

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное
учреждение высшего образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская
академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ №3

Касохов Т.Б.

**СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ИММУННОЙ
СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ. ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ.
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКУЮ РЕАКТИВНОСТЬ
ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА.**

ЧАСТЬ II.

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

для

клинических ординаторов, слушателей ФПДО

Владикавказ, 2020г.

Составители:

Зав. кафедрой, д.м.н., профессор **Касохов Т.Б.**

Рецензенты:

С.М. Безроднова – д.м.н., профессор, зав.
кафедрой педиатрии ФПДО ФГБОУ ВО СтГМУ
Минздрава России

Э.В. Дудникова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой
детских болезней №1 ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России

5. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

5.1. Гигиенический режим и антимикробная терапия при иммунной недостаточности

5.1.1. Гигиенический режим

Строгий гигиенический режим крайне важен при лечении первичных иммунодефицитов и тяжелой вторичной иммунной недостаточности, в особенности, в тех случаях, когда необходима трансплантация органов, костного мозга, клеток иммунной системы, а также при других сложных хирургических вмешательствах у больных детей.

Это требует строгой изоляции больных, особого режима вскармливания и питания и создания надлежащего психологического климата. Оптимально эти проблемы могут решаться в специализированных центрах или отделениях, но их пока крайне мало в России, и к тому же имеется значительный дефицит кадров - специалистов в области клинической иммунологии детского возраста.

Наилучшая защита больного ребенка от контактов с инфекционными агентами внешней среды, больными и здоровыми носителями патогенной и условно-патогенной микробной флорой достигается в условиях гнотобиологической изоляции - помещением больного в

стерильный бокс с обеспечением стерильным питанием и водой, очисткой воздуха через плотные фильтры. Такая изоляция обязательна после проведения трансплантации органов, костного мозга, гемопоэтических клеток, при интенсивной терапии. Она эффективна и после любых хирургических вмешательств у больных с иммунной недостаточностью, как это показано в клинике академика РАМН Ю.Ф. Исакова. Гнотобиологическая изоляция больных обязательна и при проведении генной терапии.

Некоторые авторы считают гнотобиологическую изоляцию больных с первичной иммунной недостаточностью пожизненной мерой, хотя осуществить ее на протяжении продолжительного времени совершенно нереально. Кроме того, при полной изоляции от микроорганизмов будет нарушено заселение бактериями пищеварительного тракта, а также кожи нормальной сапрофитной флорой, без которой человек существовать не может. Длительное пребывание в условиях гнотобиологической изоляции лишает ребенка нормальных условий жизни, при этом неизбежно будет развиваться госпитализм - задержка роста и развития больного. В связи с этим метод гнотобиологической изоляции - это временная мера, и при улучшении общего состояния и показателей иммунной системы она должна быть

прекращена.

Однако, как в условиях стационара, так и особенно - в домашних условиях (если состояние больного позволяет выписать его в домашние условия) жесткий санитарно-гигиенический режим остается важнейшим элементом профилактики и лечения.

Следует иметь в виду, что медицинский персонал, а также ближайшие родственники больного могут быть бессимптомными носителями условно-патогенной флоры или патогенов (например, цитомегаловирус, респираторный синцитиальный вирус), безразличных для взрослых, но опасных для детей с иммунной недостаточностью.

В связи с этим, все, кто имеет контакты с больным ребенком, должны регулярно подвергаться микробиологическому и вирусологическому обследованию. Родители и ближайшие родственники должны регулярно наблюдаться врачами, и требуют обследования и проведения санации имеющихся очагов хронической инфекции в носоглотке или где-либо, если они выявлены при медицинском наблюдении.

К сожалению, на практике это не осуществляется, и дети с хроническими заболеваниями на основе иммунной недостаточности наблюдаются врачами изолированно, вне

связи с состоянием здоровья членов семьи.

5.1.2. Антимикробная терапия

Клинические проявления иммунной недостаточности у детей связаны. прежде всего, с инфекционными процессами, которые варьируют по тяжести от фатальных септических процессов, серьезных затяжных, рецидивирующих и хронических микробно-воспалительных заболеваний органов дыхания, пищеварения, мочевой системы и кожи до персистирующих локальных воспалительных очагов в носоглотке, придаточных пазухах носа, дисбактериоза носоглотки или кишечника. Именно поэтому первостепенное значение при лечении заболеваний, обусловленных иммунной недостаточностью придается противомикробной терапии - назначению антибиотиков и химиопрепаратов.

Антибиотики и антибактериальные (антигрибковые, антипаразитарные) химиопрепараты, несомненно, показаны в активной фазе микробно-воспалительного процесса, при лечении первичных и вторичных иммунодефицитов, септических состояний, рецидивах хронических микробно-воспалительных заболеваний. Стартовая антимикробная терапия должна проводиться с учетом предполагаемых возбудителей, степени тяжести

состояния больного ребенка. При получении данных микробиологического, вирусологического и иммунологического исследования вносятся соответствующие коррективы.

Иммунная недостаточность (в особенности - гуморального звена иммунитета, недостаточности системы комплемента и фагоцитоза) сопряжена с условно-патогенной гноеродной инфекцией (*Staph.aureus*, *Str.pyogenes*) инкапсулированными микроорганизмами (*Str.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), другой грамположительной и грамотрицательной кокковой флорой. Микробно-воспалительные процессы могут быть обусловлены так называемыми оппортунистическими инфекциями - микроорганизмами, не представляющими опасности для здоровых детей (*opportunus* лат. - удобный, переносимый). Это сапрофитные штаммы стрептококков, кишечной палочки, протей, моракселла, нейссерии, фузобактерии и многие другие

Эта микробная флора в значительной мере чувствительна к антибиотикам пенициллинового ряда (**бензилпенициллину, ампициллину, амоксициллина клавунату**), которые на первом этапе лечения должны вводиться парентерально. Если этиология заболеваний неясна, могут быть назначены карбапенемы - **имипенем и**

мерепенем.

Т-клеточная и комбинированная недостаточность характеризуется особой подверженностью заболеваниям, которые вызываются больных оппортунистическими микробными возбудителями, а также грибами, паразитами (пневмоцисты, токсоплазма) и вирусами (цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, Эпштейн-Барр, аденовирусы, респираторные вирусы и др.).

Антибактериальная терапия в этих случаях дополняется применением противопаразитарных препаратов (**ко-тримоксазол** при пневмоцистной пневмонии, **пириметамин** при токсоплазмозе), противогрибковыми средствами (**флуконазол, кетоконазол**) и противовирусными препаратами (**ацикловир, ганцикловир, фоскарнет, арбидол, интерфероны, гипериммунные препараты гамма-глобулина** и др.). В настоящее время для лечения герпес-вирусной инфекции все шире используются противовирусные препараты с валиновой кислотой: **валцикловир, валганцикловир** и др., которая повышает биодоступность этих химиопрепаратов.

Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что микробно-воспалительные заболевания при иммунной недостаточности у детей

требуют сочетанной антимикробной и иммуностропной терапии. Монотерапия - лечение только антибиотиками может оказаться просто неэффективной. Более того, при вторичной иммунной недостаточности проведение иммуностропной терапии часто бывает более действенной мерой, чем антимикробное лечение.

5.2. Современные технологии реконституции иммунной системы при первичных иммунодефицитах

Под реконституцией подразумевается восстановление или создание нормального пула иммунокомпетентных клеток у больных первичными (наследственными) формами иммунодефицитов путем пересадки генов или трансплантации органов или гомологичных клеток иммунной системы.

5.2.1. Пересадка генов - генная терапия

Генная терапия первичных форм иммунной недостаточности заключается во введении нормального гена в изолированные клетки больных *in vitro* и реинфузии этих клеток больному. Для этого требуется точная молекулярно-генетическая диагностика вида генной мутации у больного ребенка, наличие соответствующих фрагментов ДНК, несущих здоровый ген, и надежного способа его доставки в клетки больного.

В качестве клеток-мишеней для пересадки гена используются гепатоциты, полученные путем оперативного вмешательства или пункционной биопсии, фибробласты, клетки костного мозга и лейкоциты (лимфоциты) периферической крови. Оптимальным считается введение нормальных генов в изолированные стволовые гемопоэтические клетки костного мозга больных.

Нормальные гены вводятся в клетки с помощью векторов - или проводников, которыми могут служить непатогенные ретровирусы или аденовирусы. Они позволяют встраивать пересаживаемый ген в структуру ДНК клеток реципиента. В последние годы разработана технология введения нормальных генов путем лазерной микроинъекции и в липосомах. Совершенствование физико-химических методов доставки генов в клетки в будущем позволит отказаться от использования не совсем безопасных вирусных векторов.

В 1990 году в Национальном Институте здоровья США была успешно осуществлена пересадка гена аденозиндезаминазы девочке 4-х лет с первичным иммунным дефицитом, который был обусловлен отсутствием этого фермента в лимфоцитах. В последующие годы именно недостаточность

аденозиндезаминазы стала наиболее частым видом первичного иммунодефицита, при котором производились пересадки генов.

Методы генной терапии применены также для лечения хронической гранулематозной болезни (введение гена цитохрома-р558 в лейкоциты), синдрома "лысых" лимфоцитов (пересадка гена регуляторного фактора синтеза молекул HLA), синдрома LAD (пересадка генов молекул адгезии).

Хотя у многих больных после проведения генной терапии было достигнуто улучшение клинико-иммунологических показателей, сроки катамнестического наблюдения за ними пока недостаточны для того, чтобы делать окончательные заключения об эффективности этой технологии. Существует ряд ограничений для проведения генной терапии:

1. Как уже отмечено выше, для этого вида лечения требуется очень точная молекулярно-генетическая диагностика природы первичного иммунодефицита - идентификации генной мутации, а также наличия в библиотеке генов фрагмента ДНК несущего нормальный ген;

2. Применение этого метода обосновано только при таких заболеваниях, которые при всех других видах

иммунотерапии заканчиваются фатальным исходом (например, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность);

3. Пересадка генов может осуществляться только в крупных специализированных центрах, она представляет собою очень дорогостоящий метод лечения и говорить о возможности его широкого практического использования пока еще очень рано.

5.2.1. Трансплантация органов, тканей и клеток

Пересадка эмбриональной вилочковой железы и печени плода, сохраняющей способность к гемопоэзу, на определенном этапе считалась единственной практически возможной альтернативой генной терапии. Она позволяет воссоздать клоны иммунокомпетентных клеток, в геноме которых имеются нормальные гены, благодаря чему компенсируются последствия генных мутаций в собственных клетках детей при первичных иммунодефицитах.

Пересадка эмбриональных и фетальных тканей как будто не влечет за собой серьезных реакций отторжения трансплантата, а при Т-клеточной недостаточности они и так слабо выражены. Таким образом, при данной технологии не требуется проводить трудоемкую диагностику тканевой совместимости по антигенам HLA,

хотя реакции "трансплантат против хозяина" все-таки возможны.

Сообщалось об успешных пересадках эмбриональной вилочковой железы при синдромах Ди Джорджи и Незелофа, а печени плода - при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности. В России первая пересадка эмбриональной вилочковой железы (комплекса тимус-грудина) при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности была осуществлена в 70-х годах под руководством акад. Ю.М.Лопухина.

