фонові показники сироваткового ІНФ можуть бути достатніми, різко пригнічується можливість до індуко-

ваного інтерфероногенезу. Інтерферон, який продукується зараженими макрофагами (як це було відмічено для перsistенції вірусу простого герпесу), не чинить протективної дії на інші макрофаги, хоча має нормальну активність по відношенню до інших клітин. Тому, не зважаючи на те, що ІНФ має пряму противірусну та імуностимулюючу дію, за певних умов він може бути імуносупресором. Хронічний перебіг інфекції вже є доказом того, що противірусний імунітет виявляється нерезультивним для природного завершення інфекції. Очевидно, неефективність інтерферонів є наслідком порушення трансдукції сигналів активації від цитокіну.

Феномен депресії Т-клітинної ланки також можна трактувати з позиції концепції, запропонованої М.М. Ільїнських: імуносупресорна активність вірусів пов'язана з пошкоджуючим впливом на хромосомний апарат клітин-мішеней. Збудники вірусних інфекцій, що потрапляють до організму, призводять до різних перебудов у хромосомному апараті лімфоцитарних клітин. Вірус простого герпесу може індукувати хроматидні та хромосомні розриви - цитогенетичні порушення імунокомpetентних клітин виявляються у хворих інфекційним мононуклеозом.

Таким чином, обов'язковою умовою формування перsistенції є ухилення вірусу від елімінуючих реакцій та виживання не вільного вірусу, а клітин, які його містять.

Крім того, одним з основних механізмів розвитку вірусної перsistенції є модуляція апоптозу. При цьому, різні віруси по-різному впливають на процес апоптозу. Одні сповільнюють апоптоз заражених клітин (низький рівень презентації CD95-рецептора на клітинній мембрани лімфоцитів при ВЕБ-інфекції), інші – прискорюють (віруси гепатитів В, С).

Для імунного статусу пацієнтів з перsistуванням герпесвірусів характерним є зниження активності макрофагально-моноцитарної ланки, яке супроводжується пригніченням продукції цитокінів, що активують клітинну ланку імунітету. Також спостерігається синтез низькоавідніх IgG, які знижують цитотоксичну активність Т-лімфоцитів та NK-клітин.

Окрім герпетичних вірусів важливим агентом, здатним до перsistування, є хламідійна інфекція.

Унікальною здатністю цих мікроорганізмів є їх спроможність до пригнічення процесу злиття фагосом з лізосомами, що призводить до непродуктивності фагоцитозу. При цьому цикл розвитку хламідій у моноцитах призупиняється у проміжному стані на стадії між елементарними та ретикулярними тільцями. В цей момент у цитоплазмі моноцитів виявляється лише ліпополісахарид клітинної стінки (який відрізняється високою вариабельністю), але відсутній основний білок зовнішньої мембрани (Major Outer Membrane Protein – MOMP) – головний протективний антиген хламідій.

Таким чином, антигенпрезентуючі властивості макрофагів при хламідійній інфекції є наперед неефективними. - формування імунної відповіді при хламідійній інфекції є порушеним з моменту фагоцитозу та антигенпрезентації. Крім цього триває продукування великої кількості цитокінів у макрофагах з наступною активацією «респіраторного вибуху». вільні радикали, які при цьому викидаються макрофагами у міжклітинний простір, не здатні пошкодити жорстку клітинну стінку як елементарних тілець хламідій (міцність яких забезпечується антиоксидантною дією дисульфідних зв'язків між структурними білками МOMP), так і ретикулярних тілець.

У aberantних форм хдамідій відмічено зменшення синтезу усіх головних структурних компонентів, які надають особливу міцність клітинній стінці (MOMP, ліпополісахарид). Одночасно триває безперервний синтез білка теплового шоку хламідій, який запускає вторинну імунну відповідь. Це є важливим моментом у імунопатогенезі персистуючої інфекції та підтриманні постійної запальної реакції.

Білок теплового шоку масою 60 кДа веде до антигенної перевантаження організму та пуску вторинної гуморальної відповіді з гіперпродукцією IgG та IgA; активації реакції гіперчутливості сповільненого типу, зумовлюючи лімфоцитарну та моноцитарну інфільтрацію підслизових оболонок; ефекту теплового шоку клітин хазяїна, стимулюючи розвиток стрес-реакції у мікроорганізму, проявом якої є зупинка клітинного циклу на стадії ретикулярних тілець; стимулює запуск аутоімунної перехресної відповіді, оскільки має подібність до білків.

Активовані макрофаги також продукують фактор некрозу пухлини- α

(ФНП- α), який опосередковано, через інтерлейкін-1 (ІЛ-1), активує проліферацію клітин сполучної тканини, сприяючи фіброутворенню та хронізації запалення. Оскільки місцем перsistенції хламідій є субепітеліальні тканини це пояснює їх участь у формуванні бронхіальної обструкції та «алергічному марші».

Таким чином, перsistенція різноманітних внутрішньоклітинних патогенів (герпесвірусів – ВПГ, ВЕБ, ЦМВ, хламідій, мікоплазм) призводить до виникнення вторинного імунодефіцитного стану, що є патогенетичним фоном, який формує контингент «дітей, що часто та тривало хворіють» (ДЧХ).

При цьому, група ЧХД характеризується перsistенцією внутрішньоклітинних інфектів у різних відділах респіраторного тракту. У 50% дітей визначаються антитіла до *Mycoplasma pneumoniae*, при цьому у 40% дітей виявлено антиген, у 30% дітей визначено антитіла (АТ) до *Chlamydophila pneumoniae*.

Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) підтверджено реplікативну стадію інфекцій, спричинених *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae* відповідно у 40% та 20% дітей. У 30% дітей виявляється змішана інфекція. Наведені дані свідчать про перsistенцію інфекції у носоглотці. У 13% хворих виявлялася супутня рецидивуюча герпетична інфекція (число рецидивів 5–9 разів на рік).

