

## **ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

С.А. КОСОБУЦКАЯ, С.Н. ЗОЛОТАРЁВА

*ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394030, Россия, e-mail: z.vorontsova@mail.ru*

**Аннотация.** Актуальной остается проблема реабилитации часто болеющих острыми респираторными инфекциями детей в связи с большим количеством инфекционных агентов. В исследование были включены 38 детей часто болеющих острыми респираторными инфекциями с функциональными нарушениями кишечника, 35 детей эпизодически болеющих, являющиеся группой сравнения и 20 часто болеющих детей составили контрольную группу, того же возраста, в тот же эпидемический сезон. Все дети посещали организованные коллективы. Изучены клинико-иммунологические и микробиологические особенности часто болеющих дошкольников и оценка эффективности применения комплекса препаратов Циклоферон в таблетках и пробиотического препарата Бивестин-лакто. Обнаружены нарушения в количественном и качественном составе микрофлоры. При исследовании состояния клеточного и гуморального иммунитета выявлена патология всех его звеньев. Исследование иммуноглобулинов в слюне и копрофильtrate так же имели отклонения от нормы. В результате применения, комплекс препаратов оказал благоприятное воздействие: количество нарушений значимых степеней по клеточному и гуморальному звеньям иммунитета у ЧБД с дисбиозом кишечника уменьшилось в 1,5-2 раза; повысились защитные свойства местного иммунитета слизистых оболочек; восстановился нарушенный микробиоценоз толстой кишки; обладает выраженной профилактической активностью, которая проявляется снижением частоты острых респираторных инфекций в 2 раза, осложнений в 1,5 раза, а также тяжести течения заболевания.

**Ключевые слова:** кишечник, иммунитет, часто болеющие дети.

## **IMMUNE PROPHYLAXIS OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN**

S.A. KOSOBUTSKAYA, S.N. ZOLOTAREVA

*Voronezh State N.N. Burdenko Medical University  
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394030, Russia, e-mail: z.vorontsova@mail.ru*

**Abstract.** The problem of rehabilitation of children suffering from frequent acute respiratory infections due to the large number of infectious agents is still relevant. The study included 38 children with acute respiratory infections and functional disorders of the intestine, 35 children suffering from episodic (comparison group) and 20 sickly children (control group). All children attend organized groups. The authors studied the clinical, immunological and microbiological characteristics of preschool often ill children and evaluated the efficacy of complex drugs Cycloferon in tablets and probiotic preparation Biovestin-lacto. It was revealed the disorders in the quantitative and qualitative composition of microflora, as well as pathology of cellular and humoral immunity. The study of immunoglobulin in the saliva and coprofiltrates also had abnormalities. The drug complex has a beneficial effect: the number of disorders by significant degrees of cellular and humoral immunity in frequently ill children with intestinal dysbiosis decreased by 1,5-2 times; protective properties of local immunity of mucous membranes increased; abnormal colon microbiocenosis is restored. Complex has a pronounced preventive activity, it shows a decrease in a incidence of acute respiratory infections in 2 times, complications by 1,5 times, as well as the severity of the disease.

**Key words:** intestines, immunity, often ill children.

Частые респираторные заболевания у детей являются как медицинской проблемой, так и социально-экономической, требующей комплексного подхода к её решению в реализации лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий для *часто болеющих детей* (ЧБД). К ним относят дети, которые достоверно чаще, чем среднестатистический ребенок, переносят *острые респираторные инфекции* (ОРИ), не связанные со стойкими врожденными, наследственными или приобретенными патологическими состояниями.

Термин ЧБД появился в отечественной литературе в начале 80-х годов. По данным разных авторов, часто и длительно болеющие дети составляют от 15 до 75% детской популяции, и на эту группу приходится более 60% всех заболеваний детского возраста [1, 2].

В последнее десятилетие устойчиво сохраняется тенденция к росту числа ЧБД, что требует проведения своевременных реабилитационных мероприятий и разработки новых организационных форм оздоровления детей этой группы. При этом большое значение имеет повышение устойчивости организма ребенка с помощью иммуномодулирующих препаратов профилактической и лечебной направленности [1, 3]. У детей этой группы иммунная система характеризуется напряженностью процессов иммунного реагирования, недостаточностью резервных возможностей, что является результатом длительного воздействия на организм [4].