Опыт показал, что даже при пересадке фетальных органов и тканей необходимо определять антигены главного комплекса тканевой совместимости у донора и реципиента, Кроме того, возникли проблемы этического характера, связанные с получением материала для трансплантации у плодов. Интерес к данной технологии несколько снизился.

Трансплантация костного мозга открыла новые перспективы лечения иммунной недостаточности у детей, но она не сразу дала обнадеживающие результаты. Впервые она была выполнена в 1957 году E.D. Thomas при лечении детей, получивших высокие дозы рентгеновского облучения, но безуспешно. Дальнейшие попытки пересаживать костный мозг были на некоторое время

приостановлены. Потребовалось, по крайней мере, десятилетие для создания диагностической панели антигенов тканевой совместимости HLA, чтобы правильно осуществлять подбор доноров костного мозга для больных детей и вновь приступить к трансплантации костного мозга.

Идеальными донорами по сходству иммунофенотипов HLA тканей могут быть идентичные по антигенам HLA близнецы, но такие ситуации, когда может быть использован костный мозг близнеца для пересадки больному с первичным иммунодефицитом, крайне редки.

Трансплантация костного мозга при лечении иммунной недостаточности стала применяться шире после того, как выяснилось, что антигены HLA донорского костного мозга могут не полностью соответствовать иммунофенотипу HLA реципиента. Он может быть идентичен только по гаплотипу HLA одного из родителей или сибса, или неродственного донора. Хотя риск реакции отторжения трансплантата при этом возрастает, его можно понизить путем назначения после операции иммуносупрессоров, подавляющих активность Т-лимфоцитов.

Риск отторжения трансплантата значительно снижается, если производится пересадка стволовых

гемопозитических клеток костного мозга. Здесь можно отметить, что стволовые (мезенхимные) полипотентные клетки впервые описал отечественный ученый А.А. Максимов в начале прошлого столетия. Спустя 60 с лишним лет трансплантации стволовых клеток костного мозга выполнили Ж. Матэ и Е.Томас, и это достижение отмечено Нобелевской премией.

Новые и можно сказать - неограниченные возможности в смысле доступности исходного материала открывает пересадка стволовых клеток, выделенных из пуповинной крови. Эта технология разработана в НИИ детской гематологии МЗ РФ под руководством проф. А.Г. Румянцева, по инициативе которого в Москве создается банк стволовых клеток, маркированных по антигенам HLA. Это позволит уже в ближайшем будущем выполнять запросы детских лечебных учреждений, родильных домов, перинатальных центров на препараты стволовых клеток для лечебных целей.

По данным чл-корр. РАМН А.Г. Румянцева, выживаемость больных с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью после трансплантации гемопозитических стволовых клеток составила 93 %, но она была ниже при других видах первичного иммунодефицита (синдромах Вискотта-Олдрича, "лысых" лимфоцитов,

LAD, гипер-IgM). На данном этапе этот результат следует считать значительным научно-практическим достижением.

Пересадка гемопоэтических стволовых клеток показана не только для лечения первичных иммунодефицитных состояний, но также больным апластической анемией, лейкозами, опухолевыми процессами.

Пока остается открытым вопрос о риске онкогенной трансформации пересаженных гемопоэтических стволовых клеток в отдаленном катамнезе больных.

Детально научные обоснования, технология и результаты эффективности пересадки гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитных заболеваниях на основании собственного опыта изложены в руководстве для врачей А.Г. Румянцева и А.А. Масчана "Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей" (2003).

В ближайшей перспективе гемопоэтические стволовые клетки будут использованы для трансплантации генов и генной терапии многих наследственных болезней человека и, прежде всего, первичных иммунодефицитных болезней.

5.3. Терапевтическая иммунокоррекция

Все методы терапевтического воздействия на

иммунную систему получили не совсем правильное название иммуномодуляции. Modulatio (лат.) означает преобразование, но на самом деле большинство лекарственных препаратов не преобразует, но либо усиливает, либо угнетает функции иммунной системы. В настоящее время известно около 1000 иммуотропных препаратов и предложены их классификации (Сепиашвили Р.И., 2001; Воробьев А.А., 2002; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2004).

В принципе все они подразделяются на иммуностимуляторы (иммуноадьюванты) и иммунодепрессанты. Повидимому, иммуномодуляция может быть достигнута комбинацией разнонаправленно действующих препаратов (например, введением с лечебной целью микробных антигенов в сочетании с иммуностимулятором направленного действия), но такая технология еще не разработана.

Лечение иммунной недостаточности включает следующие виды воздействия: заместительная терапия, активная терапия, адоптивная терапия и иммунореабилитация.

5.3.1. Заместительная иммунотерапия

Создание препаратов иммуноглобулинов для

внутривенного введения значительно расширило возможности проведения заместительной иммунотерапии иммунодефицитов с выраженной недостаточностью гуморального звена иммунной системы. Благодаря методам ферментативной обработки и физико-химической очистки эти препараты не дают побочных реакций при внутривенном введении. Они показаны при лечении Х-сцепленной и других форм агамма- и гипогаммаглобулинемии, тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, при транзиторной и других видах гипогаммаглобулинемий.

В настоящее время выпускается несколько видов гамма-глобулинов для внутривенного введения - иммуноглобулин человеческий нормальный, гипериммунные иммуноглобулины - антистафилококковый, антицитомегаловирусный, гипериммунный иммуноглобулин для лечения гепатита В и другие препараты. Важнейшие из них представлены в приложении 4.

Нормальные иммуноглобулины для внутривенного введения выпускаются в ампулах в виде 5% или 6% раствора, а также в лиофилизированном (сухом) виде, специфические иммуноглобулины - в более концентрированном виде или маркируются по титру

антител.

При лечении иммунной недостаточности иммуноглобулины вводятся в дозе 400-500 мг/кг внутривенно капельно (8 - 10 мл/кг 5% раствора или в соответствии с инструкцией).

Иммуноглобулины для внутривенного введения могут быть введены и подкожно, но этот путь менее эффективен и для детей болезненен. Внутривенные вливания иммуноглобулинов повторяют каждые 3-4 недели, так, чтобы поддерживать уровень IgG в сыворотке крови не менее 500 мг/100мл. При возникновении реакций на введение (озноб, лихорадка) перед последующими введениями назначают антигистаминные препараты (супрастин, тавегил) парентерально.

Кроме лечения первичных и тяжелых форм вторичных иммунодефицитов препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения применяются в комплексной терапии аутоиммунных болезней: геморрагического васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунных коагулопатий, болезни Кавасаки, синдрома Гийен-Барре, нефротического синдрома.

У детей с дефицитом IgA в ответ на внутривенное введение иммуноглобулинов могут развиваться более

серьезные аллергические или анафилактикоидные реакции, обусловленные образованием IgE или IgG-антител против IgA. Поэтому перед назначением иммуноглобулинов внутривенно у детей должен быть исключен дефицит IgA.

Не показаны они больным аутоиммунным гломерулонефритом, а также при иммунной недостаточности при сахарном диабете.

Созданы новые препараты иммуноглобулинов с двумя активными центрами и так называемые абзимы (antibody enzyme) - иммуноглобулины со свойствами ферментов. Они способны расщеплять комплексы антиген-антитело - иммунные комплексы и поэтому названы протеоабзимами. Кроме того, получены ДНК-абзимы, расщепляющие комплексы антител и ДНК.

Широкие возможности открывает лечебное применение моноклональных антител. Антилимфоцитарные (антитимические) моноклональные антитела используются в трансплантологии и применены, в частности, для лечения аутоиммунной тромбоцитопении.

Внутривенное введение плазмы крови также представляет собою известный метод заместительной иммунотерапии. В условиях отделений интенсивной терапии и реанимации новорожденных введение свежзамороженной плазмы крови является наиболее

распространенным методом коррекции иммунной недостаточности (Володин Н.Н., 2000). В литературе указывалось, что некоторые препараты иммуноглобулинов содержат в низких титрах антитела против золотистого стафилококка, поэтому при стафилококковой инфекции предпочтение может быть отдано антистафилококковой плазме.

Переливания цельной крови или эритромаcсы применялись для лечения первичной иммунной недостаточности, обусловленной дефицитом аденозиндезаминазы, т.к. этот фермент имеется в эритроцитах и лейкоцитах доноров.

С целью заместительного лечения использовались очищенные препараты аденозиндезаминазы, конъюгированной с полимерами (полиэтиленгликолем). Аналогичные ферментные препараты испытывались при лечении недостаточности пурипнуклеотидфосфо-рилазы. Введение лейкомаcсы обосновано, как метод заместительной терапии, при первичной недостаточности клеточного звена иммунной системы.

5.3.2. Активная иммунотерапия

Активная иммунотерапия предусматривает активное воздействие на иммунную систему вакцинами, вакциноподобными препаратами и фармпрепаратами -

иммуностимуляторами.

5.3.2.1. Биологические вакциноподобные препараты

Особый вид иммунотерапии заключается в стимуляции иммунной системы липополисахаридами и гликопротеинами микробного происхождения в составе бактериальных лизатов. **ИРС-19** относится к числу новых препаратов этого типа и представляющий собою препарат, включающую лизаты 8 возбудителей заболеваний дыхательных путей, в частности лизаты стрептококков (*Str. pneumonia*, *Str. pyogenes*), гемофильной палочки инфлюэнцы, моракселлы и др. и их серовариантов - всего 19 видов микроорганизмов. Препарат применяется интраназально в каплях или в аэрозоле.

Под влиянием ИРС-19 повышается уровень IgA и лизоцима в секретах слизистых, число циркулирующих в крови лимфоцитов-хелперов CD4, однако, изменения других показателей состояния иммунной системы менее выражены (А.В. Караулов и соавт., 2000). Таким образом, эффект ИРС-19 реализуется преимущественно в системе местной защиты слизистых оболочек. Препарат вводится интраназально. Как показали клинические исследования, ИРС-19 снижает частоту острой заболеваемости детей респираторными инфекциями и синуситами в 2 - 3 раза

(Н.А. Коровина, 2000). По данным Т.И. Гаращенко и соавт. (2002), под влиянием лечебного применения ИРС-19, число заболеваний ЛОР-органов и их продолжительность у часто болеющих детей снизились в 4 раза, уменьшилась тяжесть этих заболеваний, что позволило значительно сократить показания для антибиотикотерапии.

Рибомунил в таблетках относится к бактериальным препаратам, стимулирующим функции иммунокомпетентных клеток. Это комплексный препарат, содержащий рибосомальные фракции клебсиеллы, *Str. pneumonia*, *Str. pyogenes*, гемофильной палочки, а также протеогликаны клеточной стенки клебсиелл. Назначается в таблетках.

Рибомунил активирует фагоциты, повышает неспецифическую резистентность путем синтеза защитных протеогликанов в слизистых, стимулирует продукцию секреторного IgA, интерлейкина 1, альфа-интерферона.

Положительные результаты дает применение рибомунилла при лечении часто болеющих детей (повторные респираторно-вирусные инфекции). Однако, по наблюдениям некоторых авторов, дети с хроническими заболеваниями носоглотки, леченные рибомунилом, продолжали также часто болеть, как и до лечения, хотя отмечено более легкое течение ОРВИ.

Бронхо-мунал в капсулах - лиофилизированный лизат бактерий, чаще всего вызывающих инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей - *Str. pneumoniae*, *Str. viridans*, *Str. pyogenes*, *Staph. aureus*, *Branchamella catarrhalis*, *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella*. Повышает число и активность Т-лимфоцитов, уровень специфических антител в легочной ткани и слизистых дыхательных путей.