Наши дані свідчать, що специфічні IgG до перsistуючих внутрішньоклітинних інфекцій виявляються у більше, ніж 80% дітей раннього віку, які часто хворіють: до цитомегаловірусу – в 73,1% випадків, до ВЕБ – у 64,5%, до віrusу простого герпесу – у 45,7%, до *Mycoplasma pneumoniae* – у 10,1%, до *Chlamydophila pneumoniae* – 13,0%.

Активний перебіг інфекційного процесу виявлено у більшості (75%) інфікованих дітей. ДНК віrusу Епштейна-Бар виявлено у 54,5% дітей, ЦМВ – у 68,2%, при цьому, у 40,9% спостерігається поєднання активного перебігу ЦМВ та ВЕБ інфекцій. ДНК віrusів простого герпесу людини I та II типів виявлено у 19,7% інфікованих, *Chlamydophila pneumonia* – у 21,2%, *Mycoplasma pneumonia* – у 9,1% дітей.

Наші спостереження та дані досліджень іноземних та вітчизняних авторів свідчать про етіологічне значення внутрішньоклітинних перsistуючих збудників у формі як самостійного інфекційного захворювання, так і як чинника, що зумовлює порушення в системах адаптації організму.

Часті респіраторні інфекції на тлі внутрішньоклітинного інфікування ініціюють процеси алергічного запалення, призводячи до розвитку бронхіальної астми. Доведено, що внаслідок епітеліотропності, ЦМВ має здатність пригнічувати синтез сурфактанту, являючись первинною ланкою в реалізації обструкції дихальних шляхів. Вважають, що внутрішньоклітинні перsistуючі інфекції спричиняють вторинний запальний процес в респіраторній системі, сприяючи розвитку гіперчутливості та гіперреактивності бронхів, крім цього вони є тригером розвитку хронічного бронховообструктивного синдрому, зокрема, бронхіальної астми.

Перsistуючі внутрішньоклітинні інфекції як антеген, так і постнатального походження сприяють розвитку помірного імунодефіциту та прогресуванню його протягом першого року життя.

Імунодефіцитний стан, який розвивається в результаті внутрішньоутробного інфікування, являє собою складну форму імунної недостатності з найбільш значущим ушкодженням клітинної ланки імунітету, недостатністю імуноглобуліноутворення та зниженням концентрації лізоциму в сироватці крові.

Разом з тим, згідно з даними проф. Л.І. Чернишової, діагностичний підхід до «імунодефіцитних станів» при перsistуючих інфекціях має риси гіпердіагностики, навіть позитивні результати ПЛР до геному далеко не завжди свідчать про клінічно значущу активацію вірусу і лише отримання позитивних результатів дослідження за допомогою ПЛР в біоптатах, з ураженого органу, ліквору, є абсолютним підтвердженням етіологічного чинника виявленого патогена й підставою для призначення специфічної та імунокоригуючої терапії.

З цією думкою згодні багато авторів, але немає переконливих даних, що спростовують діаметрально протилежну точку зору професора В.Ф. Учайкіна, який вважає латентне ЦМВ-інфікування у ЧТХ дітей легкою формою

захворювання, яка потребує динамічного нагляду та лікування. Проф. А.С. Симбірцев також вважає, що на тлі вірусної персистенції в імунній системі відмічається низка виражених змін і не враховувати їх не можна.

За останні роки все більше даних накопичується в підтримку значимості ролі персистуючих інфекцій у формуванні хронічної, в тому числі респіраторної, патології. Відмічено вплив ВЕБ на розвиток хронічного етмоїдиту; ВЕБ, хламідій, мікоплазм – хронічного тонзиліту; герпесвірусів та хламідій – на розвиток повторної бронховообструкції.

У ДЧТХ на ускладнені форми респіраторних інфекцій, внутрішньо-клітинне інфікування набуває зовсім іншого змісту. Обмеження резервів імунної регуляції у ЧХД, неадекватність імунної відповіді, прискорення темпів системного запалення в ранньому віці сприяє активації інфекцій, що призводить до імунних порушень.

Імуносупресивний вплив персистуючої інфекції у дітей перших років життя при неповністю функціонально сформованих органах імуногенезу, значно знижує їх толерантність до інфекцій, збільшує ризик ускладнень, веде до формування хронічної патології.

В таких випадках потрібно проводити імунокоригуючу терапію з урахуванням провідної причини зниження резистентності до інфекцій та механізму дії імунних препаратів. Проте, прицільний підбір імуномодуляторів на основі клініко-імунологічного обстеження ЧХД сьогодні є, як правило, ускладнений, а імунологічне обстеження - малоінформативне.

Враховуючи широкий спектр дії імуномодуляторів, який торкається кількох ланок, в більшості випадків вибір препарату здійснюється емпірично, за клінічними показаннями.

Імунологічне обстеження ЧХД повинно проводитися, головним чином, для виключення первинної імунної недостатності, за якої емпірична імунотерапія може виявитися неефективною, а «часті ГРЗ» можуть маскувати більш серйозні клінічні проблеми. Мобілізація імунної опірності дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання, навіть якщо захворюваність значною мірою зумовлена соціально-гігієнічними причинами, може дати позитивний клінічний ефект.

Принципи диференційованої етіопатогенетичної терапії дітей з рекурентними респіраторними інфекціями на фоні різного перебігу перsistуючих внутрішньоклітинних інфекцій

Згідно з отриманими нами даними, у дітей, які часто та тривало хворіють на гострі респіраторні захворювання, виявляються виражені зміни в системі імунітету, які найбільше проявляються у випадку різного перебігу перsistуючих внутрішньоклітинних інфекцій.

Аналіз імунограм свідчить, що клітинна ланка імунітету у цих дітей характеризується підвищеннем абсолютної та відносної кількості зрілих Т-лімфоцитів та їх супресорно-цитотоксичної фракції на тлі зниження вмісту натуральних кілерів. Це може зумовити у дітей даної категорії підвищену чутливість до ГРІ.

Гуморальну ланку імунітету відрізняє зниження вмісту В-лімфоцитів та підвищення рівнів імуно глобулінів класів А, М, G. Звичайно це спостерігається як наслідок підвищеного антигенного навантаження, в тому числі і при перsistуванні внутрішньоклітинних інфекцій – постійного антигенного фактора.

