

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	5
Глава 1. Созревание иммунной системы ребенка и заболеваемость детей острыми респираторными инфекциями	7
Глава 2. Острые респираторные заболевания у детей. Определение. Этиология и патогенез.	24
2.1. Вирусные острые респираторные заболевания	25
2.2. Бактериальные острые респираторные заболевания	47
2.3. Другие возбудители острых респираторных заболеваний	65
Глава 3. Диагностика острых респираторных инфекций	66
3.1. Методы лабораторной диагностики острой вирусной инфекции	66
3.2. Методы лабораторной диагностики острой бактериальной респираторной инфекции	70
Глава 4. Часто болеющие острыми респираторными заболеваниями дети ...	73
4.1. Дискуссия по поводу понятия «часто болеющие дети»	74
4.2. Характеристика группы динамического наблюдения «часто болеющие дети»	79
4.3. Клиническая характеристика группы «часто болеющие дети»	86
4.4. Дифференциация группы «часто болеющие дети» от группы со сходными состояниями	88
Глава 5. Клиническая картина различных форм острых респираторных заболеваний	105
5.1. Острый ринит	105
5.2. Острый фарингит, ринофарингит	106
5.3. Острый средний отит	107
5.4. Острые синуситы	108
5.5. Острый тонзиллит, тонзиллофарингит	110
5.6. Паратонзиллит	111
5.7. Острый эпиглоттит	112
5.8. Острый ларингит	113
5.9. Острые бронхиты	115
5.9.1. Острый (простой) бронхит	116
5.9.2. Обструктивный острый бронхит	117
5.9.3. Острый бронхиолит	118
5.10. Клинические особенности бронхитов бактериальной этиологии	119
5.10.1. Бронхиты микоплазменной этиологии	119
5.10.2. Бронхиты хламидийной этиологии	120
5.10.3. Острый бронхит коклюшной этиологии	121
5.10.4. Нисходящий трахеобронхит	122

Глава 6. Лекарственные средства для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у детей	123
6.1. Лекарства для симптоматической терапии.....	123
6.1.1. Назальные деконгестанты.....	123
6.1.2. Жаропонижающие препараты.....	126
6.1.3. Противокашлевые средства.....	132
6.2. Противовирусные лекарственные средства.....	141
6.3. Антибактериальные лекарственные препараты.....	152
6.4. Иммуностимулирующие лекарственные средства.....	161
6.4.1. Бактериальные иммуномодуляторы.....	161
6.4.2. Интерфероны.....	168
6.4.3. Синтетические иммуномодуляторы.....	170
6.5. Гомеопатические препараты.....	173
Глава 7. Профилактика острых респираторных заболеваний у детей	176
7.1. Первичная профилактика острых респираторных заболеваний.....	176
7.2. Вторичная профилактика острых респираторных заболеваний.....	178
7.2.1. Вторичная профилактика при контакте с больным острым респираторным заболеванием человеком.....	178
7.2.2. Вакцинация.....	180
7.2.3. Использование бактериальных иммуномодуляторов для вторичной профилактики острых респираторных заболеваний.....	184
7.2.4. Профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.....	186
7.2.5. Использование гомеопатических препаратов для профилактики острых респираторных заболеваний.....	187
Глава 8. Лечение острых респираторных заболеваний	189
8.1. Лечение острого ринита.....	189
8.2. Лечение острого ринофарингита, фарингита.....	191
8.3. Лечение острого среднего отита.....	194
8.4. Лечение острого синусита.....	195
8.5. Лечение тонзиллита/тонзиллофарингита.....	198
8.6. Лечение паратонзиллита.....	201
8.7. Лечение острого эпиглоттита.....	202
8.8. Лечение острого ларингита.....	202
8.9. Лечение острого простого бронхита.....	205
8.10. Лечение обструктивного бронхита.....	207
Глава 9. Третичная профилактика острых респираторных заболеваний	210
Литература.....	212

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ♣ — торговое название лекарственного средства
- ♠ — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- ⊗ — лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, или срок его регистрации истек
- ВДП — верхний дыхательный путь
- ДДУ — детское дошкольное учреждение
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДП — дыхательный путь
- ИЛ — интерлейкин
- ИФА — иммуноферментный анализ
- ИФН — интерферон
- ЛС — лекарственное средство
- ЛЭГС — лимфоэпителиальная глоточная система
- НДП — нижний дыхательный путь
- ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
- ОРЗ — острое респираторное заболевание
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- РНК — рибонуклеиновая кислота
- РС — респираторно-синцитиальный
- ФНО — фактор некроза опухоли
- ЦНС — центральная нервная система
- ЧБД — часто болеющие дети
- Ig — иммуноглобулин (immunoglobulin)
- Th — Т-хелпер (T-helper)

Глава 1

Созревание иммунной системы ребенка и заболеваемость детей острыми респираторными инфекциями

Острые респираторные заболевания (ОРЗ), или инфекции, включают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), острые бактериальные инфекции и смешанные вирусно-бактериальные заболевания. Среди инфекционных заболеваний у детей они занимают первое место в структуре заболеваемости во всех возрастных группах. И, кроме того, занимают первое место в структуре болезней органов дыхания (X класс по МКБ-10). Их доля колеблется в последние годы от 66,5 до 72,3% всех инфекционных заболеваний детского возраста.