**Целью исследования** явилось изучение клинико-иммунологических и микробиологических особенностей часто болеющих дошкольников организованных коллективов и оценка эффективности применения у ЧБД с дисбиозом толстой кишки комплекса препаратов Циклоферон в таблетках и пробиотического препарата Биовестин-лакто.

Работа проводилась на базе детских садов различных районов города Воронежа. Под наблюдением находилось 38 детей часто болеющих ОРИ и имеющих функциональные нарушения кишечника, и 35 эпизодически болеющих детей, которые являлись группой сравнения. Все дети были в возрасте 4-6 лет и посещали организованный коллектив более 2-х лет.

У наблюдаемых детей изучался анамнез жизни и развития, путем анкетирования матерей и анализа первично-отчетной медицинской документации. Лабораторное обследование детей проводилось в интермORBидном периоде и не ранее чем через месяц после окончания любого инфекционного процесса. Оценивалось состояние микробиоценоза толстой кишки стандартной микробиологической методикой, исследовалась периферическая кровь (8 показателей гемограммы), изучались параметры клеточного и гуморального звеньев иммунитета с помощью типирования лимфоцитов с использованием моноклональных антител и определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов методом ИФА. Проводилось исследование иммуноглобулинов в копрофильтратах и в слюне с помощью сэндвич-иммуноферментного анализа на базе Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского МЗ РФ.

Степень иммунологических расстройств оценивалась по формуле А.М. Земскова и методом частотного анализа (А.М. Земсков, 1990 год).

Профилактическая эффективность комплекса препаратов оценивалась при диспансерном наблюдении детей через 3 месяца после окончания курса по частоте, тяжести и продолжительности повторных ОРИ; а также по влиянию на состояние микробиоценоза кишечника, общего и местного иммунитета через 10-14 дней после окончания приема препарата. Контрольную группу составили 20 ЧБД в тот же эпидемический сезон, того же возраста, посещающих те же детские организованные коллективы, заболевания у которых лечились симптоматически, без применения индукторов интерферона.

**Результаты и их обсуждение.**

*Таблица 1*

**Характеристика исходного уровня заболеваемости детей, получивших комплекс препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто и детей контрольной группы**

Признак		Группы наблюдения	
		Циклоферон и Биовестин-лакто, (n=35)	Контрольная группа ЧБД, (n=20)
Кратность случаев ОРЗ у одного ребенка, абс/%	4	17/56,7	11/55,0
	5	8/26,7	5/25,0
	6	5/16,7	3/15,0
	7	-	1/5,0
Количество детей с осложненным течением ОРИ	абс/%	24/80,0	17/85,0
Количество эпизодов ОРИ	абс/%	138	89
Количество эпизодов ОРИ, протекавших с осложнением	абс/%	46/33,3	28/31,5
Число случаев ОРИ на 1-го ребенка		4,6	4,45

У 35 детей с клиническими проявлениями функционального нарушения желудочно-кишечного тракта, у которых отмечались боли в животе – 65,7%, запоры – 37,1%, неустойчивый характер стула – 45,7%, сниженный аппетит – 32,9% и обложенность языка – 34,4%. При первичном исследовании состояния микробиоценоза кишки установлены нарушения в количественном и качественном составе микрофлоры. Это проявлялось в снижении логарифма концентрации бифидобактерий ниже нормы у 14,7% детей, лактобактерий – у 35,3% обследованных ( $Lg5$  – 58,3%,  $Lg4$  – 41,7%), в дисбалансе количе-

ства полноценной кишечной палочки у 76,5% (из них в виде снижения у 46,2%, увеличение – у 53,8%), частота обнаружения эшерихий с нарушенной ферментативной активностью у 47,1%, гемолизирующие формы эшерихий у 5,9%.

У 58,8% детей наблюдалось присоединение условно-патогенных микроорганизмов: *Proteus* – 31,6% (*vulgaris* – 100,0%), *Staph. aureus* – 10,5%, грибы рода *Candida* – 57,9%.