Фагоцитарна система у дітей, які часто і тривало хворіють, страждає найбільше. Не зважаючи на підвищення фагоцитарного числа, знижений процент фагоцитуючих клітин та завершеність фагоцитозу зумовлюють часте виникнення ускладнень та тривалий перебіг захворювань.

У переважній більшості випадків перебіг перsistуючих інфекцій латентний, без клінічних проявів, саме це формує імунний дисбаланс.

Враховуючи, що інфекційний процес може бути викликаний різним перебігом перsistуючих внутрішньоклітинних інфекцій (активним або латентним), лікування дітей, які часто та тривало хворіють, має бути диференційованим, оскільки у зв'язку з постійною перsistенцією збудників загальновизнане лікування ЧХД часто буває малоефективним.

При активному перебігу інфекції призначаються противірусні/антибактеральні, в залежності від виявленого збудника, засоби (етіотропна терапія), при латентному – імунотропні, в залежності від характеру імунних порушень.

Отримані нами дані про зв'язок перsistуючих внутрішньоклітинних інфекцій з частими та тривалими респіраторними захворюваннями у ді-

тей раннього віку, які супроводжуються розвитком бактеріальних ускладнень (гострий середній отит, етмоїдит, пневмонії) та вираженими порушеннями у фагоцитарній ланці імунітету і системі інтерферонів- α та - γ , визначають напрямки лікувально-реабілітаційних заходів:

- пригнічення віремії та бактеріемії;
- корекція фагоцитозу;
- стимуляція захисних функцій організму проти бактеріальних агентів;
- нормалізація рівнів інтерферонів- α та - γ ;
- раціональна антибіотикотерапія в разі розвитку бактеріальних ускладнень.

Для виявлення перsistуючих збудників та визначення стадії їх активності проводиться стандартне обстеження методом імунофлюоресцентного аналізу (ІФА) на вміст специфічних IgG, IgM та IgA, а також – виявлення частин геному збудників методом ПЛР. Стадія процесу уточнюється в залежності від виявлених маркерів (таблиця 3).

Таблиця 3

**Специфічна діагностика перsistуючих інфекцій
та характеру їх перебігу**

Перебіг	ПЛР	ІФА
Гострий		
Первинна інфекція	+	IgM, IgA, зростання рівнів IgG в динаміці, низька їх авідність
Хронічний		
Реінфекція або рецидив	+	IgA, IgM, зростання рівнів низькоавідних IgG в динаміці
Латентний	-	Відсутність IgM та змін рівнів високоавідних IgG в динаміці

В залежності від маркерів інфекції, які виявлені, при виключенні інших можливих причин підвищеної респіраторної захворюваності, призначається диференційована терапія (таблиця 4).

Таблиця 4

Схема диференційованої етіопатогенетичної терапії ЧТХД раннього віку в залежності від перебігу персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій

Лікування		Перебіг інфекції	
		Гострий (первинна інфекція/рецидив)	Латентний
Етіотропна терапія	Інфекції, спричинені ВПГ, ВЕБ, ЦМВ	Ациклічні нуклеозиди+ Протефлазід/ Флавозід	Протефлазід/ Флавозід
	Інфекції, спричинені <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Антибіотики (макроліди)+ Протефлазід/ Флавозід	-
Імунотропна терапія	Препарати рекомбінантних α –інтерферонів	Ліпоферон	За наявності гіпоІнтерферонемії
	Бактеріальні лізати	Бронхо-мунал П	

В якості етіотропної терапії для пригнічення розмноження герпесвірусів високу ефективність при лікуванні ЧТХ дітей має Протефлазід – рослинний противірусний препарат з імуномодулюючою дією.

Його активними речовинами є флавоноїди, які отримуються з диких злаків *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L. (1 мл препарату містить не менше 0,32 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин, не менше 0,3 мг суми карбонових кислот у перерахунку на яблучну кислоту).

Протефлазід інгібує вірусоспецифічні ферменти і пригнічує реплікацію ДНК- та РНК-геномних вірусів. Він також стимулює синтез ендогенного α - та γ -ІФН до фізіологічного рівня і не викликає рефрактерність імунотропних клітин при тривалому використанні. Протефлазід підви-

шує функціональну активність натуральних кілерів, цитотоксичних лімфоцитів, активізує фагоцитоз. Він також надає апоптозпотенціюочу та антиоксидантну дію.

Для дітей раннього віку використовують препарат «Флавозід» (2% протефлазід), з вмістом флавоноїдів у перерахунку на рутин не менше 0,0035 мг/мл. Це безспиртова форма Протефлазіду у вигляді сиропу. Препарат може призначатися дітям з моменту народження. Він не містить барвників, ароматизаторів та цукру, не токсичний, добре переноситься дітьми з обтяженим алергологічним анамнезом.

Протефлазід та Флавозід приймають за 20 хвилин до прийому їжі за схемою (таблиця 5).

Показання. Флавозід застосовують для лікування: інфекцій, обумовлених Herpes simplex I та II типів; вітряної віспи, оперізувального лишаю; інфекційного мононуклеозу; у комплексному лікуванні гепатитів А, В, С; грипу та інших ГРВІ; для профілактики грипу та інших ГРВІ при контакті з хворими, у період епідемії та сезонного росту захворюваності.

Протефлазід показаний: для лікування вірусних інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (Herpes simplex) 1-го та 2-го типів (герпетична екзема, герпетичний везикулярний дерматит, герпетичний гінгівостоматит та фаринготонзиліт, герпетичний менінгіт та енцефаліт, герпетичне захворювання очей та геніталійний герпес); для лікування оперізувального герпесу (Herpes zoster); для лікування інфекції, спричиненої ВЕБ та ЦМВ; для комплексного лікування вірусних, бактеріальних і грибкових інфекцій та їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо), в тому числі папіломавірусної інфекції; для лікування та профілактики грипу та інших ГРВІ; у комплексному лікуванні гепатитів В та С; у комплексному лікуванні ВІЛ-інфекції та СНІДу.