По данным С.Г. Горбунова и соавт., опубликованным в 2002 г. в пособии для врачей «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика», созданном на основе научно-практической программы Союза педиатров России и Международного фонда охраны здоровья матери и ребенка [1], в России заболеваемость гриппом

детского населения в возрасте до 14 лет составила 5253,4 случая на 100 тыс. детей, а заболеваемость другими ОРЗ у детей в возрасте до 1 года — 63090, 1–2 лет — 91458, 3–6 лет — 101722 и старше 6 лет — 86695 случаев, что в 3–4 раза выше, чем у взрослых. По данным И.А. Кравченко (г. Москва) [2], опубликованным в 2013 г., среди заболеваний дыхательной системы у детей раннего и дошкольного возраста ОРЗ составляют от 51 до 58%. Их частота у 3-летних детей достигает 1344,0‰, в 4 года она достигает 2109,4‰, а в 5 лет снижается до 1677,8‰ и остается на том же уровне в 6 лет. Обращает на себя внимание нарастание с возрастом частоты аллергической патологии со стороны дыхательной системы детей (вазомоторного ринита, поллиноза, бронхиальной астмы, бронхита с обструктивным синдромом), которая среди 3-летних детей составляет 54,4‰, а в 6 лет достигает 253,7‰, то есть увеличивается в 5 раз. Необходимо отметить, что, по данным И.А. Кравченко, к 6 годам у детей нарастает также частота воспалительных заболеваний дыхательной системы (аденоидные разращения, хронические тонзиллиты). Их уровень достигает 89,5‰.

Наряду с этим следует отметить, что цифры официальной статистики не отражают картину заболеваемости ОРЗ. Во-первых, за ОРЗ часто принимаются заболевания респираторного тракта аллергической и другой этиологии, например, при гастроэзофагеальном рефлюксе. Во-вторых, значительное количество случаев заболеваний среди детей не регистрируется, так как родители не обращаются к участковому врачу, и дети переносят болезнь на ногах, некоторые родители лечат ребенка у знакомых врачей или просто оставляют его дома (если он, например, школьник). Таким образом, реальные цифры заболеваемости «простудой» выше, чем официальные.

Итак, по официальным данным, среди детей заболеваемость ОРЗ в 3–4 раза выше, чем среди взрослых. Связано это с особенностями иммунной системы ребенка, особенностями функционирования детского организма в целом и его респираторного тракта в частности.

Дети первого полугодия жизни болеют ОРЗ нечасто. Здоровый доношенный ребенок, находящийся на грудном или смешанном вскармливании и получающий хороший уход, в первое полугодие жизни может вообще не заболеть ОРЗ. Это происходит потому, что в первые 6–9 мес жизни ребенок достаточно хорошо защищен неспецифическими механизмами иммунной системы, так называемым врожденным иммунитетом, и материнскими иммуноглобулинами (immunoglobulin — Ig), полученными внутриутробно, а также поступающими с грудным молоком.

Рассмотрим неспецифические механизмы иммунитета. Это система комплемента, фибронектин, интерфероны (ИФН), некоторые интерлейкины (ИЛ), фагоцитоз. Известно, что во внутриутробном периоде жизни ребенка общая активность системы комплемента по классическому пути (фактор врожденного иммунитета) составляет уже около 60% таковой взрослого человека, а активность альтернативного пути — примерно 35–50%. Содержание фибронектина, который выполняет важную защитную функцию у плода, составляет 50% концентрации взрослых. Известно, что при снижении его биосинтеза ниже 50% взрослого человека развиваются респираторные инфекции, респираторный дистресс-синдром [3]. Биосинтез ИФН и некоторых ИЛ также составляет 40–50% уровня взрослых. Фагоцитарная функция гранулоцитов плода, как правило, носит незавершенный характер. Это обусловлено сниженным хемотаксисом, а также несовершенством внутриклеточных механизмов бактерицидности. Система мононуклеарных фагоцитов плода тоже функционально неполноценна.

Одним из важнейших факторов врожденного иммунитета являются дендритные клетки. У плода и новорожденных они характеризуются выраженной недостаточностью антигенпрезентирующей функции и способности стимулировать CD4⁺ Т-хелперы (Т-helper — Th) 1-го типа. Но с рождением ребенка и с поступлением в организм новорожденного и ребенка первых месяцев жизни микроорганизмов и их компонентов происходит стимулирование созревания дендритных клеток и повышается продукция цитокинов (ИЛ-12) этими клетками. Определенную роль играет полиморфизм рецепторов, способных распознавать паттерны патогенности микроорганизмов, — TLRs и CD14. Уровень экспрессии этих рецепторов на мембране клеток и наличие во внутренней среде организма ребенка компонентов микробного происхождения [липополисахаридов, рибонуклеиновой кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), пептидогликанов] обеспечивают постоянную стимуляцию дендритных клеток, более эффективное их созревание, способствуют «обучению» CD4⁺Th 1-го типа, повышают их количественное содержание и функциональную активность [3].

Созревание же специфической, адаптивной, иммунной защиты (приобретенного иммунитета) происходит у плода в основном на 20–40-й неделях внутриутробной жизни и продолжается после рождения ребенка на свет вплоть до периода полового созревания. Внутриутробные (фетальные) В-клетки экспрессируют только молекулы IgM. Экспрессия секреторного IgA и IgG определяется с 11–12-й

недели беременности, но она незначительна [3, 4]. В-лимфоциты новорожденных дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие IgM, но они не могут переключаться на продукцию IgG и IgA. Это объясняется недостаточной активностью CD4⁺, Т-лимфоцитов-хелперов [3, 5]. И этим объясняется крайне низкий синтез IgG и IgA у ребенка первого полугодия жизни.

