

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. – М.: Медицина, 2003. – 320 с.
2. Чистяков Г.М. Специфическая гипосенсибилизация при бронхиальной астме // Бронхиальная астма у детей. / Под ред. С.Ю. Каганова. – М.: Медицина, 1999. – С. 313–326.
3. Holgate S.T. The epidemic of allergy and asthma // J. Nature. – 1999. – Vol. 402. – P. 2–4.
4. Балаболкин И.И., Корюкина И.П., Ксензова Л.Д. Поллинозы у детей. – М.: Медицинская книга, 2004. – 157 с.
5. Хутыева С.Х., Федосеева В.Н. Аллергенспецифическая иммунотерапия бронхиальной астмы. – М.: Экон, 2000. – С. 252.
6. Malling H.J., Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // J. Allergy. – 1993. – Vol. 48. – Suppl. 14. – P. 9–35.
7. Bousquet J., Michel F.B. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? // J. Allergy Clin. Immunol. – 1994. – Vol. 94. – P. 1–11.

© Коллектив авторов, 2006

Ф.С. Харламова, Т.П. Легкова, Л.И. Фельдфикс, Н.А. Гриненко,  
Е.В. Чернова, Г.Н. Чувиров, В.Ф. Учайкин

## ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ КРУПОМ И ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Морозовская детская клиническая больница, Москва

С целью изучения спектра наиболее часто встречающихся внутриклеточных патогенов и возбудителей герпетических инфекций у часто болеющих ОРЗ с рецидивами крупы (РК) и бронхообструкции (РОБ) и целесообразности проведения иммунокорригирующей и противовирусной терапии обследовано 40 детей в возрасте от 18 мес до 14 лет (у 28 — РК, у 8 — РОБ и у 4 — РК+РОБ). Методом ИФА определяли антитела классов IgM и IgG к токсоплазме, микоплазмам и хламидиям, к капсидному и ядерному антигенам EBV, CMV, HHV6, HSV 1, 2; методом ПЦР исследовали ДНК указанных герпесвирусов в крови, моче и слюне, а также в РИФ методом моноклональных антител идентифицировали антигены вирусов в лимфоцитах периферической крови. Проводили мониторинг иммунологических показателей фагоцитоза и клеточного иммунитета и уровня IgE. Результаты исследований свидетельствуют о высокой частоте обнаружения персистирующей герпетической инфекции, преимущественно в виде ассоциаций вирусов, в составе которых преобладают CMV, EBV и HHV6, которая регистрируется на фоне угнетения Т-хелперной и фагоцитарной активности иммунитета. Патогенетически обоснована и оценена эффективность противовирусной и иммунокорригирующей терапии в виде 3 схем: в испытуемой группе в 1-й группе — Арбидол+Виферон, во 2-й группе — Гепон+Арбидол+Виферон и в группе сравнения — Виферон. Более выраженный клинико-иммунологический эффект терапии со снижением показателей вирусной антигенемии и частоты рецидивов РК и РОБ достигался при комбинированном применении Гепона интраназально, Арбидола внутрь и Виферона в виде суппозитория по прерывистой схеме в течение 3 мес.

Authors examined 40 children aged 18 months — 14 years old, including 28 with recurrent croup (RC), 8 with recurrent obstructive bronchitis (ROB) and 4 with RC+ROB — in order to study spectrum of most common intracellular pathogens and pathogens of herpetic infections in children with frequent acute respiratory viral infections and RC and ROB and to prove the necessity of immunocorrecting and anti-viral therapy. Examination included determination of IgM and IgG antibodies to Toxoplasma, Mycoplasma, Chlamydia, to core and nuclear antigens of CMV, EBV, HHV6, HSV 1,2 by immunoassay method, determination of viral DNA in serum, urine and saliva by PCR method; identification of viral antigens in peripheral blood lymphocytes by method of monoclonal antibodies. Authors also performed monitoring of immunologic parameters of phagocytosis and cellular immunity and total IgE level. Results of study testify to high incidence of persistent herpetic infection, in prevalence presented by association of viruses, with domination of CMV, EBV and HHV6, which was registered on the background of depressed T-helper and phagocytic activity of immunity. Efficacy of anti-viral and immunocorrecting therapy was pathogenetically proved and estimated. This therapy was used as three protocols: in 1st