Протипоказання. Флавозід та Протефлазід не слід застосовувати при проявах алергії до компонентів, які входять до їх складу. Протефлазід протипоказаний також при виразковій хворобі шлунку та дванадцятитипової кишki.

Таблиця 5

Схема призначення Протефлазіду та Флавозіду

Препарат	Вік, років	Схема дозування
Флавозід	≤1	По 0,5 мл 2 рази на день
	1–2	По 1 мл 2 рази на день
	2–4	З 1-го по 3-й день — по 1,5 мл 2 рази; з 4-го дня — по 3 мл 2 рази
	4–6	З 1-го по 3-й день — по 3 мл 2 рази; з 4-го дня — по 4 мл 2 рази
Протефлазід	6–9	1-ий тиждень - по 5 крапель 2 рази на день; з 2-го тижня - по 9 крапель 2 рази на день
	9–12	1-ий тиждень - по 6 крапель 2 рази на день; з 2-го тижня - по 10 крапель 2 рази на день
	Старше 12 років	1-ий неділя — по 10 крапель 2 рази на день; з 2-го тижня - по 15 крапель 2 рази на день.

Тривалість прийому Протефлазіду та Флавозіду — до 3 (в деяких випадках — до 6) місяців і залежить від виявленого агента (найбільш тривалий курс — 4–6 місяців при хронічних рецидивуючих інфекціях, що викликані ЦМВ та ВЕБ), а також від порушень в соматичному та імунологічному статусі пацієнтів, частоти і ступеню тяжкості клінічних проявів і рецидивів.

Гострий перебіг хlamідійної або мікоплазмової інфекції є приводом для призначення антибіотиків класу макролідів. Антимікробна дія макролідів обмовлена порушенням синтезу білка на етапі трансляції у клітинах чутливих мікроорганізмів. З пригніченням синтезу білка в рибосомах мікробів пов'язаний і постантібіотичний ефект макролідів — пригнічення життєдіяльності мікроорганізмів, продовжується після припинення контакту з антибіотиком.

Макроліди відзначаються досить високою активністю проти хlamідій, мікоплазм та уреаплазм. Крім антибактеріального ефекту макроліди ха-

рактеризуються протизапальними властивостями — вони пригнічують «окисний вибух», модулюють цитокінові реакції, зменшуючи продукцію прозапальних цитокінів та стимулюючи протизапальні; знижують утворення медіаторів запалення — простагландинів, лейкотрієнів та тромбоксанів. Протизапальна дія проявляється навіть при субтерапевтичних концентраціях макролідів і за вираженістю її можна порівняти з ефектом нестероїдних протизапальних засобів. Виявлено також стимулюючий вплив макролідів на фагоцитоз за рахунок їх накопичення у нейтрофілах та макрофагах і посилення фагоцитарної активності та мітрапії у вогнищі запалення. Макроліди мають також імуномодулюючу дію, підвищуючи активність Т-клерів.

Нові макролідні антибіотики (азаліди) характеризуються значно кращою переносимістю, оскільки відзначаються нижчим прокінєтичним ефектом. Як результат цього, при використанні азалідів у дітей значно рідше відмічаються диспептичні прояви.

Серед особливостей фармакокінетики макролідів є властивість проникнення до тканин та середовищ організму. Макролідні антибіотики у високих концентраціях накопичуються в мигдаликах, легенях, бронхіальному секреті, плевральній рідині, порожнині середнього вуха, придаткових пазуках носа та ін. При цьому більшість макролідів створюють високі тканинні концентрації, які значно перевищують рівень препаратів у сироватці крові. Серед них саме азаліди найбільш виражено впливають на уражені тканини (таблиця 6).

Таблиця 6

Клініко-фармакологічна класифікація макролідів
 (XII Міжнародний конгрес з інфекційних хвороб та антимікробної хімі-
 терапії, 2006 р.).

Азитроміцин (Азитросандоз)	Еритроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин
Швидке проникнення до поліморфноядерних лейкоцитів	Повільне, варіабельне насичення лейкоцитів
Неважко проникає до фагоцитуючих клітин (дія на вогнище запалення, менше - на неінфіковані тканини)	Немає відмінностей у насиченні фагоцитуючих та нефагоцитуючих клітин

Слід зазначити, що особливості фармакокінетики азитроміцину дають можливість його використання коротким курсом 3–5 днів при одноразовому добовому застосуванні. При активному перебігу внутрішньоклітинних перsistуючих інфекцій, азитроміцин рекомендовано приймати трипалим курсом – не менше 7 днів для ерадикації збудника. Варто відмітити, що у зв’язку з можливим утворенням аберантних форм хламідійноміконацізмової інфекції за умови попереднього прийому β -лактамних антибіотиків (непіциліни, цефалоспорини), лікування макролідами потрібно проводити не раніше, ніж через 2-3 тижні після закінчення курсу терапії винцевкаганними препаратами.

Показання: інфекції, спричинені бактеріями, чутливими до азитроміцину – інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт, гострий середній отит); інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія); інфекції шкіри та м’яких тканин (бешиха, імпетиго, вторинно інфіковані дерматози); уретрит; первінціт (у тому числі, спричинені хламідіями).

Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до азитроміцину та інших антибіотиків груни макролідів або до будь-якого компонента

препарatu; виражені порушення функції печінки, електролітного балансу, особливо у випадках гіпокаліємії та гіпомагніємії; виражена брадикардія, аритмія, тяжка серцева недостатність; годування груддю; діти до 6 місяців.

Крім макролідів, хламідії та мікоплазми також чутливі до антибіотиків ряду тетрацикліну та фторхінолонів, проте, беручи до уваги високу їх токсичність і виражені побічні ефекти, використання препаратів цих двох класів є значно обмеженим у дитячому віці.

Враховуючи, що серед найбільш етіологічно значущих перsistуючих агентів, які викликають респіраторну патологію у дітей раннього віку, одне з чільних місць займають *Chlamydophila pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae*, для етіотропної терапії ми рекомендуємо використовувати азитроміцин (азитросандоз) у віковій дозі (10 мг/кг) 1 раз на добу протягом 7 днів.