Содержащиеся в крови плода антитела класса IgG имеют материнское происхождение. Они защищают плод и рожденного ребенка от того спектра патогенов, к которым у матери в процессе жизни сформировался постинфекционный или поствакцинальный приобретенный иммунитет. Примерно на 17–20-й неделях гестации концентрация IgG у плода начинает возрастать в результате перехода IgG от матери к плоду и составляет до 10% материнского уровня. Эти антитела и формируют пассивный иммунитет, защищающий ребенка от инфекционных заболеваний в первые 6–9 мес постнатальной жизни. После рождения ребенка материнские Ig постепенно подвергаются катаболизму и выводятся из организма ребенка. Окончательное выведение Ig материнского происхождения завершается к 9-му месяцу жизни ребенка.

На этом фоне к 3–4-му месяцу жизни у здорового доношенного ребенка происходит становление биосинтеза собственных IgG, и их концентрация к этому времени составляет примерно 30–40% уровня взрослых (рис. 1.1). Поэтому возраст 2–3 мес у доношенных здоровых детей рассматривается в качестве второго критического периода становления иммунитета и детского организма в целом (первый период — период новорожденности).

Продукция собственных IgM и IgA заметно отстает от продукции IgG: к концу первого года IgM составляет только 50–75% уровня взрослых, IgA — 25–30% уровня взрослых. Секреторный IgA появляется на 3–4-м месяце жизни (см. рис. 1.1). Но sIgA (секреторный иммуноглобулин А), осуществляющий местную защиту слизистых оболочек, ребенок этого возраста получает с материнским молоком.

Т-клетки доношенного новорожденного ребенка продуцируют определенный спектр цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4 (примерно 10% уровня взрослых, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8 (примерно 10–50% уровня взрослых). Поэтому регуляторная функция Т-системы лимфоцитов несовершенна и слабее, чем у взрослых. Цитотоксическая активность Т-лимфоцитов составляет 30–60% уровня активности Т-клеток взрослого человека [3, 4]. Содержание ИФН- α и - β , фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) соответствует уровню взрослых,

а ИФН- γ составляет 10% нормы взрослого. При этом у новорожденных и детей первых месяцев жизни отмечается циркуляция незрелого, функционально несостоятельного раннего ИФН. Таким образом, здоровый доношенный ребенок первого полугодия жизни имеет крайне несовершенную адаптивную иммунную систему и более совершенный врожденный иммунитет. Благодаря ему и Ig класса G, полученным ребенком от матери во время беременности, и Ig и особенно sIgA, получаемым с молоком матери при грудном вскармливании, он вряд ли заболеет ОРЗ.

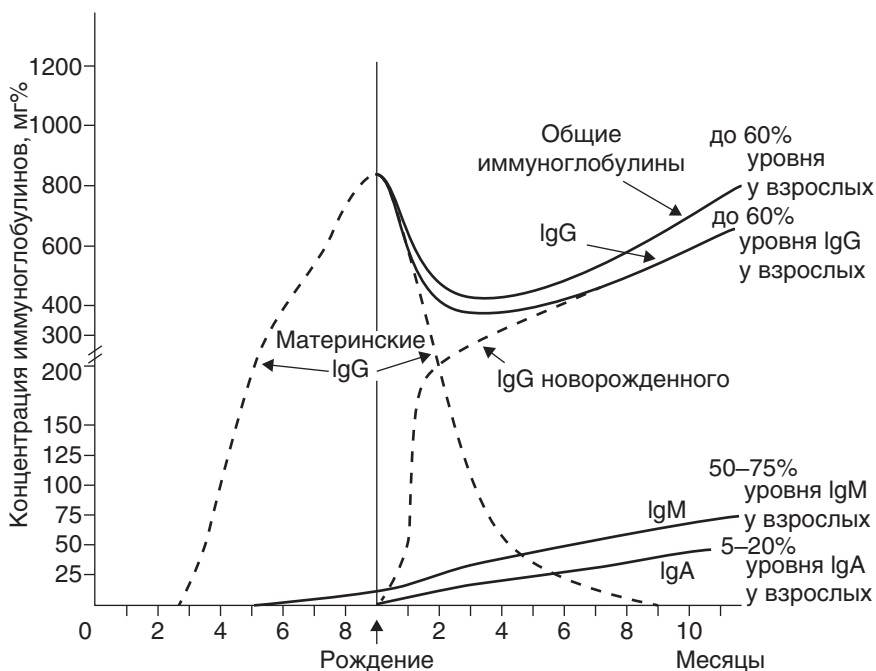


Рис. 1.1. Динамика материнских и собственных иммуноглобулинов сыворотки крови плода и новорожденного [3]

Совсем другое дело, если ребенок недоношен, если он родился с внутриутробной инфекцией, имеет тяжелый порок развития или перенес тяжелое гипоксически-геморрагическое поражение мозга и т.д.

У преждевременно рожденных детей, особенно рожденных до 30-й недели гестации, концентрация Ig класса G в крови заметно ниже, чем у детей, родившихся в срок. Это приводит к большей инфекционной незащищенности ребенка.

Внутриутробное инфицирование плода, врожденные пороки развития, особенно тяжелые, гипоксически-геморрагическое поражение мозга повышают вероятность формирования разнообразной иммунопатологии в раннем периоде (первый и второй критические периоды в жизни ребенка), что обуславливает более высокую восприимчивость ребенка к респираторным инфекциям. У таких детей в первом полугодии жизни отмечаются ОРЗ.