Специально для детей выпускается Бронхо-мунал II в капсулах. По данным многоцентрового исследования, профилактическое применение бронхо-мунала у часто болеющих детей уменьшило число обострений хронических воспалительных процессов в носоглотке и бронхах в 4,8 раза, а необходимость в назначении антибиотиков при обострениях снизилась в 12 раз. В процессе лечения бронхо-муналом повысилось число Т-лимфоцитов в крови, в том числе клеток, несущих маркеры активации HLA-DR, увеличилось число естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. Повысилась также продукция лимфоцитами интерлейкинов 2, 6, 8, увеличилась концентрация секреторных IgA в слюне (Гаращенко Т.И. и соавт., 2002).

Это позволяет сделать заключение о том что, бронхо-мунал, также как и ИРС-19 стимулирует систему местной

иммунной защиты слизистых, но в отличие от него оказывает выраженное влияние и на состояние системного иммунитета.

Смесь лизатов различных микроорганизмов входит в состав вакциноподобного препарата **имудон** (Франция). Он включает антигены пиогенного стрептококка, золотистого стафилококка, клебсиеллы, грибов кандиды и лактобактерий. Препарат стимулирует продукцию антител и фагоцитарную активность макрофагов. Сообщалось о его высокой клинической эффективности при лечении рецидивирующих острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей.

Ликопид - полусинтетический мурамил-дипептид гликопептид-компонент стенки условно-патогенных и других бактерий. Стимулирует процессы фагоцитоза, повышает синтез интерлейкина 1, гамма-интерферона, фактора некроза опухолей, антител.

Показан для лечения хронических вяло текущих и рецидивирующих микробно-воспалительных заболеваний разной локализации, но главным образом кожи и органов дыхания. Применяется также для профилактики частых ОРВИ. Назначается в таблетках.

Хотя клиническую эффективность вакциноподобных бактериальных лизатов можно считать установленной, все

же остается без ответа ряд вопросов. Прежде всего - это устойчивость достигнутого эффекта. Действительно, за определенный, но ограниченный период времени у больных детей сокращается и число рецидивов, и их продолжительность, и тяжесть. Но это не означает, что данные препараты излечивают хроническую патологию ЛОР-органов, бронхов, кожи. Не совсем ясно, достигается ли улучшение в состоянии здоровья детей в результате неспецифической стимуляции местной и общей иммунной защиты, или вследствие сочетанного воздействия неспецифических стимулов и специфических микробных антигенов.

Применение бактериальных вакциноподобных препаратов для стимуляции иммунных реакций при иммунодефицитах не всегда достаточно обосновано, особенно у детей раннего возраста. Такие препараты могут применяться лишь при наличии резервных возможностей системы общего и местного иммунитета у детей, но это не всегда учитывается.

Ответить на эти вопросы могли бы комплексные научные исследования микробной флоры слизистых в сопоставлении с динамикой уровня специфических антител и антителозависимой клеточной цитотоксичности у детей при продолжительном наблюдении за состоянием их

здоровья. Но таких исследований пока не проведено.

5.3.2.2. Фармакологическая иммуностимуляция

Химические фармпрепараты - иммуностимуляторы:

Полиоксидоний - синтетический полимер производных пиперазина. Изучение его свойств, проводившееся под руководством акад. Р.В.Петрова, показало, что он обладает иммуностимулирующими и антиоксидантными свойствами. Вводится внутримышечно, капельно внутривенно или в свечах. Действие препарата направлено на повышение естественной резистентности, активацию функций моноцитов/макрофагов, естественных киллеров. Полиоксидоний активно воздействует на все звенья фагоцитоза, включая генерацию активных форм кислорода. Он активирует синтез цитокинов клетками моноцитарно-макрофагальной системы - интерлейкина 1, фактора некроза опухолей-альфа (Б.В. Пинегин, 2001), увеличивает в крови число лимфоцитов CD25 (клеток с рецепторами к интерлейкину 2) и усиливает цитотоксичность естественных киллеров и косвенно - реакции гуморального иммунитета, снижает число лимфоцитов, несущих маркер апоптоза CD95, сокращает продолжительность острых инфекционных заболеваний (В.В. Иванова и соавт., 2003).

Полиоксидоний рекомендуется для лечения иммунной недостаточности при острых инфекционных, хронических микробно-воспалительных и аллергических заболеваниях (А.И. Караулов, 2001).

В Институте Иммунологии МЗ РФ показана высокая эффективность полиоксидония при лечении первичной иммунной недостаточности.

Препарат выпускается в виде 2-х лекарственных форм: инъекционной в ампулах и в виде ректальных суппозиторий. Разрешен для клинического применения у детей. Однако в детском возрасте полиоксидоний апробирован пока недостаточно.

Новым направлением иммунофармакологии является создание конъюгированных препаратов, в которых иммуностимулятор (иммуноадьювант) связан с вирусным или микробным антигеном. Это позволяет значительно снизить антигенную нагрузку при вакцинации или иммунотерапии. По предложению акад. Р.В. Петрова был синтезирован конъюгат полиоксидония с тремя антигенами вируса гриппа. Препарат получил наименование **Гриппол** и при его клинических испытаниях показаны несомненные преимущества перед обычными вакцинами против гриппа.

Димефосфон - диметилвый эфир оксобутил-фосфоновой кислоты - препарат, созданный и

предложенный для медицинских целей учеными Института органической и физической химии РАН и Казанского медицинского Университета. Первоначально был предложен для борьбы с ацидозом. Иммуотропное действие димефосфона установлено проф. Д.В. Стефани в НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ и в исследованиях проф. А.Д. Царегородцева.

Димефосфон повышает число циркулирующих в крови Т-лимфоцитов, восстанавливает нормальное соотношение лимфоцитов CD4:CD8, что важно при лечении гипоиммунных и аутоиммунных заболеваний, хронических воспалительных процессов, при которых имеет место гипозергия клеточного звена иммунитета. Димефосфон способствует восстановлению нормального содержания иммуноглобулинов основных классов (Газизов Р.М. и соавт., 2003), снижает плазматический уровень IgE и подавляет реакцию дегрануляции базофилов, т.е. проявляет свойства как иммуномодулирующего, так и противоаллергического препарата (Святкина О.Б., 1992).

Под влиянием димефосфона увеличивается число сегменто-ядерных лейкоцитов в крови и их способность к "дыхательному взрыву", который характеризует завершенность фагоцитоза.

Выпускается димефосфон в виде 15% водного

раствора для применения внутрь и в виде аэрозолей. В настоящее время испытываются растворы димефосфона для парэнтерального введения.

Декарис (левамизол) - тиазоловый препарат, ранее широко применявшийся в детской практике как фармакологический иммунокорректор и даже с профилактическими целями. При применении левамизола должна соблюдаться осторожность из-за возможных парадоксальных и побочных реакций, развития нейтропении и агранулоцитоза.

В настоящее время левамизол, как иммунокорректор, вытесняется более безопасными препаратами.

Лейкогенные химические фармпрепараты

Данная группа препаратов используется для стимуляции лейкопоза и косвенно - в качестве иммунокорректоров.

Лейкоген - тиазоловый препарат, применяемый при лейкопении и агранулоцитозе, связанных с воздействием ионизирующего излучения и радиотерапией, а также с иммунодепрессивной терапией по показаниям (лечение злокачественных новообразований). В силу этого показания для назначения лейкогена детям довольно ограничены.

Пентоксил, метилурацил, нуклеинат натрия

хорошо известны педиатрам как препараты стимулирующие лейкопоз. Они рекомендуются также для активизации В-лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов. Препараты нуклеиновых кислот рекомендованы в качестве пищевой биодобавки детям с ослабленной иммунобиологической реактивностью.

Глутоксим – синтетический препарат, стимулирующий лейкопоз, лимфопоз и эритропоз в костном мозге. Активирует процессы транскрипции генетической информации и фосфорилирования белков, передающих внутриклеточные сигналы для экспрессии мембранных рецепторов и синтеза интерлейкинов 1, 4, 6, 8, фактора некроза опухолей, эритропоэтина.

Глутоксим усиливает действие интерлейкина 2, повышая экспрессию его рецепторов. Активирует процессы фагоцитоза. Вводится парэнтерально. Показан при лечении вторичной иммунной недостаточности у больных с хроническими заболеваниями легких, кожи, мочевой системы, при лечении туберкулеза, хирургических инфекций.

Разрешен для применения у детей старше 2-х лет, хотя дозировка препарата для детей нуждается в уточнении.

Химиопрепараты с противовирусными и

иммуотропными свойствами

Арбидол - сложное циклическое соединение, производное тиометилиндола. Предложен, как противовирусный препарат, но он обладает также иммуотропным эффектом. Активирует фагоцитоз, клеточные реакции иммунной системы, синтез интерферонов. Эффективность препарата при вирусных инфекциях у детей подтверждена в ряде исследований, но они пока малочисленны. Разрешен для применения в детском возрасте при респираторных инфекциях, гриппе, острой пневмонии, особенно при наличии у детей иммунной недостаточности.

Инозин-пранибнекс, изопринозин - синтетический дериват пуринов. Повышает общую иммунобиологическую реактивность, активирует фагоцитоз, пролиферацию лимфоцитов, секрецию цитокинов. Препарат усиливает функции лимфоцитов хелперов и естественных киллеров. Кроме того он блокирует репликацию вирусов, поэтому показан при вирусных инфекциях у больных иммунной недостаточностью.

Давая общую оценку химиопрепаратам - иммуностимуляторам, следует подчеркнуть следующие обстоятельства:

1. Эти препараты не обладают избирательностью

воздействия и активируют ряд иммунных процессов: от фагоцитоза до функций Т- или В-лимфоцитов;

2. Они активируют не только клетки иммунной системы, но также секрецию цитокинов клетками эпителия, эндотелия, гепатоцитами;

3. Метаболизм этих препаратов осуществляется при участии системы цитохром-р450 - оксидаз печени: что представляет собою дополнительную нагрузку на печень при их применении. Кроме того, при ослабленной активности печеночных цитохром-р450-оксидаз (полиморфные семейные вариации, патология гепатоцитов) процессы окисления химиопрепаратов могут быть ослабленными, что ведет к повышению их токсичности.

Особенно выражены все эти особенности действия у препаратов тиазолового ряда (левамизол и другие), что требует ограничения их использования в детском возрасте.

Из этого ряда химических фармакологических иммуностимуляторов для применения в детском возрасте могут рекомендоваться полиоксидоний, димефосфон, изопринозин, возможно, арбидол. Для окончательных заключений о клинической эффективности глутоксима при иммунной недостаточности необходимы дополнительные клинические исследования.

5.3.3. Адоптивная иммунотерапия

Адоптивная иммунотерапия (adoptio - лат.- усвоение, прием себе подобных - лечение препаратами, полученными из органов и клеток иммунной системы животных или человека.

5.3.3.1. Иммуностропные препараты костного мозга

Еще в 70-х прошлого столетия из костного мозга телят был получен **миелопид**, который, как выяснилось в дальнейшем, включает 6 низкомолекулярных миелопептидов, причем каждый из них обладает особым биологическим действием (Хаитов Р.М. и соавт., 1998).