До того ж, на відміну від грамнегативних мікроорганізмів, розвитку резистентності до макролідних антибіотиків у *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae* не виявлено.

Враховуючи мікробний склад ротоглотки у ЧТХ дітей, необхідність стимуляції місцевого імунітету слизових оболонок та активації фагоцитозу, в терапію включено препарат «Бронхо-мунал П».

Використання бактеріальних лізатів найбільш віправдане для підвищення продукції специфічних антитіл, а також стимуляції неспецифічних факторів захисту (секреторних IgA, цитокінів, NK-клітин, клітин макрофагально-фагоцитарної системи та ін.).

Бронхо-мунал являє собою бактеріальний лізат системної дії, який впливає на неспецифічні та специфічні ланки імунної відрізвіді як системної, так і місцевої, у верхніх та нижніх дихальних шляхах.

Аналізуючи механізм дії препаратів мікробного походження, що містять ліппополісахариди грамнегативних бактерій та мембрани фракції, потрібно зазначити, що він найбільшою мірою пов'язаний з активуючим впливом на функціональний статус макрофагів. Ці препарати стимулюють фагоцитоз та через нього можуть впливати на імунокомпетентні клітини.

Бактеріальні лізати (бронхо-мунал П) ініціюють специфічну імунну

відповідь на бактеріальні антигени, що містяться в препараті.

За сучасними поглядами, глоткові та піднебінні мигдалики розглядаються не як самостійна анатомічна структура, а як частина MALT системи (Mucosa-associated lymphoid tissue – лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовими оболонками) чи в більш широкому розумінні, як частина імунної системи. Використання бактеріальних лізатів чи бактеріальних рибосом зумовлює контакт антигенів з макрофагами MALT-системи мигдаликів, респіраторного та шлунково-кишкового трактів, з наступною їх презентацією лімфоцитам. Результатом цього є формування комітованих (літермінованих) клонів В-лімфоцитів, що продукують специфічні антітела до збудників, антигени яких містяться у препараті. Міграція комітованих В-лімфоцитів до інших лімфоїдних утворень MALT-системи та подальше їх диференціювання у плазмоцити призводять до продукції специфічного секреторного IgA та розвитку ефективного місцевого імунного захисту проти найбільш поширеніх збудників гострих респіраторних захворювань.

Таким чином, використання бактеріальних імунотропних препаратів має вакциноподібну дію, супроводжуючись індукцією специфічної імунної відповіді, як місцевої, так і системної.

Близькість взаємозв'язків імунних формувань лімфоглоткового кільця дихальних шляхів з подібними структурами шлунково-кишкового тракту (ПІКТ) (пейерові бляшки, апендикс та ін.) дає можливість вибирати різні варіанти вакциноптерапії – системну (у тому числі бронхо-мунал) або топічну.

У педіатричній практиці найбільше розповсюдження знайшли бактеріальні лізати системної дії. Численні дослідження показали, що використання бронхо-муналу у дітей, які часто хворіють, веде до зниження частоти ГРЗ, зменшує вірогідність бактеріальних ускладнень. Імунологічні дослідження свідчать, що очевидним протиінфекційним ефектом бронхо-муналу є, крім збільшення рівнів специфічних антитіл, нарощання рівнів IgA як у сироватці крові, так і у секреті дихальних шляхів. IgA фіксується на слизових оболонках, підтримує їх бар'єрну функцію, взаємодіє зі специфічними антигенами бактерій.

Бронхо-мунал також викликає активацію CD16+-клітин, підвищенння функціональної активності макрофагів та продукування ряду цитокінів та медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-2, γ -ІНФ). Одночасно відбувається збільшення продукції α -інтерферону, а також зниження рівнів ІЛ-4, ФНП- α . Підвищення рівнів IgG посилює міжклітинну взаємодію макрофагів, натуральних кілерів. Результатом є загибель бактеріальної інфекції та підвищення активності імунної системи. Ці зрушення можна інтерпретувати як переключення імунної відповіді з Th2-типу на Th1-тип. Як показали клінічні спостереження, діти з алергією при включені бронхо-муналу до комплексної терапії не лише рідше хворіють на ГРВІ, але й мають меншу склонність до розвитку приступів бронховообструкції.

Здатність очищених бактеріальних лізатів підвищувати не лише специфічну імунну відповідь, але й активізувати неспецифічний захист, дає можливість з успіхом використовувати їх у групі ЧТХ дітей, у яких нерідко вірусно-бактеріальний синергізм призводить до затяжного рецидивуючого перебігу з чергуванням інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів і середнього вуха. Рання імунізація проти основних патогенів знижує процент рино- та отгенних ускладнень у дітей раннього віку.

Для нормалізації неспецифічних імунних процесів та активації місцевого імунітету та фагоцитозу в якості місцевого імуномодулятора використовувався «Бронхо-мунал П» за схемою: 3,5мг (1капсула) на добу протягом перших 10 днів місяця. Курс луківання складав 3 місяці.

Показання для застосування бронхо-муналу: засіб ад'ювантної терапії при будь-яких інфекціях дихальних шляхів; профілактика рецидивуючих інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів (хронічний бронхіт, тонзиліт, фарингіт, ларингіт, риніт, синусит, отит).

Протипоказаннями для застосування є: гіперчутливість до будь-якого компонента препарату; діти віком до 6 місяців

Ураховуючи що у ЧТХД спостерігається зниження рівнів α -інтерферону, необхідно призначати замісну інтерферонотерапію людськими рекомбінантними α -інтерферонами.

Для тривалої інтерферонотерапії внутрішньоклітинних інфекцій най-більшим доцільним вважається призначення ліпосомальної форми рекомбінантного людського α 2b-інтерферону - Ліпоферону по 500 000 МО 1 раз на добу за 30 хвилин до прийому їжі. Ліпоферон слід приймати дітям старше трьох років протягом перших 10 днів курсу терапії.