Как уже говорилось, к 6–9-му месяцам жизни ребенка полностью элиминируются Ig класса G, полученные им от матери. Синтез же собственных IgG к этому возрасту достигает примерно 50% уровня взрослого человека, на втором году жизни — примерно 60–65% уровня взрослого [3, 4]. Уровень IgM у здорового доношенного ребенка во втором полугодии первого года жизни колеблется между 50 и 75% уровня взрослого, на втором году жизни он достигает 75–80% уровня взрослого [3, 4]. Уровень IgA, осуществляющего местную защиту слизистых оболочек, даже у здоровых грудных детей и детей раннего возраста низок. Он составляет от 10 до 20–25% уровня взрослого человека [3, 4].

У детей второго полугодия первого года жизни и детей второго года жизни отмечается довольно низкий уровень всех показателей ИФН и их активности. Одним из ключевых механизмов неадекватного функционирования ИФН-системы у новорожденных и детей раннего возраста является ее зависимость от нарушений равновесия в системе «перекисное окисление липидов — антиокислительная активность», что обуславливает более низкую противовирусную защиту ребенка и его заболеваемость вирусными ОРЗ. Установлено, что в процессе онтогенеза происходит поэтапное созревание системы ИФН с изменением ее биологических свойств и характеристик. Фагоцитоз у детей второго полугодия жизни по-прежнему носит незавершенный характер за счет того, что переваривание поглощенных микробов (четвертая фаза фагоцитоза) еще значительно снижено, несмотря на высокую активность фагоцитоза в целом [5]. Только к 12-му месяцу жизни у ребенка достигается величина взрослого фагоцитоза.

Оценивая динамику образования ИФН, завершенности фагоцитоза, нарастание основных классов Ig по мере развития и роста здорового ребенка, можно отметить, что наибольшая иммунологическая незащищенность отмечается в возрасте от 6 мес до 1,5–2 лет. Именно в этом возрасте ребенок полностью утрачивает пассивный материнский иммунитет, тогда как способность к выработке собственных антител, образованию ИФН находится лишь в стадии развития, не достигая активности взрослого человека. Этим объясняется легкая

восприимчивость детей этого возраста к ОРЗ бактериальной природы, вызванным пневмококком, гемофильной палочкой, моракселлой катаралис, ОРЗ вирусной природы, желудочно-кишечным заболеваниям, другим инфекционным болезням.

Не случайно именно поэтому третий критический период в жизни и функционировании ребенка приходится на второй год жизни (первый период — период новорожденности, второй период — между 2-м и 3-м месяцами жизни, когда снижается уровень пассивно переданных от матери Ig, а биосинтез собственных Ig еще не очень высок).

В третий критический период интенсивно формируется адаптивный, приобретенный иммунитет — способность переключения синтеза Ig с IgM на IgG (сначала возникает возможность синтеза IgG1, IgG3, а затем IgG2 и IgG4). В целом же системный и особенно местный иммунитет остаются еще недостаточно эффективными. Это связано с недостаточностью регуляторной функции CD4⁺ Th 1-го типа, низкой продукцией ИФН-у, взаимодействием CD4⁺ Th 2-го типа с В-лимфоцитами [3].

При учете всех этих факторов становится понятным, почему неблагоприятное течение беременности, недоношенность, внутриутробное инфицирование, искусственное вскармливание значительно повышают риск развития ОРЗ у ребенка на втором году жизни и, в меньшей степени, все же увеличивают риск развития ОРЗ в последующие 3–4 года жизни ребенка. Кроме того, следует учитывать, что процесс созревания иммунной системы ребенка может, так сказать, тормозиться извне за счет нарушения питания ребенка во втором полугодии первого года, на втором году жизни и повторных инфекционных заболеваний или под влиянием генетически детерминированного первичного иммунодефицита.

Своеобразие и частоту инфекционного процесса у детей, и в частности заболеваемости ОРЗ, трудно понять без учета формирования аллергической реактивности в возрастном аспекте. Показано, что если у детей в возрасте до 1 года преобладают кожные и желудочно-кишечные проявления аллергии, то со второго полугодия первого года жизни и на втором году жизни возникают аллергические реакции и со стороны верхних дыхательных путей (ВДП) в виде стенозирующих ларингитов, обструктивных бронхитов [6].

Процесс формирования аллергической реактивности коррелирует с содержанием в сыворотке крови ребенка IgE, участвующего в аллергических реакциях. Известно, что у новорожденных и детей первого года жизни IgE практически не обнаруживается, а с увеличением возраста

концентрация его нарастает [6]. Чрезмерное нарастание IgE в крови детей способствует пролонгированию преобладания Th-2 пути иммунного ответа, свойственного плодам, новорожденным и детям первых месяцев жизни, который должен сменяться на преобладание Th-1 ответа, свойственного инфекционному процессу у взрослого человека. Преобладание Th-2 пути иммунного ответа способствует развитию ОРЗ как вирусной, так и, в меньшей степени, бактериальной природы.

В возрасте 2–6 лет еще сохраняется недостаточность иммунологической защиты ребенка, так как концентрация IgG достигает уровня взрослого человека только к 6–8 годам, а IgA — еще позже, только к 10–12 годам. Отличительной особенностью специфического, адаптивного иммунитета в этот период детства является то, что при высокой пролиферативной активности лимфоцитов фракция недифференцированных, «наивных» лимфоцитов у детей больше, чем у взрослых, и характерен более высокий уровень клеточной цитотоксичности [7]. Созревание же специфического иммунитета происходит у ребенка только в период полового созревания.