Фракционирование и очистка этих пептидов позволила получить ряд лекарственных препаратов для парентерального введения:

Миелопид 1 - активирует пролиферацию Т-лимфоцитов и восстанавливает нормальный баланс их субпопуляций - иммунорегуляторный индекс CD4:CD8.

Миелопид 2 - подавляет пролиферацию злокачественных клеток.

Миелопид 3 или серамил - стимулятор фагоцитоза.

Миелопид 4 - усиливает дифференцировку гемопоэтических клеток костного мозга:

Миелопид 6 - активирует пролиферацию фагоцитирующих клеток.

В педиатрии эти препараты широко не используются, но они применяются в хирургических и специализированных клиниках.

5.3.3.2. Тимические пептидные гормоны и тимомиметики

Как известно, препараты этого ряда стимулируют Т-лимфоциты - созревание, пролиферацию и функции.

Из экстрактов вилочковой железы телят выделено целое семейство тимозинов, тимопозитинов и тимических факторов. Препаратами первого поколения этого ряда были **тактивин, тималин, тимоптин**. Наиболее часто применялись тималин, тактивин, главным образом, при лечении хирургических инфекций и вторичной иммунной недостаточности в основном у взрослых.

В настоящее время биологические тимические препараты вытесняются синтетическими пептидными аналогами тимических гормонов (Морозов В.Г. и соавт., 2001). Главными преимуществами таких препаратов перед биологическими служат их химическая чистота и действие в значительно более низких дозах.

При хронических микробно-воспалительных заболеваниях получил известное распространение **иммунофан** - пептид, состоящий из 16 аминокислотных остатков. Как установлено иммунофан обладает

многосторонним влиянием на иммунную систему. Он обуславливает:

- повышение секреции интерлейкина 2 и других интерлейкинов стимулированными лимфоцитами;

- прямое активирующее действие на Т-лимфоциты и через посредничество интерлейкинов - на В-лимфоциты.

- иммуномодулирующее воздействие на продукцию фактора некроза опухолей (повышение сниженной и снижение повышенной секреции);

- стимуляция синтеза иммуноглобулинов, кроме IgE; - повышение иммуногенности вакцин; Однако, иммунофан не был разрешен для широкого применения в детском возрасте в силу недостаточной изученности его влияний на детский организм.

Тимоген - препарат нового поколения - дипептид глутамил-триптофан - обладает перечисленными выше свойствами и стимулирует фагоцитоз, восстанавливает иммунорегуляторный индекс CD4:CD8 в крови. Препарат вводится внутримышечно и подкожно и разрешен для применения у детей всех возрастных групп для лечения первичных и вторичных форм иммунной недостаточности, в том числе ВИЧ-инфекции.

Вилон - также двухчленный синтетический дипептид - лизил-глутамин - активный тимомиметик для

внутримышечного введения. Пока он используется для лечения иммунной недостаточности у взрослых, но перспективен и для лечения детей.

Синтезированы и проходят клинические испытания другие пептидные тимомиметики (например, **эпиталон**).

На данном этапе для лечения иммунной недостаточности у детей может рекомендоваться тимоген.

5.3.3.4. Интерфероны и индукторы интерфероногенеза

Интерфероны - группа биологически активных пептидов с антивирусными и определенными иммуотропными свойствами. При вирусных инфекциях участвуют в развитии острой фазы воспалительной реакции. Их противовирусное действие связывают с блокированием репликации нуклеиновых кислот вирусного генома (подавление размножения вирусов). Значительный вклад в исследование интерфероногенеза у детей внесли труды проф. В.В. Малиновской.

Интерферон альфа продуцируется всеми лейкоцитами, интерферон-бета - фибробластами, интерферон-гамма - активированными Т-лимфоцитами - хелперами (CD4-Th1).

В клинической практике применяются человеческие лейкоцитарные интерфероны альфа (**лейкинферон**) и

плацентарный интерферон или **плаферон**.

Препараты лейкоцитарного человеческого альфа интерферона в настоящее время постепенно вытесняются рекомбинантными интерферонами (**Реаферон или Виферон, Интрон А, Роферон**). Эти препараты обладают выраженным противовирусным действием, не уступающим по эффективности натуральным интерферонам, и отличаются высокой чистотой. Поэтому генно-инженерные препараты интерферонов альфа уже нашли широкое применение для профилактики и лечения вирусных инфекций у детей с различными видами иммунной недостаточности.

Заслуживает внимания новый препарат, представляющий собою конъюгат интерферона-альфа и полиэтиленгликоля (ПЭГ). Препарат получил название **пэгинтерферона** и отличается значительно более продолжительным действием.

Известно иммуностропное воздействие интерферонов. Интерферон-альфа повышает активность естественных киллеров, стимулирует образование ряда провоспалительных интерлейкинов. Интерферон-гамма активизирует макрофаги и повышает их способность продуцировать активные формы кислорода. Интерферон гамма усиливает также активность клеток-киллеров,

пролиферацию лимфоцитов-хелперов CD4 и соответственно увеличивает иммунорегуляторный индекс - соотношение CD4:CD8 клеток в крови. Рекомбинантный гамма-интерферон повышает экспрессию мембранных рецепторов для иммуноглобулина G, активируя таким путем реакции гуморального иммунитета, усиливая фагоцитоз и адгезию фагоцитов в очагах воспаления.

Препараты интерферонов были с определенным успехом применены при лечении хронической гранулематозной болезни и синдрома гипер IgE.

Интерфероны показаны с лечебными и профилактическими целями при острых вирусных инфекциях - в особенности - ОРВИ, а также, кишечных инфекциях, нейроинфекциях, при острых и хронических гепатитах. Кроме того, их действие распространяется и на внутриклеточные паразиты - токсоплазмы, хламидии, риккетсии.

Индукторы интерфероногенеза

Неовир (Фармавит, Россия) - индуктор интерферона с выраженным противовирусным действием, как в отношении ДНК-вирусов, так и РНК-вирусов. Активирует Т-лимфоциты, естественные киллеры, стволовые клетки костного мозга, макрофаги. Снижает продукцию фактора некроза опухолей (TNF - альфа).

Флакозид - флавоноидсодержащие гликозиды растений семейства бархатных в порошке. Индуктор синтеза интерферона, действие которого сходно с влиянием неовира. Может назначаться детям старше 3-х лет.

Циклоферон - метилглюкамина акридилацетат-синтетический аналог алкалоидов цитрусовых растений - во многом сходный с флакозидом и рекомендуемый детям старше 4-х лет при ряде острых и хронических инфекций. Вводится парентерально, но может быть применен и в ингаляциях.

В стадии клинических испытаний находится синтетический низкомолекулярный препарат - **амиксин**.

Дибазол - хорошо известный иммуностимулятор, действие которого опосредовано через индукцию синтеза интерферонов. Его все-таки не следует назначать детям, склонным к артериальной гипотонии, обморочным состояниям.

Сообщалось о стимуляции синтеза интерферонов такими препаратами, как **курантил (дипиридамол)**, **пентоксифиллин (или трентал)**, **витамин В₁₂**. Предложены также новые препараты (**полифенолы, полимеры РНК** и др.), но они либо отсутствуют в Энциклопедии Лекарств 2004 года, либо имеют узкие показания (**полудан**), поэтому здесь не рассматриваются.

Лечебное применение индукторов интерфероногенеза, в особенности у детей старших возрастных групп, отличается преимуществами перед использованием препаратов интерферона. В отличие от интерферонов они не обладают антигенными свойствами. Синтез интерферонов при введении индукторов интерфероногенеза регулируется самим организмом, что предотвращает возможные побочные реакции при применении интерферонов. Даже однократное введение индукторов интерфероногенеза влечет за собою повышение продукции интерферонов. В этом отношении особого внимания заслуживает циклоферон.

5.3.3.5. Рекомбинантные цитокины

Рекомбинантный интерлейкин-2 (**Ронколейкин**), используется для активации Т-лимфоцитов-хелперов. При недостаточности фагоцитоза применяется рекомбинантный интерлейкин-1-бета (**Беталейкин**).

Рекомбинантные интерлейкины 1 и 2 рекомендуется использовать в качестве адъювантов вакцин с целью усиления антителиобразования.

Рекомбинантный интерлейкин-1-бета с его иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами предложен для лечения болезни Крона. Создан новый препарат-иммуномодулятор **Суперлимф** в состав,

которого входят рекомбинантные IL1, IL6, TNF, MIF, TFR. Предназначен для местного лечения вяло текущих микробно-воспалительных процессов, прежде всего, при хирургических инфекциях. У детей пока не применяется.

К этой группе препаратов условно можно отнести **Гепон**. Это аналог активного участка пептидной цепи белка, участвующего во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов интерлейкинов и активирует функции фагоцитов и синтез цитокинов моноцитами, стимулирует местный иммунитет слизистых оболочек. Его высокая эффективность при лечении кишечных инфекций у детей была показана в клинике акад. РАМН В.Ф. Учайкина.

Созданы новые препараты, обладающие свойством подавлять активность провоспалительных интерлейкинов - **пимекролим, такролим** и др. и действующие на механизмы внутриклеточной передачи сигналов от цитокиновых рецепторов. В будущем они, несомненно, будут широко использоваться для целей иммунотерапии.

Появилась возможность применять в лечебных целях такие рекомбинантные препараты, как **нейпоген** и **граноцит** или **гранстим-G**, содержащие CSF - гранулоцитарные факторы, стимулирующие рост колоний, которые показаны при лечении вторичных иммунодефицитных состояний с нейтропенией.

Созданы синтетические аналоги эндорфинов - **пентарфин, иммунорфин** - специально для целей иммунокоррекции (синтезированы в Институте биоорганической химии РАН). Однако эти препараты еще не прошли клинических испытаний.

6. ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

6.1. Общее определение

Иммунореабилитация - полное восстановление функций иммунной системы и нормальной иммунобиологической реактивности организма. Термин и его определение даны академиком Р.В. Петровым. Проф. Р.И. Сепиашвили, основал журнал с таким наименованием - **Международный журнал иммунореабилитации**.

Реабилитация функций иммунной системы осуществляется, как завершающий этап лечения первичных иммунодефицитов и вторичной иммунной недостаточности. Она проводится также при транзиторных нарушениях этих функций после острых бактериальных и вирусных инфекций и при пограничных гипоиммунных состояниях у детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия, а также при гиповитаминозах, нарушениях питания, социальной депривации.

Для восстановления функций иммунной системы нет

необходимости в применении сильных химиопрепаратов-иммуностимуляторов, тимических гормонов и других иммунокорректоров. Лучше использовать вакциноподобные микробные препараты, мягкие лейкогены, противовирусные препараты (арбидол), индукторы интерфероногенеза (циклоферон), витамины, микроэлементы и фитопрепараты.

При проведении иммунореабилитации акцент должен быть поставлен на применении фито- и биопрепаратов, антиоксидантов, витаминов, микроэлементов, лазерной терапии. Кроме того, иммунореабилитация часть общей программы функционального восстановления детского организма, которая включает сбалансированное по возрасту питание, элементы закаливания, физиотерапию, лечебный массаж, лечебную гимнастику.