**group — Arbidol+Viferon, in 2nd group Hepon+Arbidol+Viferon; in control group- Viferon only. Most significant clinical and immunologic effect of therapy with decreased parameters of viral antigenemia and with reduced incidence of RC and ROB relapses was received in cases of combined usage of intranasal Hepon, oral Arbidol and Viferon in suppositories according to intermittent protocol during three months.**

В настоящее время рецидивирующий круп (РК) и рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ) рассматриваются как проявление гиперчувствительности дыхательных путей к инфекционным и неинфекционным аллергенам [1, 2]. Согласно современной концепции патогенеза, рецидивы крупа возникают у детей, страдающих атопией с депрессией клеток системы мононуклеарных фагоцитов, Т- и В-клеточных звеньев иммунитета, интерферонотенеза и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов при длительном воздействии триггерных факторов (в основном, инфекционных), способствующих формированию хронического аллергического воспаления с исходом в поствоспалительный фиброз дыхательных путей [3]. Показано, что у этих детей в эпителии слизистой оболочки носоглотки персистируют антигены вируса гриппа А в 30,7%; гриппа В — в 18,4%; в виде ассоциаций грипп В+RS-вирус — в 34%; грипп А+парагрипп; грипп В+парагрипп и грипп А+В — до 16,5% случаев [4]. Кроме того, клетки слизистого эпителия носо- и ротоглотки часто являются мишенями широко распространенных герпесвирусов. Среди известных 8 вирусов семейства герпесов наиболее часто инфекцию у детей вызывают цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна–Барра (EBV), вирус простого герпеса (HSV1, 2) и вирус герпеса человека 6-го типа — HHV6 [5, 6]. Инфицирование указанными вирусами в большинстве случаев в постнатальном периоде происходит воздушно-капельным путем.

У 80—90% детей CMV-инфекция (ЦМВИ) протекает бессимптомно в латентной форме, при которой возможна пожизненная персистенция CMV. Манифестно у детей первого года жизни постнатальная ЦМВИ чаще проявляется симптомами ОРЗ, с явлениями бронхообструкции и ее рецидивами, коклюшеподобным кашлем и интерстициальной пневмонией [6–9].

К 3 годам жизни до 20–70% детей становятся носителями EBV. Одновременно или вскоре после попадания вируса в эпителий слизистой оболочки ротоглотки и верхних дыхательных путей происходит заражение лимфоцитов [8, 10]. Существуют определенные различия в инфицировании эпителиоцитов и лимфоцитов. В эпителиоцитах вирус проходит полную репликацию с образованием большого количества вирионов, лизисом эпителиоцитов с последующим заражением соседних клеток. При инфицировании В-лимфоцитов лишь в небольшом проценте клеток вирус реплицируется, а в остальных — находится в латентном состоянии. Наиболее изученным является механизм взаимодействия EBV с В-лимфоцитами. В составе су-

перкапсида вируса имеются гликопротеиновые комплексы — гр 350, 85, 25 и 42. При взаимодействии с В-лимфоцитами ведущую роль играет комплекс гр 350, который по структуре аминокислотных последовательностей имеет сходство с компонентом компонента С3dg и взаимодействует с молекулой CD21 на поверхности В-лимфоцита, являющейся для него рецептором. Путем такого взаимодействия достигается адгезия вируса к клетке и начало эндоцитоза [10, 11]. Для пенетрации вируса в клеточную мембрану необходимо взаимодействие комплекса из остальных гликопротеиновых комплексов с  $\beta$ -цепью молекулы HLA 2-го класса [12], тогда как для взаимодействия вируса с эпителиоцитами необходимо присутствие гр 85 и 25, для которых на них существует специальный рецептор [10]. Первичная EBV-инфекция протекает бессимптомно и только в ряде случаев может проявляться как инфекционный мононуклеоз. При этом на ранних этапах инфицирования возможно инфицирование Т- и НК-клеток с развитием хронической EBV-инфекции с персистенцией вируса в лимфоцитах на протяжении всей жизни [13]. Способность EBV к персистенции, несмотря на высокую иммуногенность, указывает на то, что вирус выработал механизм ускользания от иммунного ответа [14]. Экспрессируемый EBV белок BCRF-1, по аминокислотной последовательности совпадающий на 70% с цитокином IL10 и вызывающий его мимикрию, способствует тем самым подавлению синтеза INF $\gamma$  периферическими мононуклеарами [15]. Другой экспрессируемый им белок BARF-1 функционирует как растворимый рецептор к IL1 и, связывая его, блокирует активность INF $\alpha$ . Это обеспечивает ускользание вируса от иммунного надзора при острой инфекции и при ее реактивации [16]. Таким образом, EBV-инфекция считается заболеванием иммунной системы с нарушением интерферонообразования, а иммунодепрессивное действие вируса приводит к активации вторичной флоры, вовлекая в процесс различные органы. Длительное персистирование EBV может приводить к возникновению рака гортани, легких, носоглотки. У детей EBV-инфекция нередко протекает по типу ОРЗ с мононуклеозоподобным синдромом [13].