Наряду с этим в этот период детства, то есть в период окончания раннего детства и дошкольный период детства, действуют и другие неблагоприятные с точки зрения повышения склонности детей к ОРЗ факторы:

- во-первых, начиная с 1,5–2 лет жизни значительно расширяются контакты ребенка, что ведет к повышению инфекционной нагрузки;
- во-вторых, большинство детей с возраста 2,5–3 лет начинают посещать детские дошкольные учреждения (ДДУ) — детские сады, и инфекционная нагрузка у них резко увеличивается, что способствует заболеваемости ОРЗ;
- в-третьих, именно в возрасте 2–4 лет происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные антигены с превалирования Th-2 пути ответа, свойственного плодам, новорожденным и детям первых месяцев жизни, на Th-1 ответ, типичный для инфекционного процесса у взрослых [7, 8];
- в-четвертых, именно в этот период, в возрасте 2–3 лет, происходит процесс созревания лимфатического глоточного кольца Пирогова–Вальдейера, лимфоэпителиальной глоточной системы (ЛЭГС) ребенка, осуществляющей местную противоинфекционную защиту респираторного тракта, в том числе и от ОРЗ вирусного и бактериального генеза;

- наконец, в-пятых, в этот возрастной период ребенок переживает четвертый критический период иммунобиологической защиты в своей жизни.

Как известно, инфекционная нагрузка — это количество инфекционного начала, приходящееся на организм. Поскольку дети в возрасте 1,5–2 лет начинают активно контактировать с детьми их возраста и более старшими детьми, с родителями этих детей во время игр, с первыми встречными взрослыми людьми в транспорте, в магазинах, аптеках и т.д., инфекционная нагрузка у ребенка значительно возрастает. Н.А. Абрамова в своей работе выявила, что часто болеющие дети (ЧБД) ОРЗ из благополучных семей, не посещающие ДДУ, в возрасте второго полугодия — на втором году жизни часто вывозились родителями на курорты страны и за рубеж [9]. Этот факт значительно увеличивает именно инфекционную нагрузку у детей и приводит к снижению их иммунобиологической защиты и более частой заболеваемости ОРЗ.

В возрасте 2,5–3 лет основная масса детей начинает посещать ДДУ, куда каждый ребенок приносит «своих» микробов-возбудителей, которых он носит главным образом в носоглотке. Встречаясь с новыми для них возбудителями или штаммами возбудителей (будь то вирусные или бактериальные возбудители или то и другое вместе), дети инфицируются и заболевают. Поэтому у подавляющего большинства детей, начинающих посещать ДДУ, максимальный уровень заболеваемости ОРЗ имеет место только в первый год посещения ДДУ.

А.Л. Заплатников и А.А. Гирина при анализе респираторной заболеваемости у детей, посещающих ДДУ, с учетом продолжительности их посещения показали, что у подавляющего большинства из них частота ОРЗ имеет сильную прямую корреляцию с длительностью пребывания в организованном коллективе [10]. Через 1–1,5 года эта корреляция пропадает, а большинство детей начинают болеть все реже и реже. То есть происходит процесс адаптации ребенка к резко увеличившейся инфекционной нагрузке.

Наибольший интерес вызывают особенности иммунного ответа детей первых лет жизни и регуляция равновесия между Th-1 и Th-2 типами ответов лимфоцитов. Известно, что баланс Th-1/Th-2 играет важную роль в регуляции иммунного ответа. Th-1-клетки в основном специализируются на продукции γ -ИФН, ИЛ-12, ИЛ-2 и ФНО- α , а Th-2-клетки продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13 [7]. Th-1-лимфоциты потенцируют развитие клеточного иммунного ответа, направленного против внутриклеточных патогенов, в частности вирусов. Th-2-клетки

усиливают развитие гуморального иммунного ответа против внеклеточных патогенов, в том числе бактерий, и многоклеточных паразитов.

Как известно, у детей в возрасте 2–4 лет, а у некоторых детей, например у родившихся глубоко недоношенными, позднее, в возрасте 3–6 лет, происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные антигены с превалирования Th-2 пути, свойственного плодам и новорожденным детям, на Th-1 ответ, типичный для инфекционного вирусного процесса у взрослых [7, 8, 11]. Важными являются также и взаимодействие с антигенпредставляющими клетками. Так, при контакте CD28 Т-клетки с CD80 В-лимфоцита преимущественно реализуется Th-1 тип иммунного ответа, а при контакте CD28 Т-клетки и CD86 дендритной клеткой или макрофагом — Th-2 тип ответа [12]. Важную роль также играет и микроокружение органов, в которых происходит дифференцировка Th-клеток. Так, микроокружение лимфоузлов способствует развитию Th-1 типа иммунного ответа, а микроокружение слизистых оболочек — развитию Th-2 типа [12]. Однако, безусловно, центральную роль в регуляции баланса Th-1/Th-2 играет цитокиновый профиль. Так, ИЛ-12, продуцируемый антигенпрезентирующими клетками после их активации липополисахаридами или вирусными нуклеиновыми кислотами, стимулирует образование Th-1-клеток, повышает синтез γ -ИФН [12]. Следовательно, имеет место взаимный антагонизм Th-1 и Th-2 пути ответа.