6.2. Фито- и биопрепараты для иммунореабилитации, алиментарная иммунокоррекция

6.2.1. Фитопрепараты

Фитопрепараты издавна применяются при лечении многих воспалительных заболеваний кожи, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и многих других. Как известно, лечение травами составляет

основу народной медицины. В задачи данной лекции не входит освещение методов фитотерапии в детском возрасте. Лишь на примере отдельных препаратов преследуется цель, состоящая в том, чтобы еще раз привлечь внимание педиатров к широким возможностям этого вида лечения.

Иммунал - препарат эхинацеи пурпурной семейства астровых растений. Назначаемый в растворе или в таблетках повышает активность фагоцитов и клеток ретикуло-эндотелиальной системы. Рекомендуются при повторных ОРВИ для предупреждения развития вторичной иммунной недостаточности и при длительном применении антибиотиков. Считается противопоказанным в грудном возрасте.

Экстракт эхинацеи входит в состав иммуновита. Сок эхинацеи пурпурной составляет основу препаратов иммунорм и "эхинацея ВИЛАР".

Иммуновит – комбинированный препарат, в котором содержится цинка глюконат, витамин С и экстракт эхинацеи пурпурной. Хорошее средство для целей иммунореабилитации. Для этих же целей могут быть использованы препараты эхинацеи в виде карамели, пастилок, например - иммуномишки для детей.

Флакозид, как уже было отмечено выше, является

хорошим индуктором интерфероногенеза.

Препараты эвкалипта - **хлорофиллипт, эвкалимин, эвкабал С** - обладают бактериостатической и бактерицидной активностью в отношении антибиотико-устойчивых золотистых стафилококков, гемолитического стрептококка, пневмококков, персистирующих в слизистых оболочках, не подавляя при этом нормальную флору.

Препараты эвкалипта применяются местно в виде 1% раствора (спрей) и в виде аэрозолей (эвкабал С, ингалипт) при заболеваниях носоглотки и дыхательных путей. Масло эвкалипта входит в состав леденцов, называемых Эвкалипт Доктор Тайсс (Германия).

Иммуностимулирующий эффект препаратов эвкалипта проявляется повышением абсолютного числа Т-лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов и восстановлением оптимального соотношения популяций в лимфоидных образованиях слизистых оболочек.

Х.М. Маккаев (2003) доказал высокую эффективность консервативного лечения хронического аденоидно-тонзиллита у детей, которое включало применение препаратов хлорофиллипта (местное орошение миндалин), димефосфона внутрь и лазерного облучения носоглотки. Тем самым удалось добиться устойчивой ремиссии заболевания, обоснован отказ от оперативного лечения и в

несколько раз сокращена потребность в антибиотикотерапии при обострениях.

Эвкалимин выпускается в свечах, что позволяет применять его при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей у детей раннего возраста. К сожалению, влияние препарата на показатели системного иммунитета детально не изучалось.

Иммуностимулирующим эффектом обладают фитопрепараты, называемые общими адаптогенами - лекарственные формы **женьшеня**, **элеутерококка** и др.

6.2.2. Биопрепараты

Прополис. Это вещество - своего рода связующий материал или органический цемент, используемый пчелами для скрепления сот и стенок улья. Оно названо прополисом от латинских слов - *про-*, т.е. перед и *полис* (лат.) - город, крепость.

В основе терапевтического действия прополиса лежат его бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, противовирусная активность, стимулирующее влияние на репаративные процессы в ранах. В составе прополиса имеется диоксифлавонон (хризин) и другие флавоноиды с выраженными антиоксидантными свойствами. Под влиянием прополиса усиливается пролиферация эпителия,

улучшается тканевое крово- и лимфообращение, снижается проницаемость сосудистой стенки. Известно противовоспалительное и болеутоляющее действие прополиса. Антибактериальное действие прополиса приравнивается к эффекту антибиотиков. Прополис стимулирует фагоцитоз, лейкопоз, антителообразование, повышает активность комплемента (Коровина Н.А. и соавт., 2000). Однако, прополис противопоказан при наличии аллергических заболеваний или пищевой аллергии.

Цыгапан недавно включен в Российскую Энциклопедию лекарств. Содержит порошок рогов северного оленя, микроэлементы, аминокислоты. Показана его эффективность при туберкулезе, дисбактериозе кишечника, как следствия недостаточности местного иммунитета ЖКТ.

6.2.3. Антиоксиданты

В условиях воздействия на иммунную систему токсических радикалов кислорода (азота, серы) при промышленном загрязнении окружающей среды и при воздействии малых доз ионизирующей радиации обязательным элементом иммунокоррекции является применение антиоксидантов - **убихинона Q10, аскорбиновой кислоты, витамина Е.**

Витамин Е не относится к иммуностропным препаратам, но оказывает косвенное влияние на иммунную систему. Защищая липиды клеточных мембран от воздействия токсических радикалов кислорода, витамин Е препятствует образованию перекисей полиненасыщенных жирных кислот, которые подавляют хемотаксис фагоцитов, секрецию цитокинов, иммуноглобулинов.

Витамин Е в сочетании с бета-каротином и аскорбиновой кислотой входит в состав отечественного препарата ***Веторон-Е***.

Ретинол и препараты водорастворимого каротина представляет собою кофакторы активации Т-лимфоцитов. Комплекс каротин-токоферол предохраняет клетки иммунной системы от раннего апоптоза.

Аскорбиновая кислота обладает аналогичными защитными свойствами. Они хорошо известны.

Убихинон-коэнзим Q10 - сильный жир- и водорастворимый антиоксидант, рекомендуется включать в комплексное лечение иммунной недостаточности. За рубежом (Италия) выпускается препарат **Иммуджен**, в состав которого входят убихинон, витамин Е и селен.

Селен, как кофактор фермента глутатион-пероксидазы, участвует в окислительно-восстановительных процессах и антиоксидантной защите

клеток. Его дефицит может возникнуть в связи с анорексией у детей. Во Всероссийском центре медицинской радиологии РАМН синтезирован органический селеносодержащий препарат **Селен-актив**, который может быть использован при лечении иммунной недостаточности у детей

6.2.4. Микроэлементы

Цианкобаламин - витамин B₁₂, содержащий кобальт, обладает гемопозитическими свойствами и поэтому может быть применен при сочетании иммунной недостаточности с анемией. Кроме того, сообщалось о стимулирующем влиянии цианкобаламина на В-клеточное звено иммунной системы и на продукцию антител.

Цинка глюконат - препарат, стимулирующий функции вилочковой железы и Т-клеточного звена иммунитета. У детей использование глюконата цинка более предпочтительно, чем сульфата цинка, с которым могут быть связаны диспептические расстройства.

Иммуностарт - сочетание глюконата цинка и витамина С также может быть обосновано при иммунореабилитационной терапии, профилактики и лечения повторных ОРВИ.

6.2.5. Лазеротерапия и УФО

Лазеротерапия. Чувствительность клеток и тканей

организма к действию низкоинтенсивного лазерного излучения в диапазоне длины волны 600-800 микрометров (красный и пограничный инфракрасный спектры) обусловлено наличием на клетках фотоакцепторов, которые регистрируют такое излучение и преобразуют его в сигналы, модулирующие процессы биоэнергетики клеток и межклеточного взаимодействия (О.К. Скобелкин, 1995). Наиболее распространены:

- ❖ лазерная акупунктура;
- ❖ локальное облучение очагов воспаления (например, миндалин носоглотки);
- ❖ лазерное облучение изолированных клеток крови больного с последующей их реинфузией.

Под влиянием лазерного излучения, наиболее выраженные изменения числа Т-лимфоцитов в крови обнаружены при вторичной иммунной недостаточности, при ряде хронических микробно-воспалительных процессов. Активируется пул лимфоцитов-хелперов, тогда как пул Т-супрессоров не изменяется. Однако при глубокой недостаточности Т-супрессоров и повышении уровня циркулирующих иммунных комплексов отмечена определенная резистентность иммунных клеток по отношению к действию лазерного излучения. При

умеренно выраженной иммунной недостаточности корректирующее влияние лазерной терапии на иммунную систему, несомненно.

В.М. Боголюбов и соавт. (1997), в эксперименте на животных установили влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на пролиферацию тимоцитов в вилочковой железе. Пятикратное облучение зоны тимуса приводило к стимуляции у животных функций естественных киллеров.

По данным многих авторов, В-лимфоциты менее чувствительны к лазерному излучению в диапазоне красного света по сравнению с Т-лимфоцитами.

При воздействии лазерного излучения на клетки крови выявлено усиление функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов.

Ультрафиолетовое облучение. Ультрафиолетовое облучение в лечебных дозах активизирует функции Т-лимфоцитов и антителообразование, повышает резистентность кожи по отношению к наносимым на нее антигенам и обладает бактерицидным эффектом. В результате фотохимических реакций в коже образуется гистамин и другие биогенные амины, вызывающие эритему. Продолжительное или интенсивное облучение повреждает клетки Лангерганса, снижая местную

противомикробную защиту. При воздействии ультрафиолетового облучения с длиной волны 280-400 нанометров в коже образуются токсические формы кислорода и перекиси жирных кислот, которые неблагоприятно влияют на эпителий и клетки иммунной системы кожи. При иммунной недостаточности УФО следует применять с большой осторожностью и не проводить его при наличии кожных поражений.

6.2.6. Вакцинация детей с иммунной недостаточностью

Вакцинопрофилактика детских инфекций у детей с первичными иммунодефицитами выдвигает ряд проблем, от решения которых зависит обеспечение специфической защиты больных, но она связана с риском диссеминации живых вакцин, которая ставит под угрозу жизнь больных. Такие осложнения наблюдались, когда дети иммунизировались в первые месяцы жизни еще до развития клинических проявлений иммунодефицита.

Описаны диссеминация коревой вакцины у больных с тяжелой комбинированной иммунологической недостаточностью, генерализованная БЦЖ-вакцинальная инфекция при хронической гранулематозной болезни, при синдроме гипер-IgM и ВИЧ-инфекции. Живая коревая и полиомиелитная вакцины также опасны с точки зрения

риска диссеминации (Sorensen R.U., 1994).

Существуют принципиальные различия в стратегии вакцинации у больных с недостаточностью гуморального звена иммунитета и у больных с сохранной В-системой лимфоцитов.

При агаммаглобулинемии, гипогаммаглобулинемии, тяжелой комбинированной иммунной недостаточности противопоказана вакцинация живыми вакцинами. Однако применение убитых вакцин при дефиците антител мало эффективно. Вакцинация убитыми вакцинами возможна после того, как предварительно проведена заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов и иммунокоррекция.

Дети с изолированным дефицитом IgA могут вакцинироваться, по той же схеме, что и здоровые. Однако должна применяться только убитая вакцина против полиомиелита, т.к. известна повышенная чувствительность этих больных к полиовирусу.

При дефиците субклассов IgG нет противопоказаний для иммунизации. Но при дефиците IgG2 вакцинация против полисахаридов пневмококка не формирует иммунологической памяти, поэтому необходимы повторные реиммунизации. Введение противоменингококковой вакцины должно сочетаться с

назначением ампициллина или других антибиотиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунная система человека обеспечивает жизненно важные процессы сохранения антигенного тканевого постоянства или тканевого гомеостаза организма в окружении живого, многообразного и часто - враждебного микромира. Она обеспечивает защиту от возбудителей инфекционных заболеваний, нормальную дифференцировку клеток и тканей, что особенно важно для развития плода, новорожденного и детей на протяжении всего периода их роста, а также защиту от опухолевых процессов.