При исследовании состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета у ЧБД с дисбиозом кишки до применения комплекса препаратов выявлено достоверное снижение среднего значения *IgA* в сыворотке крови относительно уровня ЭБД ( $0,89 \pm 0,12$  и  $1,7 \pm 0,23$ , при  $p < 0,01$ ), фагоцитарного показателя (ФП) ( $74,7 \pm 2,56$  и  $80,5 \pm 1,62$ , при  $p < 0,05$ ) и фагоцитарного числа (ФЧ) ( $7,2 \pm 0,53$  и  $9,35 \pm 0,84$ , при  $p < 0,05$ ). Маркерами иммунных нарушений у ЧБД с дисбиозом кишечника оказались:  $CD3/CD4_1^-$   $ФЧ_1^-$   $IgA_2^-$ . Уровень *IgA* отклонялся от значения ЭБД на 47,6%. Таким образом, анализ формулы выявил заинтересованность всех звеньев иммунитета: клеточного, неспецифического иммунитета с преимущественным изменением гуморального звена за счет снижения *IgA*.

По результатам частотного анализа до начала терапии признаки значительного иммунологического дисбаланса обнаружены у 88,6% детей. Значительное изменение общего количества *CD3* отмечалось в 22,9%. По субпопуляции *CD4* нарушения значимых степеней выявлены у 20,0%, причем его снижение встречалось в 5 раз чаще, чем увеличение. Изменение активности *CD8* обнаружено у 20,0% детей, у большинства с повышением их функциональной активности (71,4%). Индекс иммунорегуляции был нарушен у 22,9% дошкольников, преимущественно снижен. Уменьшение количества фагоцитирующих клеток выявлено у 35,3% и ФЧ снижено было у 18,8% детей.

Нарушения уровня *CD20* было у 27,8%, уровня *IgG* – у 45,7% ЧБД, а *IgA* в сыворотке крови – у 19,4% из всех в виде его снижения.

Таблица 2

**Профилактический эффект комплекса препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто (по данным диспансеризации детей через 3 месяца после окончания курса)**

Признак	Группы наблюдения				
	Циклоферон и Биовестин-лакто, (n=20)		Контрольная группа (n=20)		
	Эпизоды ОРЗ	абс	%	абс	%
Кратность случаев ОРЗ у одного ребенка	1	8	80,0	8	53,3
	2	1	10,0	6	40,0
	3	1	10,0	1	6,7
	4	-		-	
Не болели ОРИ		10	50,0*	1	5,0*
Количество детей, заболевших ОРИ		10	50,0*	15	75,0*
Количество детей с осложненным течением ОРИ		3	30,0*	10	50,0*
Число случаев ОРЗ на 1-го ребенка		0,65*		1,53*	
Индекс эффективности		1,76			
Показатель защищенности, %		43,78			

Примечание: \* – отличия достоверны при  $p < 0,05$

Исследование иммуноглобулинов в слюне не выявило отличий в содержании *IgG* у ЧБД и ЭБД ( $48,0 \pm 0,09$  и  $41,8 \pm 0,013$ ). Тогда как, *sIgA* в слюне у ЧБД с дисбиозом кишечника был достоверно ниже, чем у ЭБД ( $63,4 \pm 0,02$  и  $135,0 \pm 0,032$ , при  $p < 0,001$ ).

В копрофильtrate ЧБД с дисбиозом кишечника по сравнению с ЭБД отмечалось повышение уровней *IgG* ( $257,9 \pm 0,06$  и  $67,2 \pm 0,02$ , при  $p < 0,001$ ) и *sIgA* ( $31,0 \pm 0,007$  и  $20,1 \pm 0,008$ ).

Анализ клинических данных через 3 месяца после окончания профилактического курса лечения комплексом препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто показал достоверное снижение ОРИ среди наблюдаемых детей (табл. 2).

Хотя в группе контроля мы наблюдали снижение заболеваемости в 2 раза по сравнению с исходным уровнем, что мы связываем с тем, что за период наблюдения дети стали на 1 год старше (5-6 лет) и иммунная система стала более зрелой, однако, в группе ЧБД, получивших препараты Циклоферон и Биовестин-лакто, относительно детей контрольной группы заболеваемость снизилась в 2 раза. Индекс эффективности составил 1,76, а показатель защищенности – 43,78%. На фоне приема препарата перенесли

ОРИ 5 человек (16,7%), во время которых все дети принимали препарат Циклоферон по лечебной схеме. Заболевание протекало у 4 человек в легкой форме и лишь у одного ребенка в среднетяжелой форме с развитием осложнения (бронхит), однако заболевание не приняло затяжного характера.