У плода, новорожденного и детей первых месяцев жизни преобладает, как мы уже не раз говорили, Th-2 тип иммунного ответа. Иммунный ответ по Th-2 типу типичен для аллергической (атопической) патологии. В патогенезе аллергических болезней, в частности атопической бронхиальной астмы, основную роль играет ИЛ-4, переключаящий синтез Ig на IgE, а также ИЛ-5, ответственный за привлечение в очаг воспаления эозинофилов, поддерживающих хроническое воспаление дыхательных путей (ДП) [12]. Поэтому дисбаланс между Th-1 и Th-2 продукцией, наблюдаемый в раннем детстве и дошкольном возрасте, может сохраняться при аллергии длительное время.

Кроме того, у детей раннего возраста может отмечаться воздействие различных вредных факторов окружающей среды, способных изменить баланс цитокинов в направлении Th-2 ответа [12], который способствует развертыванию аллергии и ОРЗ. Именно поэтому аллергия у детей раннего и дошкольного возраста сопровождается повышенной заболеваемостью ОРЗ, так как, с одной стороны, Th-2 ответ способствует заболеванию ОРЗ, особенно вирусной природы. С другой стороны,

у этих детей не образуется стойкого постинфекционного иммунитета после перенесенного респираторного заболевания, что способствует повторной заболеваемости ОРЗ.

Лимфатическое глоточное кольцо Пирогова—Вальдейера — это расположенная на границе ротовой полости и глотки лимфоидная ткань, окружающая вход в ДП и пищеварительные пути [13]. Лимфатическое глоточное кольцо является частью лимфатической системы организма, отсюда его второе название — ЛЭГС. Оно состоит из двух нёбных миндалин, двух трубных миндалин, находящихся в области слуховых труб, глоточной миндалины (аденоидов), язычной миндалины и лимфоидных гранул и боковых лимфоидных валиков на задней стенке глотки [13]. Все эти скопления лимфаденоидной ткани образуют вместе с рассеянными в слизистой оболочке глотки лимфатическими фолликулами лимфатическое глоточное кольцо, которое представляет собой часть общей лимфатической системы, выполняющей кроветворную (лимфопоэз) и защитную (обезвреживание токсических и инфекционных начал, попадающих на слизистые оболочки из ротовой полости) функции. В процессе обезвреживания микробов происходит иммунобиологическая перестройка организма и выработка активного местного иммунитета.

Нёбные миндалины закладываются на 9-й неделе эмбриогенеза, на 17–18-й неделях гестации появляются первые лимфатические узелки. Глоточная миндалина развивается на 4-м месяце внутриутробного периода. Язычная миндалина закладывается на 5-м месяце [13, 14].

Миндалины достигают своего максимального развития в детском возрасте. Вот как это происходит.

Дифференциация фолликулов нёбных миндалин происходит раньше, чем во всех других миндалинах, — на 5–6-м месяцах жизни, так как после рождения организм ребенка сразу же начинает подвергаться действию бактерий и токсичных веществ, стимулирующих формирование фолликулов. Но полного развития нёбные миндалины достигают на втором году жизни ребенка. Лакуны нёбных миндалин у детей 2–4 лет глубокие (у устья узкие), густо ветвящиеся; узкие ходы отдельных лакун заканчиваются расширениями. Надо сказать, что все это способствует возникновению воспалительного процесса в нёбных миндалинах [13, 14].

Язычковая миндалина у детей тоже формируется к 2 годам, но она меньше, чем у взрослых, крипты язычной миндалины более мелкие и менее ветвистые, в них редко возникает воспалительная реакция.

Аденоиды, или глоточная миндалина, полного развития достигает несколько позже, к 3–4 годам. Она локализуется в так называемой стратегической зоне ВДП, там, где регистрируется наиболее интенсивное антигенное воздействие. У детей в этот возрастной период полость носоглотки низкая и остроугольная, в связи с чем даже небольшое увеличение глоточной миндалины (аденоидов) может значительно нарушить носовое дыхание ребенка [13, 14].

Миндалины достигают наибольшей величины и функциональной зрелости к 4–6 годам. Гипертрофия лимфоидной ткани миндалин, отмечаемая в этот период, обусловлена процессами интенсивного формирования активного иммунитета, направленного на обезвреживание инфекционно-токсичных агентов, проникших в миндалины. Иммунитет сопровождается местной выработкой антител. Таким образом, миндалины и ЛЭГС в целом можно отнести к одному из центральных органов иммунитета, регулирующих иммунную активность лимфоидной системы.

Эпителиоциты слизистой оболочки носоглотки и миндалин образуют петлистую сеть, где сосредотачиваются мигрирующие из общего кровотока лимфоциты. Эти лимфоциты являются тимусзависимыми. Тимуснезависимыми являются В-лимфоциты, они локализуются в миндалинах, в фолликулярных структурах и плазматических клетках.

ЛЭГС участвует в производстве и «обучении» В-лимфоцитов для «своего региона», то есть слизистых оболочек ДП, где В-лимфоциты осуществляют местную продукцию и секрецию IgA, IgM, IgG, IgE. Кроме того, в ЛЭГС осуществляется продукция и секреция макрофагов, лизоцима, ИФН, который, являясь неспецифическим фактором противовирусного иммунитета, обладает выраженной активностью против аденовирусов, вирусов парагриппа, Коксаки, кори, а также обуславливает резистентность клеток к бактериальным токсинам. Образующиеся в миндалинах антитела распространяются по кровеносным и лимфатическим путям, влияя на иммунную реактивность всей лимфоидной системы.