Сравнительно недавно изучен вирус герпеса человека 6-го типа (HHV6), который у детей может вызывать эритему с симптомами васкулита (внезапная эритема), отит, диарею, энцефалит, гепатит и синдром хронической усталости на фоне инфицирования Т-лимфоцитов (CD4) с угнетением их функционального состояния [5, 6, 8]. Кроме того, известно, что данный вирус способен пора-

жать и другие Т-клетки с детерминантами CD3+, CD5+, CD7+, CD8+, а также моноцитарно-макрофагальные, мегакариоцитарные клетки, глиобластные, В-лимфобластные и тимусные линии клеток [5, 8].

Первичное инфицирование HSV (ВПГ) в 40% случаев происходит уже в раннем детском возрасте. Клинически ВПГ-инфекция у этих детей часто проявляется стоматитом и поражениями слизистой оболочки верхних дыхательных путей, а среди школьников и подростков чаще протекает бессимптомно в персистирующей форме. Наиболее тяжелые проявления ВПГ-инфекции (чаще при ее реактивации) развиваются на фоне стресса и иммунодефицитных состояний, проявляясь конъюнктивитом, кератитом, энцефалитом и другими генерализованными поражениями различных органов [5, 6, 8].

Таким образом, учитывая эволюционно сложившийся тропизм герпес-вирусов к иммунокомпетентным клеткам и эпителию слизистой оболочки респираторного тракта, можно полагать, что инфицирование ими на фоне иммунодефицитных состояний, каковыми страдают дети при РК и РОБ, существенно углубляет депрессию иммунокомпетентных клеток, местной иммунной защиты дыхательных путей и способствует увеличению частоты рецидивов и неблагоприятных исходов болезни.

Целью нашего исследования явилось изучение спектра наиболее часто встречающихся внутриклеточных патогенов и возбудителей герпетических инфекций у часто болеющих ОРЗ, сопровождавшихся рецидивами крупа (РК) и /или бронхообструкции (РОБ).

#### Материалы и методы исследования

Обследовано 40 детей в возрасте от 18 мес до 12 лет. У 28 был РК, у 8 — РОБ и у 4 — РК+РОБ.

В клинической картине болезни у этих детей частота ОРЗ с рецидивами крупа и/или обструкции бронхов составляла в среднем от 3 до 10 эпизодов в год, 13 детей болели практически ежемесячно. У 20 (50%) из них была выраженная лимфоаденопатия с уплотнением консистенции множественных периферических лимфоузлов, а при УЗИ в связи с болями в животе у 15 из них выявлялось увеличение внутрибрюшных лимфоузлов и гепатоспленомегалия. У 25 детей регистрировалась гипертрофия небных миндалин II—III степени и у 10 — разрастание аденоидных вегетаций II—III степени с явлениями аденоидита. У 5 детей диагностировали декомпенсированный хронический тонзиллит. У 10 периодически выявлялся затяжной субфебрилитет.

В аллергостатусе у 5 детей имела место пищевая аллергия, в первые 3 года жизни у 4 из них регистрировались явления атопического дерматита; у 5 детей диагностировали поллиноз. Всех детей обследовали в периоде поздней реконвалесценции

ОРЗ (спустя 3—4 недели от острых проявлений рецидива заболевания) или в момент относительного благополучия.

В соответствии с поставленной целью методом ИФА определяли антитела классов IgM и IgG к токсоплазме, микоплазмам и хламидиям (anti-Toxo; anti-Mc. pn.; anti-Cl. pn., trach., psitt.); антитела к капсидному и ядерному антигенам EBV (anti-VCA, EA EBV IgM, G); антитела к CMV (anti-CMV IgM, G); антитела к HHV6 (anti-HHV6 IgM, G); антитела к ВПГ1 (anti-HSV1 IgM, G). Методом PCR исследовали ДНК EBV, CMV, HHV6 и HSV1 в крови, моче и слюне. В РИФ методом моноклональных антител идентифицировали ранние и поздние антигены CMV (pp55, gp 160) в лимфоцитах периферической крови.