Вторая половина XX столетия ознаменована значительными достижениями теоретической иммунологии, имевшими непосредственный выход в практическую медицину - от распознавания механизмов иммунных реакций и медиаторов межклеточного взаимодействия, открытия антигенов тканевой совместимости до разработки новейших технологий реконституции иммунной системы (пересадка генов, органов, тканей и клеток), создания новых генно-инженерных диагностических методов и лекарственных препаратов-иммунокорректоров.

Эти и другие крупные достижения иммунологии и иммуногенетики имеют огромное значение для педиатрии. Прежде всего, это относится к новому пониманию процессов становления и развития иммунной системы в детском возрасте.

Как уже было отмечено, иммунная память человеком не наследуется от родителей. Материнские клетки иммунной памяти через плаценту к плоду не проникают. Иммунная система новорожденного в этом отношении почти стерильна. Пассивный иммунитет новорожденных, обеспечивается материнскими антителами, но быстро истощается. Супрессорная направленность реакций иммунной системы сохраняется в течение всего первого и частично - второго года жизни, и в этом заключена биологическая целесообразность - защита организма от значительных антигенных перегрузок. Природа распорядилась так, что период накопления и запоминания информации о многочисленных антигенах окружающего мира продолжается у детей многие годы.

Созревание иммунной системы завершается, в основном, к 5 -7 годам жизни, хотя у части детей продолжается и в последующие годы. В пубертатном периоде иммунная система подвергается значительной перестройке - начинается инволюция лимфоидных органов.

В процессе становления иммунной системы существуют переломные или критические этапы (периоды), когда она подвергается количественной или функциональной перестройке, эти изменения находятся под контролем генетической программы развития.

Иммунная недостаточность весьма распространена у детей, хотя классические формы первичных (наследственных) иммунодефицитов относительно редки. Но именно первичные иммунодефициты или первичная иммунная недостаточность, привлекают основное внимание исследователей, и это обосновано: на ошибках природы учатся. Исследования причин наследственных первичных иммунодефицитов вышли на генный и молекулярный уровни, но этого нельзя сказать о вторичной иммунной недостаточности, особенно у детей.

Вторичная иммунная недостаточность - это, прежде всего, патология системы местного иммунитета слизистых оболочек и кожи. Она занимает ведущее место в структуре хронических микробно-воспалительных заболеваний у детей, и поэтому требует целенаправленных научных исследований и разработки патогенетически обоснованной тактики лечения. По-видимому, в основе вторичной иммунной недостаточности лежат малые или минорные аномалии иммунной системы (в том числе системы

местного иммунитета слизистых оболочек и кожи), а также нормальные наследственные полиморфные вариации силы иммунного ответа, которые определяют сниженную иммунобиологическую реактивность детей, подверженных частым вирусным или хроническим микробно-воспалительным заболеваниям. В тоже время очень мало исследований проводится и в плане изучения вторичной иммунной недостаточности, в основном они направлены на поиск крупных иммунных дефектов или иммунодефицитов, которые редко возникают под влиянием экопатогенных воздействий на детский организм (ксенобиотики, низкие уровни ионизирующей радиации, повторные инфекции). Эти воздействия направлены, прежде всего, на медиаторы межклеточного взаимодействия (цитокины, интерлейкины), на экспрессию мембранных рецепторов и антигенов. Возможно развитие вторичных иммунодефицитов, но они довольно редки. Пока имеющейся научной информации определенно недостаточно для того, чтобы четко представлять причины и генез вторичной иммунной недостаточности. Этим объясняется определенный эмпиризм, сложившийся по отношению к тактике лечения иммунной недостаточности у детей и прежде всего - ее вторичных форм.

Создается и испытывается множество новых

препаратов - иммуностропных лекарственных средств, назначение которых, в лучшем случае, обосновывается общим анализом крови и данными простейшей иммунограммы. При этом несколько смущают восторженные сообщения авторов о чрезвычайно высокой эффективности любого примененного ими препарата, и если принять во внимание эти сообщения, то при имеющемся изобилии поиски новых иммуностропных препаратов должны быть вообще прекращены.

Нередко ведется поиск "панацеи", т.е. универсальных препаратов для иммунотерапии (например, иммуностимулирующие вакциноподобные препараты для всех часто болеющих детей). В тоже время применение иммунокорректоров требует глубокого обследования больного ребенка, полной информации о состоянии системного и местного иммунитета, использования методов функциональной иммунологии. Нередко больному ребенку может быть показано сочетанное применение двух или более иммунопрепаратов.

Лекарственные препараты - иммуностимуляторы, в особенности химической природы, имеют определенные ограничения для применения и, прежде всего - это обоснованность показаний для лечебного использования. Еще в 1999 году на это обратил внимание профессор

Н.П. Шабалов в "Руководстве по детским болезням". С его позициями следует полностью согласиться и теперь, а кое-что можно и добавить.

Клинико-иммунологическая оценка эффективности иммунотерапии иммунной недостаточности у детей затруднена в связи с отсутствием согласованных стандартизированных методов лечения и контроля. Для оценки эффективности иммунотерапии необходим длительный мониторинг состояния здоровья детей после проведенного лечения, который в большинстве случаев не проводится.

Нет алгоритмов диагностики и лечения иммунной недостаточности у детей. Каждый автор испытывает эффективность произвольно выбранного "нового" препарата, выбирает дозы и продолжительность терапии, часто не указывая, какие еще виды лечения получали дети помимо иммуностроительных средств.

Публикуемые в печати результаты клинических исследований эффективности отдельных иммуностроительных препаратов зачастую носят рекламный характер. В них, как правило, игнорируются международные требования GCP (Good Clinical Practice) по проведению клинических испытаний новых лекарственных средств, а выводы основываются не на аналитических методах, а на

клинических впечатлениях.

С другой стороны, клинические исследования не успевают за темпами поступления на фармацевтический рынок новых лекарственных иммунокорректоров. Применение ряда иммуностропных лекарств удорожает стоимость лечения, но пока не проведено четких клинко-экономических исследований, подтверждающих или опровергающих это положение.

Имеются и научные вопросы иммунотерапии, не получившие еще достаточно ясного ответа. Так, согласно некоторым сообщениям (Колесник Н.В., 1999), неспецифическая иммуностимуляция ускоряет апоптоз иммуноцитов, если они не имеют контакта со специфическими антигенами. Кроме того, такая стимуляция может активировать клоны В-лимфоцитов, синтезирующих реагены, т. е. усиливать аллергические реакции.

Несмотря на эти противоречия и нерешенные вопросы, коррекция иммунной недостаточности должна стать обязательным элементом комплексного лечения хронических микробно-воспалительных процессов, вирусных и паразитарных инфекций. Не вызывает сомнений обоснованность заместительной терапии недостаточности гуморального звена иммунитета

препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения, применение лекарственных средств, прошедших многолетние клинические испытания таких, как полиоксидоний, димефосфон, лейкогены (нуклеинат натрия, метилурацил и др.), индукторы интерфероногенеза, фитопрепараты, адаптогены.

Заключительный этап лечения иммунной недостаточности –иммунореабилитацию – следует проводить, вообще не прибегая к использованию химических фармакологических иммунокорректоров. В распоряжении врачей имеется широкий перечень фитопрепаратов, биопрепаратов, антиоксидантов, микроэлементов, методы физиотерапии и др., которых вполне достаточно для достижения этой цели.

При первичных и вторичных иммунодефицитах новые возможности открываются в связи с разработкой метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Разработка новых генно-инженерных технологий уже позволила создать целый ряд диагностических и лекарственных препаратов. И хотя они еще недостаточно апробированы в педиатрии, это наиболее перспективный путь дальнейшего развития иммунофармакологии и создания лекарственных препаратов для лечения детских

болезней.

Приложение 1

Основные субпопуляции иммунокомпетентных
клеток по маркерам дифференцировки CD (Clusters of
Differentiation)

Т-лимфоциты

CD1 - кортикальные тимоциты и клетки Лангерганса

CD2 - клетки с функциональными адгезивными
рецепторами

(в частности, к эритроцитам барана)

CD3 - все Т-лимфоциты, несущие Т-рецепторы
(TCR)

CD5 - все Т-лимфоциты и часть В-лимфоцитов на
этапах созревания

CD25 - клетки с активированными рецепторами для
интерлейкина 2

CD40L - лигандные молекулы Т-лимфоцитов,
переключающие синтез

изотипов (или классов) иммуноглобулинов и,
соответственно,

антител В-лимфоцитами, несущими эпитоп
CD40

CD44 - молекулы адгезии (прилипания) Т-
лимфоцитов,

обеспечивающие эффект "хоуминга"
("возврата домой" - т.е. в

ткани постоянного их пребывания)

Субпопуляции Т-лимфоцитов

CD4 - хелперы-индукторы, взаимодействующие с
антигенами HLA II

класса HLA-D. Подразделяются на 2
субкласса: Th1 и Th2
CD4 Th1 - Т-лимфоциты-хелперы, продуцирующие
интерлейкин 2 и
интерферон-гамма
CD4 Th2 - Т-лимфоциты-хелперы, продуцирующие
интерлейкины 4,
5, 13 - факторы аллергического воспаления
CD8 - супрессоры, цитотоксические лимфоциты,
взаимодействующие
с антигенами HLA I класса (HLA-A)
CD30 - имеется на активированных Т-лимфоцитах,
моноцитах

В-лимфоциты

CD10 - незрелые В-лимфоциты, несущие CALLA-
антиген (антиген В-
клеточного лейкоза)
CD19 - а также *CD20,CD21,CD22,CD23* имеют все В-
лимфоциты
CD21 - В-лимфоциты с рецепторами для
комплемента и вируса
Эпштейн-Барра
CD23 - В-лимфоциты с низкоаффинными
рецепторами для IgE
(FcE-RII)
CD25 - клетки с активированными рецепторами для
интерлейкина 2
CD35 - В-лимфоциты, другие клетки с рецепторами
для комплемента
C3b
CD40 - рецепторы В-лимфоцитов, которые
осуществляют контакт с
Т-лимфоцитами. Сходен по молекулярному
строению с

фактором некроза опухолей и молекулой
апоптоза
(отмирания) Fas

Естественные киллеры

CD16 - маркер естественных киллеров, но имеется
также на
фагоцитах

Fc-гамма III рецепторы для иммуноглобулинов
класса IgG3

CD56 типичен для клеток - естественных киллеров

Фагоциты, моноциты и лимфоциты

CD11/CD18 - комплекс субъединиц гликопротеинов
– молекул

адгезии клеток миелоидного ряда
(интегринов)

CD13 - маркер миелоидных, дендритных и
эндотелиальных клеток

CD14 - маркер моноцитов и макрофагов с
рецепторами для

бактериальных липополисахаридов

CD15 - маркер гранулоцитов, имеется также и на
моноцитах

CD34 - маркер стволовых клеток костного мозга

CD45 - тирозинфосфатаза - индикатор активации
иммуно-

компетентных клеток, маркер клеток
иммунной памяти

CD69 - маркер ранней активации лимфоцитов при
воздействии

антигенов или аллергенов

CD95 - маркер апоптоза - программированного
отмирания клеток

**Цитокины (медиаторы межклеточного
взаимодействия)**

Цитокины - медиаторы острой фазы воспаления

Интерлейкин 1 (IL-1) - синтезируется фагоцитирующими клетками, передает сигналы от фагоцитов на Т (или В) лимфоциты. Медиатор острой фазы воспаления, сильный пироген, индуктор лейкоцитоза.