В течение первого месяца после окончания курса лечения заболело 15% детей, они перенесли заболевание в легкой форме со слабо выраженными симптомами интоксикации и без развития осложнений. В течение 2-го месяца – 20% детей, осложнения развились у половины. В контрольной группе заболели в течение 1-го месяца 30% и 2-го – 40%, заболевания протекали преимущественно в среднетяжелой форме, а осложнения развились в 83,3% и 75,0% случаев соответственно. В общей сложности за период эпидемиологического подъема заболеваемости ОРИ переболело 50% детей из группы ЧБД, получавших препараты Циклоферон и Биовестин-лакто и у трети из них сопровождалось развитием осложнений. Повторные респираторные инфекции за время наблюдения перенесли лишь 2 человека, в контрольной группе – 7.

При этом доля детей, ни разу не болевших ОРИ в течение 3 месяцев среди детей, получавших препараты, возрастает с 0 до 50% и она в 2 раза выше, чем среди детей контрольной группы. Частота наиболее характерных осложнений ОРИ снижается более чем в 1,5 раза.

При повторном исследовании микрорейзажа кала количество высевов кишечной палочки с пониженным содержанием снизилось в два раза (с 35,3 до 17,1%). Уменьшился процент выявления эшерихий с нарушенной ферментативной активностью (с 47,1 до 2,9%). У всех детей произошло повышение уровня бифидобактерий и лактобактерий до нормы, условно-патогенные микроорганизмы в динамике определялись лишь в 11,4% случаев (*Staph. aureus* – 25,0%, грибы рода *Candida* – 75,0%).

Комплекс препаратов оказал благоприятное воздействие на клеточное и гуморальное звенья иммунитета, способствуя ликвидации возникшего дисбаланса. На его фоне достоверно снизился уровень CD8, вследствие чего нормализовался иммунорегуляторный индекс. Фагоцитарное число и фагоцитарный показатель оставались на прежнем уровне.

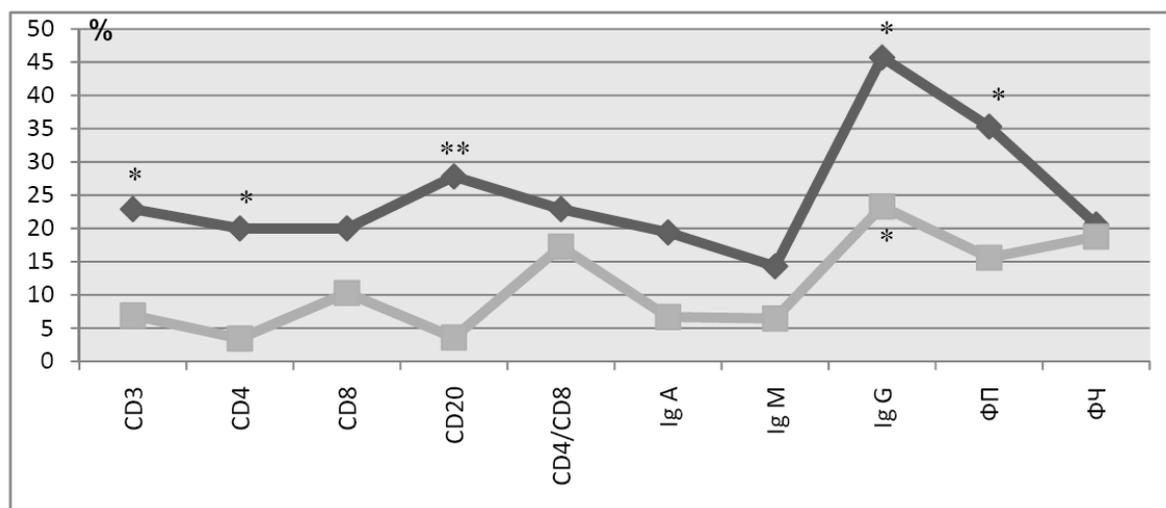


Рис. 1. Частота иммунных нарушений до и после назначения Циклоферон и Биовестин-лакто

Примечание: \* – достоверность отличий от исходного уровня при  $p < 0,05$ ;  
 \*\* – достоверность отличий от исходного уровня при  $p < 0,01$ .