Проводили мониторинг показателей Т-клеточного звена иммунитета с помощью моноклональных антител к основным дифференцировочным маркерам (CD3, CD4, CD8); оценивали уровень общего IgE методом твердофазного ИФА.

Фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов определяли по их способности поглощать *Staph. aureus Lepin* с помощью фагоцитарного индекса.

#### Результаты

Результаты проведенных вирусологических, серологических и иммунологических исследований представлены в табл. 1—3.

У 25 (62,5%) детей с РК и у 7 (17,5%) — с РОБ обнаруживался диагностически значимый уровень anti-CMV IgG в титре от 1:8100 до 1:32 400 при норме <1:8100. ДНК CMV обнаружена у 10 из 13 обследованных (у 8 с РК в слюне и у 2 с РОБ в крови, моче и слюне). У 23 (57,5%) детей — у 20 с РК и у 3 с РОБ — обнаруживались антигены CMV в 20—34% лимфоцитов периферической крови. Моно-CMV-инфекция регистрировалась только у 2 детей с РК. У 4 детей с РК ЦМВИ сочеталась с микоплазменной инфекцией, что документировалось обнаружением anti-Mc. pn. IgM, и у одного больного с РК обнаруживались anti-Cl. pn. IgM. У 13 детей с РК и у 5 с РОБ CMV-инфекция сочеталась с EBV-инфекцией, а у остальных детей — с HHV6 и HSV1.

У 19 детей (у 13 с РК и у 6 с РОБ) обнаруживались anti-VCA EBV IgG в диагностически значимом титре (от 1:160 до 1:320 при норме <1:160), при этом у 10 из них выявлялось нарастание титров anti-EA EBV IgG — от 1:20 до 1:40 (при норме <1:20). У 12 из 17 обследованных этой группы обнаруживалась ДНК EBV в крови и у 3 — в слюне, а также идентифицировались антигены EBV в 15—35% лимфоцитов периферической крови. Моно-EBV-инфекция документирована лишь у одного ребенка с РК, у остальных 13 — EBV-инфекция сочеталась с CMV (из них у 3 с РК и у 2 с РОБ с HHV6) и у 5 с РК — с HSV1.

У 12 детей (у 8 с РК и у 4 с РОБ) обнаруживались anti-HHV6 IgG в диагностически значимом

Таблица 1

**Частота выявления персистирующей герпетической инфекции при РК и РОБ у детей**

Этиология	Вариант течения инфекции	РК	РОБ
CMV-инфекция (n=32)	Моноинфекция	2	–
	Смешанная:		
	CMV+EBV	10	3
	CMV+EBV+HHV6	3	2
	CMV+HHV6	2	–
	CMV+HHV6+HSV1	4	–
	CMV+ <i>Mс.pneumoniae</i>	1	–
	CMV+ <i>Cl.pneumoniae</i>	1	–
EBV-инфекция (n=19)	Моноинфекция	1	–
	Смешанная:		
	EBV+ CMV	8	–
	EBV+CMV+HHV6	3	2
	EBV+HSV1	5	–

Таблица 2

**Показатели иммунного статуса у детей с РК и РОБ на фоне персистирующей герпетической инфекции**

Показатели	РК	РОБ	Норма
CD3, %	54,3±2,9*	59,6±3	64±3,4
CD4, %	20,5±1*	27,8±2*	46,4±0,7
CD8, %	15,9±1,2	16,2±2,8	16,8±0,5
Фагоцитарный индекс, %	48	59	68–80
ИРИ	1,6	1,7	2,2
IgE, МЕ/мл	94,8±6,3	78±2,9	до 50

\* достоверность различия показателей при сравнении с нормой.

титре — от 1:800 до 1:3200 (при норме <1:800). У 5 из них (у 3 в крови и у 2 в слюне) обнаруживалась ДНК HHV6. HHV6-инфекция сочеталась в различных комбинациях с CMV, EBV и с HSV1. Полученные результаты свидетельствовали о преобладании смешанной персистирующей CMV-, EBV- и HHV6- инфекции с инфицированием лимфоцитарных элементов крови.

В иммунном статусе у 26 обследованных детей отмечались недостаточность Т-клеточного иммунного ответа, в основном в виде снижения показателей Т-хелперов, угнетение фагоцитарной актив-

ности нейтрофилов, а нарастание уровня IgE регистрировалось только у 8.