Препарат ефективний при багатьох вірусних та асоційованих з ними захворюваннях людини, має імунокоригуючі та противірусні властивості, які обумовлені вмістом рекомбінантного альфа-2b інтерферону з оптимальним режимом внутрішньоклітинної доставки. Використання Ліпоферону досить перспективне при лікуванні внутрішньоклітинних персистуючих інфекцій, зокрема, герпесвірусних (герпес 1/2, цитомегаловірус, вірус Епштейна–Бар, Herpes Zoster), чlamідій, мікоплазм.

Запропонована схема терапії включає комплекс заходів, спрямованих на відновлення адекватного імунного реагування пацієнтів за рахунок нормалізації вмісту інтерферону- α , модуляції синтезу ендогенних інтерферонів- α і - γ , стимуляції фагоцитозу і місцевого імунітету слизових оболонок.

Враховуючи дані щодо дисбіозу слизових оболонок респіраторного тракту, характерного для дітей, що часто і тривало хворіють на гострі респіраторні захворювання, ми провели аналіз етіології респіраторних захворювань ЧТХ дітей та їх однолітків, що хворіють епізодично.

Бактеріологічне дослідження змивів і мокротиння проводилося на 3-й день захворювання. Мокротиння збиралося після індукції його виділення шляхом інгаляції через небулайзер 3% розчину NaCl. Бактерійна етіологія захворювання вважалася доведеною при рівні мікробного числа не менше 10^6 в 1 мл.

Пами проведено аналіз результатів бактеріологічного дослідження щодо етіології ускладнень при 386 ГРЗ у 89 часто та тривало хворіючих дітей (ЧТХД) і 112 – у 95 ЕХД. Бактерійна етіологія при отитах, синуситах і бронхітах у ЧТХД в порівнянні з однолітками, що хворіють епізодично, виявляється в 3,5 - 4 рази частіше (таблиця 7).

Таблиця 7

Етіологія ускладнень гострих респіраторних захворювань верхніх і середніх дихальних шляхів у ЧТХД

Етіологія (за збудниками)	Гострий середній отит		Гострий синусит (етмоїдит)		Гострий бронхіт	
	ЧТХД (n=334)	ЕХД (n=45)	ЧТХД (n=256)	ЕХД (n=71)	ЧТХД (n=199)	ЕХД (n=78)
Бактерії	87,7%*	22,2%	65,2%*	16,9%	39,2%*	11,5%
Віруси	12,3%*	77,8%	34,8%*	83,1%	60,8%*	88,5%

Примітка. n – кількість перенесених ускладнень

* - різниця між групами статистично достовірна ($p<0,05$).

Таким чином, гострий середній отит, який є найчастішим ускладненням ГРЗ у ЧТХД, у 87,7% випадків мав бактеріальну етіологію, в той час як у ЕХД – лише в 22,2%.

Гострий синусит у ЧТХД також має переважно бактеріальну етіологію (65,2%), а у ЕХД в більшості випадків (83,1%) викликається вірусами. Наші дослідження підтвердили дані літератури про те, що гострий бронхіт спричиняють переважно віруси. Так, у ЕХД віруси є причиною виникнення захворювання у 88,5% випадків, що значно частіше, ніж у ЧТХД (60,8%). З отриманих даних витікає, що бактерійна етіологія ускладнень ГРІ у ЧТХД виявлялася достовірно частіше, ніж у епізодично хворіючих дітей.

Є відміни і у характері бактерійної флори, що спричинює захворювання органів дихання у ЧТХД. У них, як і у епізодично хворіючих дітей, з досліджуваного матеріалу виділяється переважно *Streptococcus pneumoniae* - у 45%-64%, у ЧТХД в 70% випадків визначалися його асоціації з 2-3 бактеріями (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*), а в 10-15% випадків - з грибами роду *Candida* (таблиця 8).

Таблиця 8

Спектр бактеріальної флори при гострих інфекціях органів дихання у дітей раннього віку (% випадків)

Збудники	Гострий середній отит		Гострий синусит		Гострий бронхіт		Пневмонія	
	ЧТХД (n=334)	ЕХД (n=45)	ЧТХД (n=256)	ЕХД (n=71)	ЧТХД (n=199)	ЕХД (n=78)	ЧТХД (n=60)	ЕХД (n=62)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	45,5%	46,7%	56,3%	52,1%	50,3%*	41,0%	63,3%	56,5%
<i>S. aureus</i>	27,2%*	13,3%	9,8%	8,5%	13,1%*	3,8%	31,7%*	8,1%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16,2%	11,1%	13,3%*	7,0%	9,0%*	1,3%	8,3%	4,8%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26,9%*	8,9%	18,4%*	8,5%	11,6%	6,4%	8,3%*	1,6%
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,0%	8,9%	15,6%	14,1%	9,5%	6,4%	13,3%*	8,1%
<i>Escherichia coli</i>	4,5%*	-	1,6%	-	4,5%*	-	8,3%*	1,6%
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	-	-	5,1%*	5,0%	-
<i>Candida</i>	14,4%*	6,7%	9,8%	4,2%	8,5%	3,8%	13,3%*	4,8%

Примітка: * - різниця між групами статистично достовірна ($p<0,05$).

При гострому середньому отиті у ЧТХД достовірно частіше, ніж у ЕХД, віділяються *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та гриби роду *Candida*. При гострому синуситі - *Klebsiella pneumoniae* та синьогнійна паличка. При гострому бронхіті - пневмокок, золотистий стафілокок, *Klebsiella pneumoniae* та *Escherichia coli*.

Виявлено, що у епізодично хворіючих дітей при бронхіті протей значно частіше, ніж у ЧТХ пацієнтів є етіологічним чинником. Проте, частота його виявлення (4,5%) досить мала. Спектр флори, яка висівається при

пневмонії, свідчить, що у ЧТХД достовірно частіше виділяються золотистий стафілокок, синьогнійна, гемофільна та кишкова палички, проте та гриби роду *Candida*.

Для мікробного пейзажу при ГРІ у ЧТХД крім більш частого виявлення золотистого стафілокока, грам-негативних бактерій і грибів характерною є висока резистентність до антибіотиків. Для з'ясування характеру резистентності мікроорганізмів до антибіотиків досліджувалася чутливість до антимікробних засобів бактеріальної флори при пневмоніях у 48 ЧТХД.