Интерлейкин 6 (IL-6) относится также к медиаторам острой фазы воспаления. Выделяется макрофагами и Т-лимфоцитами, стимулирует синтез антител В-лимфоцитами.

Фактор некроза опухолей (TNF) - TNF-альфа-какексин наряду с интерлейкином 1 участвует в развитии острой фазы воспаления, выделяется макрофагами, нейтрофилами. Обуславливает анорексию, снижение массы тела, дистрофические изменения в тканях. TNF-бета - лимфотоксин - подавляет иммунное воспаление, ускоряет апоптоз лимфоцитов.

Интерферон альфа продуцируется всеми клетками, участвующими в иммунной реакции, стимулирует функции фагоцитов, обладает противовирусной и противоопухолевой активностью.

Интерферон-гамма секретируют активированные лимфоциты хелперы и естественные киллеры, усиливающие противовирусную защиту. Подавляет клеточные митозы, индуцирует апоптоз лимфоцитов, пораженных вирусами или микропаразитами.

Интерфероны также ответственны за развитие лейкоцитоза в крови и лихорадочных реакций при острых воспалительных процессах.

Цитокины, регулирующие дифференцировку и пролиферацию лимфоцитов

Интерлейкин 2 (IL-2) - продукт лимфоцитов-хелперов, секретируемый в ответ на их стимуляцию фагоцитарным интерлейкином-1, стимулирует дифференцировку и пролиферацию всех лимфоцитов, моноцитов, естественных киллеров.

Интерлейкин 4 (IL-4) - фактор роста и дифференцировки субпопуляций лимфоцитов-хелперов и лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулины и антитела аллергического воспаления (IgE, IgG4). Стимулирует активность липоксигеназы, усиливающую продукцию лейкотриенов.

Интерлейкин 5 (IL-5) - стимулирует созревание эозинофилов и базофилов, и также, как IL-4, участвует в процессах формирования аллергического воспаления и вызывает эозинофилию в крови.

Интерлейкин 7 (IL-7) - играет центральную роль в процессах лимфопоэза и обуславливает лимфоцитоз в периферической крови. Повышает активность Т-лимфоцитов, усиливает противовирусную защиту.

Интерлейкин 15 (IL-15) - способствует развитию Т-лимфоцитов и естественных киллеров вне вилочковой железы.

Цитокины клеточной миграции и адгезии

Интерлейкин 8 (IL-8) - хемокин или регулятор хемотаксиса нейтрофилов и Т-лимфоцитов - гликопротеин, который секретируют макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки. Обеспечивает клеточную адгезию в очаге воспалительной реакции. К таким цитокинам относится также хемотаксический белок, продуцируемый моноцитами.

Бета-2-интегрины - молекулы клеточной адгезии, несут на мембранах все лейкоциты. Ассоциированы с эпитопами CD 11a, b, c и частично с CD18 (общий маркер - CD11/CD18).

Селектины - выделено несколько типов, ассоциированы с маркером CD62, начинают каскад реакций прилипания (адгезии), привлекают нейтрофилы из капилляров.

ICAM - внутриклеточные (интрацеллюлярные) молекулы адгезии.

VCAM - васкулярные (эндотелиальные) молекулы адгезии.

Цитокины, подавляющие начальные фазы воспалительных реакций

Интерлейкин 10 (IL-10) - медиатор с иммунодепрессивными и противовоспалительными свойствами. Секретируется лимфоцитами, макрофагами, кератиноцитами, подавляет секрецию интерлейкинов 1, 2, 6, фактора некроза опухолей-альфа, т.е. медиаторов начальных стадий воспаления. Может снижать

резистентность организма по отношению к инфекциям. Один из факторов, определяющих иммунную анергию плаценты.

Фактор некроза опухолей-TNF-бета (лимфотоксин) - также, как и IL-10, подавляет пролиферацию лимфоцитов и секрецию интерлейкинов и цитокинов.

Цитокины гематопоза – гемопоэтины

Интерлейкин 7 (IL-7) - лимфопоэтин, активирует дифференцировку и пролиферацию предшественников лимфоцитов, образуется стромальными клетками костного мозга, гепатоцитами, клетками почек.

Интерлейкин 11 (IL-11) - стимулирует рост стволовых клеток и созревание тромбоцитов в костном мозге.

Факторы, стимулирующие рост колоний (CSF) - включают несколько цитокинов, стимулирующих дифференцировку и созревание лейкоцитов в костном мозге (рост колоний гранулоцитов, макрофагов и др).

Приложение 3

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В НОРМЕ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

**Субпопуляции Т-лимфоцитов в периферической крови
детей от рождения до 14 лет (в процентах от
числа лимфоцитов)
(по данным Remy N., Thoenes G., Wahn U., 1991)**

А. Возраст детей 0 до 3-х лет

Субпопуляции	2 нед - 12 мес		13 мес - 36 мес	
	медиана	ранги	медиана	ранги
CD 3 (Т-лимф.)	65	(60 - 67)	61	(58 - 63)
CD 3 + HLA DR	12	(6 - 15)	10	(8 - 12)
CD 8 (Т-супр.)	22	(16 - 30)	26	(19 - 28)
CD 4 (Т-хелп.)	41	(33 - 45)	36	(32 - 38)
Индекс CD4:CD8	1,8	(1,3-3,4)	1,4	(1,2-1,6)

Б. Возраст детей 3 года - 14 лет

Субпопуляции	3 года - 7 лет		7 лет - 14 лет	
	медиана	ранги	медиана	ранги
CD 3	63	(60 - 67)	63	(81 - 64)
CD 3 + HLA DR	10	(9 - 12)	8	(6 - 11)
CD 8	24	(22 - 27)	27	(23 - 29)
CD 4	31	(29 - 34)	34	(30 - 36)
Индекс CD4:CD8	1,2	(1,1-1,4)	1,2	(1,1-1,5)

Содержание основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови детей различного возраста (Eells

Е.Ф., Robblns J.B. 1978) полуколичественным методом радиальной иммунодиффузии Манчини, мг/100 мл (М ± ст.откл.)

Возраст	IgG	IgA	IgM
Пуповинная кровь	1086 ± 290	2 ± 0,2	14 ± 6
1 -3 мес.	512 ± 152	16 ± 10	28 ± 14
4 - 6 мес.	520 ± 180	22 ± 10	36 ± 18
7 - 12 мес.	742 ± 226	54 ± 17	76 ± 27
13 - 24 мес.	945 ± 270	67 ± 19	88 ± 36
3 - 5 лет	1150 ± 244	126 ± 31	87 ± 24
6 - 8 лет	1187 ± 289	147 ± 35	108 ± 37
9 - 11 лет	1217 ± 261	146 ± 38	104 ± 46
12 - 16 лет	1248 ± 221	168 ± 54	96 ± 31

Примечание. При оценке иммунологического статуса ребенка целесообразно относить к нормальным вариациям, регистрируемых в пределах одного стандартного отклонения от средней величины, но не двух стандартных отклонений, как это рекомендуется в современных руководствах. При значительном разбросе данных в числе нормальных окажутся такие значения, которые могут свидетельствовать о наличии у детей иммунной недостаточности, иммунодефицитов и пограничных состояний.

Субклассы иммуноглобулина G в сыворотке крови, г/л (Miles J, Riches P, 1994)

Возраст	IG ₁ г/л	IG ₂ г/л	IG ₃ г/л	IG ₄ г/л
Пуповинная кровь недоношенных	3,4 - 9,7	0,7 - 1,7	0,2 - 0,5	0,2 - 0,7
Новорожденные	5,8 - 13,7	0,6 - 5,2	0,2 - 1,2	0,2 - 1,0
5 лет	5,6 - 12,7	0,4 - 4,4	0,3 - 1,0	0,1 - 0,8

6 лет	6,2 - 11,3	0,5 - 4,0	0,3 - 0,8	0,2 - 0,9
7 лет	5,4 - 10,5	0,9 - 3,5	0,3 - 1,1	0,2 - 1,1
8 лет	5,6 - 10,5	0,7 - 4,5	0,2 - 1,1	0,1 - 0,8
9 лет	3,9 - 11,4	0,7 - 4,7	0,4 - 1,2	0,2 - 1,0
10 лет	4,4 - 10,8	0,6 - 4,0	0,3 - 1,2	0,1 - 0,9
11 лет	6,4 - 10,9	0,9 - 4,8	0,3 - 0,9	0,2 - 1,0
12 лет	6,0 - 11,5	0,9 - 4,8	0,4 - 1,0	0,2 - 0,9
13 лет	6,1 - 11,5	0,9 - 7,9	0,2 - 1,1	0,1 - 0,8
Взрослые	4,8 - 9,5	1,1 - 6,9	0,3 - 0,8	0,2 - 1,1

**Содержание иммуноглобулинов Е в сыворотке (плазме)
крови**

МЕ/мл; 1 МЕ эквивалентна 2,4 нанограммам/мл IgE.

(Тиц Н.У., 1981)

Бумажный радиоиммуно-сорбентный тест (PRIST)		
Пуповинная кровь	0,1 – 1,5	
6 недель	0,1 - 2,8	
6 мес	0,9 - 28,0	
1 год	1,1 - 10,2	
4 года	2,4 - 34,7	
10 лет	0,3 - 215,0	
14 лет	1,9 - 159,0	
Данные РИА (радиоиммуноанализ - RIA)		
Дети 0 - 2 года	1 - 222 МЕ/мл	медиана - 18

		МЕ/мл
Дети старше 2-х лет	5 - 620 МЕ/мл	медиана - 55 МЕ/мл

**Среднее содержание секреторного IgA (sIgA) в слюне
детей
(иммуноферментный метод Dakoplatts), мг/л
(Manzke H. et al., 1991)**

Новорожденные	16,7
1 мес - 12 мес	59,2
1 год - 2 года	110,2
2 года - 3 года	149,2
3 года - 4 года	185,5
4 года - 5 лет	159,0
5 лет - 13 лет	175,8

**Показатели фагоцитоза у здоровых детей первых 3-х
лет жизни
(Абабий И.И., 1986)**

Показатель фагоцитоза	1-й год жизни	1 - 3 года
Фагоцитарное число, % (ФЧ)	63,7 ± 1,9	68,5 ± 1,6
Фагоцитарный индекс (ФИ)	4,2 ± 0,2	4,9 ± 0,4
Индекс завершенности фагоцитоза НСТ-тест (ИЗФ)	1,9 ± 0,5	1,8 ± 0,4

Примечание: I) ФЧ - % клеток, участвующих в фагоцитозе

ФИ - количество микробных тел, поглощенных клеткой

ИЗФ - оценивается по переваривающей способности фагоцитирующих клеток по отношению к культуре стафилококка. ИЗФ высчитывается по формуле:

ИЗФ = (через 30 : ФЧ через 120) + (ФИ через 30 :
ФИ через 120)

Примечание: ИЗФ в норме больше единицы;
НСТ-тест - тест с нитросиним тетразолием.