**Обсуждение**

В исследованиях Кладовой О.В. [3] у детей с рецидивами крупа и бронхообструкции доказана генетически детерминированная несостоятельность Т-клеточного иммунитета по Th2-типу с дефицитом SIgA и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и IgE, а также депрессия фагоцитарной системы и интерферонообразования. Указанные нарушения являются основой развития хронического вялотекущего мононуклеарно-инфильтративного воспаления при развитии инфекции с утратой фагоцитарной функции тканевых макрофагов, нейтрофилов и цитотоксических клеток. При этом фагосомы макрофагов превращаются в хранилище жизнеспособных микроорганизмов и являются дополнительным фактором пролонгирования персистенции патогенов и инфицирования других иммунокомпетентных клеток, а также накопления иммунных комплексов «IgE-антиген». По ходу респираторного тракта при этом формируется поствоспалительный фиброз верхних и нижних дыхательных путей с их гиперчувствительностью к различным триггерам, в большей степени инфекционным.

Установленная ранее персистенция респираторных вирусов и данные наших исследований о персистенции герпетической инфекции в различных ее комбинациях, инфицировании лимфоцитарных клеток с учетом выявленных иммунных нарушений (снижение показателей Т-хелперов и фагоцитарной активности нейтрофилов) могут свидетельствовать об инфицированности иммунокомпетентных клеток ассоциациями герпесвирусов с угнетением их функционального состояния. Это является предпосылкой патогенетического обоснования комбинированной иммунокорректирующей и противовирусной терапии у детей с РК и РОБ.

В нашей клинике накоплен положительный опыт применения таких иммуномодуляторов и противовирусных препаратов, как Гепон, Арбидол и Виферон у детей с впервые возникшим и рецидивирующим крупом.

Гепон является синтетическим тетрадекапептидом, препятствующим активной репликации чужеродных агентов, способствующим восстановлению неспецифической местной защиты мукоцилиарной системы и резистентности к микрофлоре [17].

Применение Арбидола у часто болеющих ОРЗ с рецидивами крупа и бронхообструкции свидетельствовало о высокой лечебной и профилактической эффективности. Этот препарат обладает иммуномодулирующим, интерферониндуцирующим, вирусспецифическим и антиоксидантным действием. Основой вирусспецифического действия Арбидола является способность ингибировать процесс слияния вирусной оболочки с мембранами эндосом



Таблица 3

**Показатели серологических исследований  
у детей с РК и РОБ и персистирующей герпетической инфекцией на фоне  
противовирусной и иммунокорректирующей терапии**

Исследуемый материал	Обследование методом ПЦР	Обнаружение ДНК		
		CMV	EBV	HHV6
Кровь	До лечения	2	12	3
	После лечения	—	6	1
Слюна	До лечения	8	3	2
	После лечения	6	1	—
Моча	До лечения	2	—	—
	После лечения	—	—	—
Лимфоциты периферической крови (норма до 15%)	РИФ с моноклональными АТ	Обнаружение антигенов		
	До лечения	в 20–34% клеток	в 15–35% клеток	—
	После лечения	в 15–25% клеток	в 10–20% клеток	—

при pH 7,4, приводящей к высвобождению вирусного нуклеокапсида и началу транскрипции [18].

Установлено, что ведущим механизмом, посредством которого осуществляется стимулирующее действие Арбидола на иммунную систему, является усиление продукции ИЛ2 [18]. Помимо влияния на Т-систему иммунитета, Арбидол способствует активации макрофагов и нейтрофилов, в большей степени их поглотительной функции, усиливая в целом их фагоцитарную активность, что является важным механизмом его действия в профилактике осложнений и частоты обострений хронических воспалительных заболеваний [18].

В настоящее время накоплен многолетний опыт, свидетельствующий о высокой противовирусной и иммуномодулирующей эффективности  $INF\alpha_2$  (Виферон), в том числе и у детей с РК и РОБ, применявшегося в комбинации с ИРС19 [4].

Опыт применения данных препаратов явился основанием для назначения Арбидола, Виферона и Гепона в 2 схемах различных комбинаций у 26 детей (у 22 с РК и у 4 с РК и РОБ). Группу сравнения составили 12 детей (9 с РК и 3 с РОБ).