Отримані результати (таблиця 9) свідчать, що виявляється висока резистентність грампозитивної і грамнегативної флори до амінопеніцилінів, у тому числі й захищених; макролідів; цефалоспоринів I та II генерацій. Особливо це характерно для *Streptococcus pneumoniae* - провідного інфекційного чинника в етіології пневмоній. Високий рівень чутливості пневмокока зберігається тільки до цефалоспоринів III покоління, респіраторних фторхінолонів та карбопенемів.

Таблиця 9

Чутливість мікрофлори до антибіотиків при пневмоніях у ЧТХД

Мікробна флора	Питома вага (%) високої чутливості бактеріальної флори до антибіотиків при пневмоніях							
	Амінопеніциліні, у т.ч. захищені	Макроліди	Цефалоспорини I покоління	Цефалоспорини II покоління	Цефалоспорини III покоління	Фторхінолони	Аміноглікозиди	Карбопенеми
<i>H. influenzae</i>	-	46-54	-	-	75-90	-	25-30	75-80
<i>St. pneumoniae</i>	50-60	50-60	40-50	50-60	75-90	90	25-30	100
<i>S. aureus</i>	29-40	40-50	40-50	40-50	75-90	-	75-90	71-80
<i>Ps. aeruginosa</i>	-	30-40	-	-	-	46-71	75-90	75-90
<i>Kl. pneumoniae</i>	-	-	-	-	65-80	46-71	-	80-90
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	65-80	46-71	-	30-40
<i>Pr. mirabilis</i>	-	-	-	-	-	46-71	-	50

Таким чином, розвиток бактеріальних ускладнень, зокрема, пневмонії, у ЧТХД пояснюється змінами мікробіоценозу слизових оболонок. Про це свідчить поєднання пневмокока і патогенних форм стафілокока, клітвісіл, протея, синьогнійної та кишкової паличок як етіологічних чинників. Обтяжуючою обставиною перебігу ГРІ у ЧТХД є перsistуючі внуtriшньоклітинні інфекції, що виявляються у 80% випадків.

З цими ж причинами можна пов'язати і швидкий розвиток бактеріальних ускладнень - отитів, синуситів, бронхітів, пневмоній при вірусних ураженнях верхніх, середніх та нижніх дихальних шляхів.

Перистенція патогенної флори у ЧТХД на тлі частого використання протимікробних препаратів створює значні труднощі щодо проведення альтернативної протимікробної терапії при різних інфекційних захворюваннях, у тому числі - при гострих захворюваннях органів дихання, з причини селекції високорезистентної до антибактеріальних препаратів мікрофлори.

Виявлені нами досить висока чутливість пневмокока та інших етіологічно значимих мікроорганізмів до цефалоспоринів III покоління (таблиця 11) робить їх препаратами вибору при лікуванні гострих захворювань органів дихання у ЧТХД. Враховуючи дані Абатурова О.Є., Волосовця О.П., Крінинустова С. П. та інших про високу ефективність Цефпідоксиму профетилу (Цефодоксу) - цефалоспорину III покоління, у дітей з пневмоніями різної етіології, у тому числі і у дітей раннього віку, які часто хворіють, цей препарат було нами застосовано у 68 пацієнтів.

Цефодокс належить до проліків, який у стінці тонкого кишківника дестерифікується, перетворюючись на активний метаболіт цефпідоксим. Через це Цефодокс майже не впливає на кишкову флору, що є украй важливим для дітей, схильних до розвитку дисбактеріозу кишківника.

Препарат має високу активність по відношенню до грампозитивної і грамнегативної флори: *Staphylococcus aureus* (включаючи пеніциліназоутворюючі, але не метицилінрезистентні штами), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp.* (групи C, F, G), *Escherichia coli*,

Haemophilus influenzae (враховуючи штами, що продукують β-лактамази), *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (у тому числі пеніциліназоутворюючі штами), *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, анаеробів (*Peptostreptococcus magnus*).

Для Цефодоксу характерна бактерицидна дія і високий рівень безпеки. Цефподоксим - один з небагатьох цефалоспоринів, який має форми для перорального застосування (таблетки, сусpenзія), що підвищує комплайанс і дуже важливо в педіатрії, особливо у дітей раннього віку.

Особливості фармакодинаміки і фармакокінетики визначають доцільність використання Цефодоксу в схемах ступінчастої терапії інфекцій респіраторного тракту. У цих випадках, при поліпшенні стану хворого пероральний цефалоспорин III покоління призначають після початкової, протягом 2-3 днів, терапії ін'єкційними цефалоспоринами (наприклад, перехід з цефтриаксону або цефотаксиму на Цефодокс).

В якості стартової антибактеріальної терапії пацієнти отримували Цефодокс: 10 мг/кг/добу за 2 прийоми впродовж 10 днів.

Стійка нормалізація температури тіла, зменшення симптомів інтоксикації і дихальної недостатності при застосуванні Цефодоксу спостерігалися на 3-й добі терапії, а зникнення - на 7-й день. Зменшилася частота і вираженість кашлю, покращилися фізикальні дані: послаблення дихання не було зареєстровано ні у однієї дитини, розсіяні сухі хрипи зберігалися у 5 (23,8%) дітей, поодинокі сухі або вологі хрипи вислуховувалися у 15 (34,9%) дітей. На 10 день від початку хвороби одужання констатовано у всіх дітей, що отримували Цефодокс.

При проведенні дітям з пневмонією контрольної рентгенографії органів грудної клітини за цей строк відмічено зникнення або значне зменшення інфільтрації легеневої тканини. Крім того, в усіх хворих, що отримували Цефодокс, відмічено позитивну динаміку показників периферійної кроїви (нормалізація лейкоцитарної формули, загального рівня лейкоцитів, швидкості сідання еритроцитів), рівень трансаміназ при біохімічному обстеженні не відрізнявся від початкових показників. Побічних реакцій

або негативних реакцій під час прийому Цефодокса не зареєстровано. Переносимість препарату була оцінена нами як задовільна.