Проходя между эпителиальными клетками миндалин, мигрирующие из крови лимфоциты нарушают целостность эпителиального покрова, образуя так называемые физиологические раны, или ходы, которые обеспечивают контакт лимфоидной ткани глотки и миндалин с внешней средой. Именно эти внутриэпителиальные ходы «дозируют» поступление антигенов в ЛЭГС, обеспечивая адекватную антигенную нагрузку на лимфоидный аппарат глотки [7, 14]. После перенесенных ОРЗ в миндалинах формируются Т-клетки памяти, участвующие

в обработке вторичного иммунитета с образованием антител и гарантирующие предохранение организма от повторного инфицирования. При нарушении целостности эпителия под воздействием повторных инфекций антигенная нагрузка на ЛЭГС неизмеримо возрастает, что приводит к ее перенапряжению, а иногда и истощению.

Лимфатическое глоточное кольцо также выполняет и кроветворную функцию (лимфопоэз).

Возрастная гипертрофия ЛЭГС в 4–6-летнем возрасте находится под генетическим контролем и зависит от морфотипа данного индивидуума. Наряду с этим на процессы гипертрофии и гиперплазии ЛЭГС немалое влияние оказывает воздействие внешних, фенотипических факторов. Таких факторов множество. Это экологическое неблагополучие окружающей среды, проживание в сырых, плохо вентилируемых помещениях, большая скученность живущих в них людей, посещение ребенком ДДУ, недостаточное и (или) неправильное питание, неправильное лечение предшествующих респираторных заболеваний, перенесенные ребенком тяжелые заболевания, особенно инфекционные, глистная инвазия, повторяющиеся стрессовые воздействия, а также ряд других факторов [7, 12, 15].

При достаточно интенсивном воздействии фенотипических факторов они способны нарушить хрупкое равновесие между нормой и патологией, и у ребенка развивается выраженная гиперплазия ЛЭГС, нарушается лимфоэпителиальный симбиоз, создаются предпосылки для неадекватной стимуляции иммунной системы, формирования иммунной дисфункции. Это также способствует более частой заболеваемости ОРЗ у детей.

И наконец, между четвертым и шестым годами развития ребенка имеет место четвертый критический период иммунобиологической жизнедеятельности ребенка. Он связан со второй перестройкой в кроветворении, когда в периферической крови начинают преобладать гранулоциты. Эта перестройка отражает иммунобиологическую перестройку иммунного ответа на инфекционные антигены с преобладанием Th-1 ответа организма.

Перечисленные выше факторы, а именно несовершенство иммунной защиты от инфекций, увеличение инфекционной нагрузки на ребенка в возрасте свыше 2 лет, перестройка иммунобиологической защиты в возрасте 2–4 лет и созревание, гипертрофия и порой гиперплазия местной иммунной защиты глотки (ЛЭГС), способствуют повышению заболеваемости детей ОРЗ в возрасте от 2 до 6 лет.

Пятый критический период приходится на подростковый возраст и обусловлен половой дифференциацией и процессами созревания организма. Он начинается в возрасте 13–14 лет у мальчиков и 11–13 лет у девочек. Половые гормоны — андрогены и эстрогены — воздействуют на органы и клетки-мишени иммунной системы, стимулируют или ингибируют определенные субпопуляции, регуляторные и эффекторные механизмы. При этом отмечается снижение массы лимфоидных органов. У большинства здоровых детей максимум увеличения площади небных миндалин приходится на возраст 3–5 лет, а увеличение глоточной миндалины (аденоидов) — на возраст 5–7 лет. После этих пиков отмечается постепенная редукция лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца. К подростковому периоду жизни ребенка, обычно после 9–10 лет, по мере совершенствования иммунной системы ребенка в целом, гипертрофия ЛЭГС снижается, возникает физиологическая возрастная инволюция лимфоидной ткани с частичной ее дегенерацией и заменой на фиброзную, соединительную ткань. Размеры миндалин начинают уменьшаться, и к 16–20 годам обычно сохраняются лишь их небольшие остатки.

Таким образом, очевидно, что становление иммунной системы ребенка продолжается в течение всего периода детства и представляет собой сложный, многоэтапный процесс, каждый период которого характеризуется определенными онтогенетическими особенностями организма ребенка. Наиболее сложный период с точки зрения иммунной защиты от заболевания ОРЗ приходится на возраст 2–6 лет. Именно на этот возраст приходится и первая, самая большая волна заболеваемости ОРЗ в детском возрасте. Она составляет от 4 до 6–8 заболеваний в год. Среди школьников, то есть к подростковому возрасту, заболеваемость снижается до 2–5 случаев в год, а среди взрослых не превышает 2–3 заболеваний на протяжении года [1, 7, 10, 11].

Такая всеобщая закономерность прослеживается у детей во всех странах мира независимо от экономического уровня их развития. Например, американский исследователь J.G. Bartlett [16] в своем руководстве по респираторной патологии приводит данные В. Guyer и соавт., отражающие типичную динамику уровня заболеваемости ОРЗ в детском возрасте (рис. 1.2).

Мы решили на основании данных по заболеваемости ОРЗ (включая грипп), полученных при всеобщей диспансеризации детей в нашей стране в 2002 г., построить график динамики заболеваемости ОРЗ в детском возрасте (рис. 1.3) [6].