Согласно данным частотного анализа достоверно уменьшилось количество нарушений CD3 (у 22,9% детей до лечения и у 6,9% после) и CD4 (27,8% и 3,6%). Частота отклонений CD20 снизилась в 7,7 раз. Более чем в 2 раза снизился удельный вес детей с нарушенным фагоцитарным показателем. Содержание IgG нормализовалось у 43,8% детей. Количество детей со сниженным содержанием IgA в сыворотке крови уменьшилось в 3 раза (19,4% и 6,7%), кроме того, отклонение от нормативного уровня снизилось с 47,6% до 32,2%. В общей сложности, согласно данным частотного анамнеза, количество нарушений значимых степеней по клеточному и гуморальному звеньям иммунитета у ЧБД с дисбиозом кишечника после приёма препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто уменьшилось в 1,5-2 раза (рис.1).

Формула мишеней действия препаратов имела вид  $CD8_i^- CD4/CD8_i^+ IgA_i^-$ . Формула расстройств иммунной системы у ЧБД с дисбиозом кишечника до начала терапии имела вид:  $CD3/CD4_i^- ФЧ_i^- IgA_2^-$ . Сопоставление данных формул показало совпадение по 2 основным параметрам.

После проведенного лечения содержание *IgG* в слюне достоверно увеличилось (в 3,1 раза). Содержание *sIgA* повысилось до уровня ЭБД. В копрофильtrate также отмечалась нормализация уровней *IgG* и *sIgA*.

**Выводы:**

1. Циклоферон в комплекс с Биовестин-лакто стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, нормализует субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток (*CD8*), иммунорегуляторный индекс и повышает уровень сывороточного иммуноглобулина *A*. Влияет на состояние местного иммунитета, повышая защитные свойства слизистых оболочек. Восстанавливает нарушенный микробиоценоз толстого кишечника.

2. Комплекс препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто обладает выраженной профилактической активностью, которая проявляется снижением частоты ОРВИ в 2 раза, осложнений в 1,5 раза, а также тяжести течения заболевания.

3. Назначение Циклоферона в комплексе с Биовестин-лакто доказывает целесообразность его использования детьми дошкольного возраста, как средство неспецифической профилактики ОРВИ и открывает новые перспективы иммунореабилитации детского населения.

**Литература**

1. Воронцова З.А., Кособуцкая С.А., Кокорева С.П. Топографоэкологическая оценка в диагностике микробиоценоза толстой кишки у детей, проживающих в крупном промышленном городе // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т.19, №2. С. 297–299.

2. Воронцова З.А., Кособуцкая С.А. Профилактические эффекты «Анаферон детский» при острых респираторных заболеваниях // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т.20, №2. С. 261–265.

3. Кокорева С.П., Куприна Н.П., Семенченко Л.В., Шишлова С.А., Рагозина В.Н. Циклоферон как средство иммунореабилитации часто болеющих детей // Врач. 2007. №6. С. 46–52.

4. Шишлова С.А. Микроэкологические нарушения кишечника и состояние иммунитета у детей, реконвалесцентов острых респираторных инфекций, пути их коррекции: автореф. дис. к.м.н. М., 2006. 24 с.

**References**

1. Vorontsova ZA, Kosobutskaya SA, Kokoreva SP. Topografoekologicheskaya otsenka v diagnostike mikrobiotsenoza tolstoy kishki u detey, prozhivayushchikh v krupnom promyshlennom gorode [Topografoekologicheskaya assessment in the diagnosis of colon microbiocenosis in children living in a large industrial city]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):297-9. Russian.

2. Vorontsova ZA, Kosobutskaya SA. Profilakticheskie effekty «Anaferon detskiy» pri ostrykh respiratornykh zabolovaniyakh [Preventive effects "Anaferon children" acute respiratory diseases]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(2):261-5. Russian.

3. Kokoreva SP, Kuprina NP, Semenchenko LV, Shishlova SA, Ragozina VN. Tsikloferon kak sredstvo immunoreabilitatsii chasto boleyushchikh detey [TSikloferon as a means immunorehabilitation sickly children]. Vrach. 2007;6:46-52. Russian.

4. Shishlova SA. Mikroekologicheskie narusheniya kishechnika i sostoyanie immuniteta u detey, rekonvalestentov ostrykh respiratornykh infektsiy, puti ikh korrektsii [Microecological bowel disorders and immune status in children, convalescents of acute respiratory infections, the ways of their correction] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2006. Russian.

**Библиографическая ссылка:**

Кособуцкая С.А., Золотарёва С.Н. Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций у детей // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 2-16. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-16.pdf> (дата обращения: 07.09.2016). DOI: 10.12737/21408.