Цефодокс протипоказаний при підвищенні чутливості до цефалоспоринів, а також дітям, віком до 5 місяців.

Слід зазначити, що одночасно з цими методами лікування реабілітаційних заходів, необхідно також проводити неспецифічну реабілітацію: загартовування, мінерало-вітамінотерапію, фітотерапію, аеро-інотерапію, пробіотикотерапію, психотерапевтичні заняття, спрямовані на зниження психо-емоційного стресу, що формується внаслідок частої респіраторної захворюваності.

Таким чином, реабілітація дітей, які часто та тривало хворіють на гострі респіраторні захворювання, вимагає планомірного проведення комплексу заходів, головною метою яких є зниження антигенного навантаження шляхом запобігання персистенції різних збудників, формування адекватної імунної відповіді, що дозволяє в наступному ефективно протистояти різним патогенам.

Висновки.

1. Більше, ніж 80% дітей раннього віку, що часто і тривало хворіють на гострі ускладнені респіраторні захворювання, які не мають спадкової і природженої патології, інфіковані персистуючими внутрішньоклітинними інфекціями.
2. Активний перебіг інфекційного процесу виявляється більше, ніж у 75% інфікованих дітей.
3. Найбільш часто у ЧТХ дітей виявляється реплікативна стадія Епштейна-Бар-вірусної інфекції та ЦМВІ, при цьому, у 40,1% виявлено поєднаний активний перебіг цих інфекцій.
4. Клітинна ланка імунітету у цих дітей характеризується підвищеннем абсолютної і відносної кількості зрілих Т-лімфоцитів і супресорно-цитотоксичних лімфоцитів на тлі зниження вмісту натуральних кілерів. Гуморальна ланка імунітету відрізняється зниженням вмісту В-лімфоцитів при підвищенні рівнів імуноглобулінів класів А, М, G. У ЧТХ дітей знижений відсоток фагоцитуючих клітин, а також рівень завершеності фагоцитозу.
5. У ЧТХ дітей на фоні персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій виявлено порушення біоценозу слизових оболонок - висока частота виявлення і засіяність умовно-патогенною мікрофлорою і грибами роду *Candida*.
6. Враховуючи, що для ЧТХ дітей характерний більш тяжкий перебіг ГРЗ, що ще більшою мірою виражене за умови інфікованості ПВІ, рекомендовано проведення диференційованої етіопатогенетичної терапії, що має враховувати інфікованість та фазу перебігу внутрішньоклітинних інфекцій та коригувати порушення у системах адаптації.
7. Диференційована етіопатогенетична терапія ПВІ у часто та триваючо хворіючих на гострі респіраторні захворювання дітей раннього віку, що базується на характері виявленого збудника і фазі перебігу інфекційного процесу, дозволяє відновити показники імунної реактивності і резистентності організму хворих, знизити респіраторну захворюваність, а також тривалість і частоту ускладнень гострих респіраторних інфекцій.
8. Використання запропонованої терапії призводить до зменшення захворюваності на ГРЗ у 3 рази, зменшення тривалості неускладнених форм ГРЗ на 34-37%. Кількість ускладнень зменшилася у 2,7 рази, що призвело до зменшення призначень антибактеріальних препаратів на 36%.

Перелік рекомендованої літератури

1. Аряев Н.Л. Частые и рецидивирующие болезни у детей: новая концепция / Н.Л. Аряев // Современная педиатрия. – 2005. - № 3(8). – с. 94-97.
2. В.В. Бережной. Иммунокоррекция в педиатрии // Здоровье Украины. – 2004. - №108.
3. Булгакова В.А., Балаболкин И.И. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей / В.А.Булгакова, И.И.Балаболкин // Медицинский совет. – 2007. - № 3.
4. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей / А.Л. Заплатников // Леч. врач. - 2006. - №9. – с. 50–56.
5. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека / В.А. Исаков, Г.Н. Архипова, Д.В. Исаков – СПб.: Спецлит, 2006, 301с.
6. Макарова З.С. Часто болеющие дети и их реабилитация в условиях детской поликлиники // Поликлиника. -2005. - №1. - с.9-14
7. Намазова Л.С. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций / [Л.С. Намазова, В.В. Ботвиньева, Р.М. Торшкоева и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2005, - т. 2, № 1. – С. 3-7.
8. Романцов М.Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов. – М.: «ГЭОТАР-МЕД», 2006. – С. 192.
9. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2004. - №2. - Том 6, - с. 66-73.
10. Симованьян Э.Н. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения / О.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян // Педиатрия. – 2007. - Т. 86. - №4.
11. Чернишова Л.І. Досягнення та проблеми дитячої імунології в Україні / Л.І. Чернишова // Современная педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 28 – 31.

12. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2005. – 216 с.
13. Ярцев М. Н. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети / М. Н. Ярцев, К. П. Яковлева, М. В. Плахтиенко // Педиатрия. Consilium medicum. - 2006. - №1 .— С. 13-19.
14. Aydogan M. Clinical and Immunologic Features of Pediatric Patients With Common Variable Immunodeficiency and Respiratory Complications / [M. Aydogan, A.O. Eifan, I. Gocmen, C. Ozdemir, N.N. Bahceciler, I.B. Barlan] // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2008. - vol. 18(4). – p. 260-265.
15. Bossuyt X. Coexistence of (Partial) Immune Defects and Risk of Recurrent Respiratory Infections / [X. Bossuyt, L. Moens, E. Van Hoeyveld, A. Jeurissen, G. Bogaert, K. Sauer, M. Proesmans, M. Raes, K. De Boeck] // Clinical Chemistry. - 2007. - vol. 53. - № 1. – p. 124–130.
16. Jakubczak B. Kinetics of calcium ion concentration accompanying signal transduction in neutrophils from children with increased susceptibility to infections / [B. Jakubczak, M. Wasik, K. Popko, U. Demkow] // Journal Of Physiology And Pharmacology. – 2006. – vol. 57. - Supp 4. – p. 131-137.