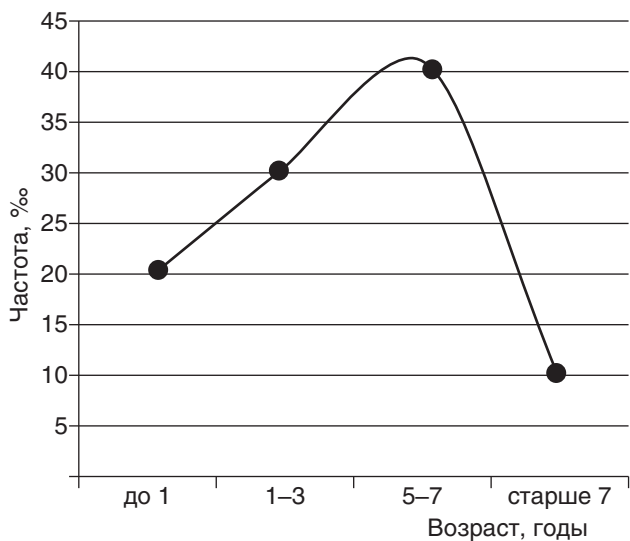


Рис. 1.2. Заболеваемость инфекциями респираторного тракта в детском возрасте (по данным Guyer В. и соавт., 1995)

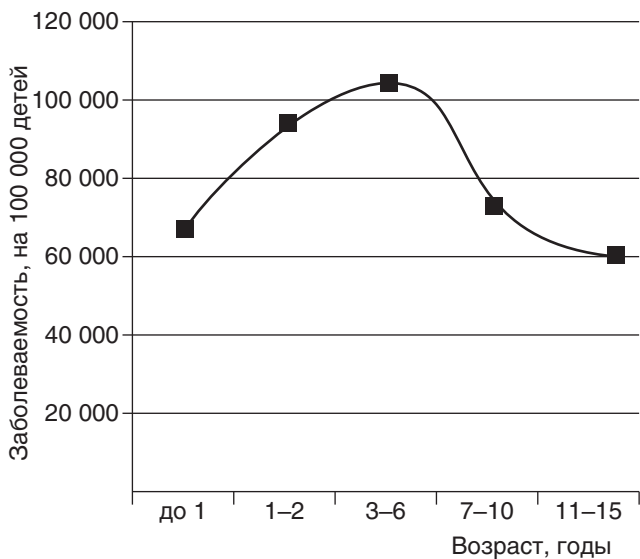


Рис. 1.3. Заболеваемость респираторными инфекциями детей в РФ по данным всеобщей диспансеризации детского населения в 2002 г.

На рис. 1.3 приведены статистические данные Министерства здравоохранения (МЗ) РФ на 2002 г., и они практически полностью совпадают с данными В. Сувер и соавт., приведенными ими в 1995 г. Только у В. Сувер и соавт. на графике динамики заболеваемости детей ОРЗ отмечено более резкое снижение заболеваемости у детей старше 7 лет. Сравнение кривой, полученной нами, с кривой, отражающей темпы гипертрофии и гиперплазии ЛЭГС, показало, что у наших детей отмечаются пик гипертрофии ЛЭГС в возрасте 3–4 лет и второй пик, правда, более низкий, — в возрасте 7–11 лет, когда ребенок начинает ходить в школу, где формируется новый коллектив и снова резко возрастает инфекционная нагрузка на организм ребенка (рис. 1.4). Но в этот период жизни ребенка (в 7–11 лет) уже отмечается более совершенная иммунобиологическая защита от инфекционных начал, завершается переориентация иммунного ответа, поэтому кривая на графике заболеваемости ОРЗ стала более полой.

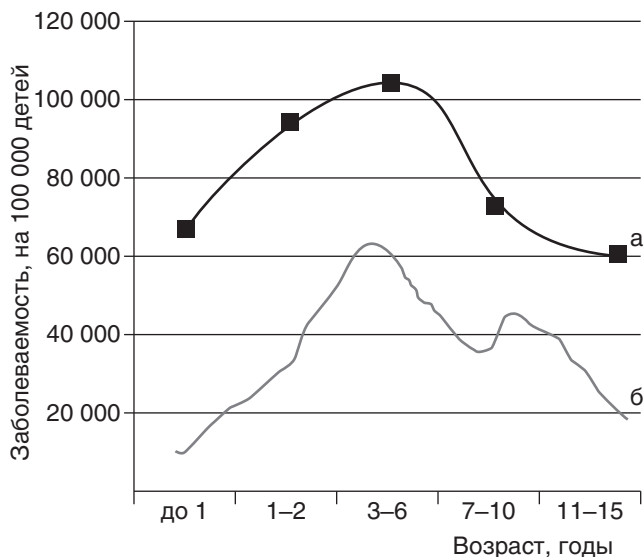


Рис. 1.4. Заболеваемость острыми респираторными заболеваниями и темпы развития ткани лимфатического глоточного кольца у детей: а — заболеваемость острыми респираторными заболеваниями в возрастном аспекте; б — темпы развития ткани лимфатического глоточного кольца у детей

Таким образом, полученные данные с убедительностью говорят о том, что эта закономерность повышенной заболеваемости ОРЗ

у детей раннего и дошкольного детского возраста всеобщая и не зависит от страны проживания ребенка, и это не отклонение от нормы, а онтогенетическая особенность данного возрастного периода, что, однако, не исключает необходимости борьбы с повышенной заболеваемостью ОРЗ в детском возрасте.