Приложение 4

Препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Препарат	Происхождение	Показания
Иммуноглобулин человеческий нормальный (Россия)	Донорская кровь	Недостаточность гуморального звена иммунитета и комбинированные ИДС
Интраглобин (Германия)	-"-	-"-
Сандоглобулин (Швейцария)	-"-	-"-
Хумаглобин (Израиль)	-"-	-"-
Пентаглобин (Германия)	Донорская кровь, обогащенная IgM	Недостаточность гуморального иммунитета и бактериальные инфекции
Цитотект (Германия)	Донорская кровь с повышенным содержанием антител против цитомегаловируса	Цитомегаловирусная инфекция
Иммуноглобулин антистафилококковый (Россия)	Донорская кровь с повышенным содержанием	Недостаточность гуморального иммунитета и

	антител против стафилококков	стафилококковая инфекция
Гепатект	Донорская кровь с повышенным титром антител против вируса гепатита В	Иммунодефициты, иммунная недостаточность, осложненная гепатитом В

Приложение 5

Препараты иммунокорректоры и иммуномодуляторы

Препарат	Дозы	Примечание
<i>Синтетические химические иммунокорректоры для лечения первичной и вторичной иммунной недостаточности</i>		
Полиоксидоний	В инъекциях или в свечах детям 1-3 мг/кг, 10 дней ежедневно, затем 2 раза в неделю 3 мес. По другой схеме - 1 раз в 3 дня 10 инъекций	Показан при первичной ИН с лейкопенией. Недостаточно апробирован в детском возрасте
Димефосфон	15% раствор внутрь, 50 мг на 1 кг (1 мл на 5 кг массы тела) в сутки на 2-3 приема в течение 4-х недель, местно - в аэрозоле 1мл	Имеются лекформы для парентерального введения, но они недостаточно испытаны у детей
Декарис (левамизол)	В таблетках. 25 мг/сутки через день в зависимости от возраста	Применение у детей требует осторожности и контроля за числом лейкоцитов в крови 1-2 раза в неделю в

		течение 1 месяца
Глутоксим	В инъекциях в/в, в/м, п/к 0,5% раствор, дозы для взрослых 5 мг/сутки, на курс 50 - 300 мг	Дозы для детей четко не установлены
Стимуляторы лейкопоэза		
Лейкоген	Внутри детям до 1 года 0,02 г, до 7 лет - 0,04 г, детям старше 7 лет-0,06 г в сутки 10-14 дней	Назначается при лейкопении по специальным показаниям (токсические, радиационные алейкии)
Пентоксил (метилурацил)	Внутри 3 раза/сутки. Детям до 1 года -15 мг, 1-3 года - 25 мг, 3-7 лет - 50 мг, 8-11 лет -75 мг, старше 12 лет -100-150 мг на прием, курс 15 - 20 дней	Может применяться в сочетании с другими иммунокорректорами
Нуклеинат натрия	Внутри детям до 1 года 0,005 - 0,01 г, от 2 до 4 лет 0,015-0,05 г, от 5 до 7 лет до 0,1 г, от 8 лет и старше 0,2-0,3 г 3 раза/сут. в течение 2 недель	Показан как при лечении ИН, так и для иммунореабилитации
Химиопрепараты для лечения и профилактики вирусных инфекций и при иммунной недостаточности		
Арбидол	В таблетках внутри детям 2 лет 0,05 г/сутки (1 табл), старше 6 лет - 0,1 в сутки (2 табл.) в 2 приема	Противогриппозный и иммуностимулирующий препарат. Показан

	в течение 5 -15 дней	детям с ИН в периоды вспышек гриппа, респираторных и других инфекций
Дибазол	В таблетках детям до 3-х лет 1 мг/сутки, старше – от 10 до 20 мг/сутки 1 раз в день	профилактика вирусных инфекций у больных с ИН
Инозин-пранибнекс, изопринозин	В таблетках внутрь 50-100 мг на 2 приема в течение 5-15 дней	Противовирусный и иммуностимулирующий препарат
<i>Интерфероны и индукторы интерфероногенеза</i>		
Виферон, реаферон	Детям раннего возраста назначается виферон-1 ректально по 1 свече 1-3 раза/сут., курс 3-10 дней, при необходимости - повторные курсы или поддерживающая терапия до 3-6 месяцев.	Повторные курсы назначаются при пневмониях, герпетической, цитомегаловирусной, хламидийной инфекциях
Вэллферон	Интерферон-альфа для в/м и п/к введения детям до 10 млн/м ² поверхности тела	Предназначен для лечения хронических гепатитов В и С, лейкозов
Гриппферон	Капли назальные. По 2 капли в каждый носовой ход через 3 часа, для профилактики -2 раза в день	Лечение и профилактика гриппа и ОРВИ у детей
<i>Индукторы интерфероногенеза</i>		
Циклоферон	Внутрь в таблетках детям старше 4-х лет в дозах	Индукторы интерфероногенеза

	0,15-0,45 г, курс лечения 23 дня, для профилактики - в первые дни ежедневно, затем через день 1 раз в сутки	показаны для лечения острых вирусных инфекций у детей с ИН, ВИЧ-инфекцией, острым и хроническим гепатитами, при кишечных инфекциях, нейроинфекциях
Флакозид	Детям старше 3-х лет 0,05-0,1 г внутрь 2-3 раза в сутки	То же
<i>Тимомиметики</i>		
Тимоген	В/м или п/к взрослым 50 мкг (0,5-1,0 мл), детям 10 мкг/год жизни - до 100 мкг в 14 лет	Перед лечением ИН тимогеном в течение 10 дней назначаются стимуляторы лейкопоэза - метилурацил, лейкоген
Вилон (Lys-Glu)	В/м взрослым 10 мкг в день	Для детей дозы не установлены
<i>Вакциноподобные биологические препараты</i>		
ИРС-10	Интраназально в каплях или в аэрозоле детям с 3 месячного возраста по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза/сут. Может применяться течение 2-х недель в виде аэрозоля	Стимуляция местного и системного иммунитета бронхов и легких
Рибомунил	В таблетках (0,25мг рибосом и 0,375мг протеогликана),	То же

	курс до 6 месяцев по схеме	
Бронхо-мунал	Капсулы 3,5 мг, для детей применяется по 10 дней в месяц 3 месяца	То же
Ликопид	Внутрь в таблетках детям 1,5-6 лет 1 мг, 1 раз в день, детям старше 6 лет по 1 мг 2 раза в день	Неспецифический иммуностимулятор
<i>Фитопрепараты, микроэлементы, витамины, активаторы метаболизма</i>		
Иммунал	Внутрь детям от 5 до 15 капель 3 раза/сут. или по 1 таблетке от 2-х до 4-х раз в сутки	Фитопрепарат при ИН применяется в сочетании с другими иммунокорректорами. Показан для иммунореабилитации
Иммуновит	Внутрь 0,5-1 таблетке в день	Для детей старших возрастных групп
Цинка аспартат, глюконат	Внутрь 50 мг 2 раза/сут. в течение 10 дней	Не рекомендован детям до 6 лет
Ретинол	Внутрь, в/м 1000 – 5000 МЕ в зависимости от возраста	В высоких дозах токсичен
Витамин Е, Веторон-Е	Внутрь в капсулах по 200 - 400 МЕ в день	Особенно показан детям с дистрофией, дерматитами
Цианкобаламины	В/м, п/к детям раннего возраста 15 - 30 мкг/сут.	Показан при ИН с анемией
Цыгапан	Внутрь 0,2 г детям 3 лет 1 раз в сутки, 8 - 12 лет-	Оказывает общее стимулирующее

	2 раза в сутки старше 12 лет - 0,4 г 1 раз в сутки в течение 1 - 2 месяцев	действие на организм. Средство для иммунореабилитации
--	--	---

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю.Е. Иммунная недостаточность у детей. Рос. вестн. перинатол.педиатр. 2004; 4: 3-9.
2. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиатезы. Лекция для врачей. М. 2000: 92 с.
3. Вельтищев Ю.Е. Местный иммунитет и его нарушения у детей. БМЭ. Изд. 3-е. т.29. 1988: 249- 254.
4. Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Использование препаратов иммуноглобулинов при инфекционных заболеваниях у новорожденных. Педиатрия. 1997; 4: 92-100.
5. Воробьев А.А. Принципы классификации и стратегия применения иммуномодуляторов в медицине. Ж. Микробиол. 2002; 4: 93-98.
6. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Маркова Т.П. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей. Педиатрия, Consilium medicum. 2002; 1: 7-9.
7. Иванова В.В., Железнякова Г.Ф., Левина Н.В. и др.

Эффективность полиоксидония при остром инфекционном мононуклеозе у детей. Аллергол. и иммунол. 2003; 4 (2): 176-178.

8. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Анохин В.А. Руководство по использованию иммуноглобулинов для внутривенного введения в педиатрической практике. М.: Посад., 2000., 71с.

9. Маккаев Х.М. Хронический тонзиллит у детей, как проблема педиатрии и детской отоларингологии. Лекция для врачей. М. 2002, 69с.

10. Малиновская В.В. Особенности системы интерферонов в онтогенезе. В кн.: Система интерферонов в норме и патологии. М.: Медицина, 1996, 117-126.

11. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития и перспективы. Иммунология. 2002; 3: 132-135.

12. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. Спб.: Наука, 2001, 156с.

13. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Механизм действия и клинические аспекты применения иммуномодулятора полиоксидония. В кн.: Совр.пробл.аллергол.иммунол.иммунофармакол. М. 2001; 334-336.

14. Петров Р.В. Иммунореабилитация в системе

медицины. Int. J.Immunoreabil. 1994; 1Suppl.: 5-6.

15. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фомина Л.А., Степаненко Р.Н. Миелопептиды. М.: Наука., 2001., 181с.

16. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: Мединформ. 2003., 912с.

17. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина.1996.385 стр.

18. Сепиашвили Р.И. Иммуотропные препараты: классификация, проблемы, перспективы. Аллергол.иммунол. 2001; 1: 39- 43.

19. Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. Иммунокоррекция при бактериальных инфекциях у новорожденных детей: реальность и перспективы. Int.J.Immunoreab. 1998; 10: 174-183.

20. Хаитов Р.М. Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы - механизм действия и клиническое применение. Иммунология. 2003; 24 (4): 196-204.

21. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. В кн.: Совр.проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакол. М. 2001., 411- 420.

22. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы:

механизм действия и клиническое применение. Иммунология. 2003; 4: 196-203.

23. Царегородцев А.Д., Николаева А.М. Терапевтическая эффективность димефосфона у детей раннего возраста, больных ОРВИ. Росс.вестн. перинатол.педиатр. 1994; 6: 39-43.

24. Шабалов Н.П. Детские болезни. Учебник. Спб. 2002. 1002-1024.

25. Ярилин А.А. Основы иммунологии. Учебник. М. 1999., 608с.

26. Ярилин А.А. Коррекция эндогенной выработки гормонов тимуса. Обоснование нового подхода к иммуномодуляции и иммунореабилитации. Int.J. Immunoreab. 1998; 10: 8-12.

27. Machoul J., Ballard J.O., Machoul H. Hypogammaglobulinemia. Medicine. 2002; 1 (11): 1-30.

28. Morgan R.A., Anderson W.F. Human gene therapy. Ann.Rev. Biochem.1993; 62: 191-195.

29. Primary Immunodeficiency diseases. Report of WHO-scientific Group. Geneva, 1997. 28p.