В 1-й группе у всех детей документировали ЦМВИ, которая у 10 сочеталась с EBV-инфекцией и у 2 — с HHV и ВПГ1, а во 2-й группе у 6 детей с РК ЦМВИ сочеталась с HHV (у 3 из них с EBV-инфекцией); у 2 детей с РК EBV-инфекция сочеталась с ВПГ1; среди 4 детей с РК+РОБ у 2 из них ЦМВИ сочеталась с EBV-инфекцией и HHV и у других — с HHV.

В группе сравнения ЦМВИ сочеталась с микоплазменной инфекцией у 4 детей с РК и у одного с РК — с хламидийной инфекцией, и у 3 при РОБ — с EBV-инфекцией. У 3 детей с РК EBV-инфекция сочеталась с ВПГ1.

В 1-й группе у 14 детей с РК применяли Арбидол+Виферон, а во 2-й группе у 12 детей (8 — с РК и 4 — с РК+РОБ) применяли Гепон+Арбидол+Виферон.

В группе сравнения у всех больных проводили терапию Вифероном в течение 3 мес, а у детей с микоплазменной и хламидийной инфекцией — в сочетании с макролидными антибиотиками (азитромицином, макропеном или рулидом).

Препараты назначали по следующей схеме:

в 1-й группе: Арбидол назначали детям в возрасте от 1,5 до 2 лет по 0,025 г; от 2 до 6 лет — по 0,05 г; от 6 до 12 лет — по 0,1 г 3 раза внутрь в сутки ежедневно в течение 2 недель, затем 1 раз в неделю в той же дозе в течение 2,5 мес. Одновременно с ним Виферон в ректальных суппозиториях назначали в дозе 0,5 млн МЕ у детей до 3 лет и у более старших — в дозе 1 млн МЕ в сутки в течение 3 мес прерывистым курсом;

во 2-й группе: вначале проводили 5-дневный курс Гепона. Препарат в дозе 0,002 г разводили в 2 мл воды для инъекций и вводили интраназально по 5 капель в каждый носовой ход 2 раза в день. Затем назначали Арбидол и Виферон по схеме, указанной в 1-й группе.

После курса проведенной терапии у пациентов основных двух групп отмечено значительное снижение кратности респираторных заболеваний, в среднем до 2–3 раз в течение года и укорочение сроков болезни. Только у 4 детей 1-й группы спустя 3 мес после лечения и у одного ребенка из 2-й группы сразу после отмены терапии отмечались однократные эпизоды крупа со стенозом гортани в пределах 0–I степени. Отмечено уменьшение признаков аденоидита на фоне терапии и размеров гипертрофированных небных миндалин у всех наблюдавшихся детей. Исчезли проявления лимфоаденопатии у 8 детей 1-й

группы и у 6 — 2-й группы, а у остальных уменьшилось количество увеличенных ранее передне- и заднешейных лимфоузлов с улучшением качества их консистенции. Не отмечено эпизодов субфебрилитета.

Лабораторное исследование выявило инверсию ПЦР и уменьшение количества лимфоидных клеток с персистенцией антигенов вирусов у 6 пациентов 1-й группы и у 6 пациентов 2-й группы. ДНК CMV исчезла у 2 детей из крови, у 2 — из слюны и у 2 — из мочи; ДНК EBV исчезла у 6 детей из крови и у 2 из слюны; ДНК HHV исчезла из крови у 2 детей и у 2 — из слюны. Отмечено достоверное снижение показателей вирусной антигенемии в лимфоидных элементах периферической крови: у детей с ЦМВИ на 5—10% и с EBV-инфекцией — на 5—15%.

У детей группы сравнения, получавших монотерапию Вифероном, спустя 3 мес после отмены терапии, у 6 (50%) отмечалась лимфоаденопатия, повторные ОРЗ в течение последующих 6 мес отмечены у 6 (50%) детей, при этом у 3 из них регистрировались эпизоды бронхообструкции. При лабораторном обследовании не отмечено положительной динамики маркеров персистирующей герпетической инфекции, но исчезли антитела класса IgM к хламидофилле и микоплазме пневмонии.

Таким образом, полученные результаты проведенной терапии у детей с РК и РОБ на фоне пер-

систирующей смешанной герпетической инфекции демонстрируют выраженный клинический и противовирусный эффект на фоне иммуномодулирующего и интерферониндуцирующего влияния указанных препаратов, более выраженного при комбинированном их применении.

### Выводы

1. При РК и РК+РОБ у детей с высокой частотой обнаруживаются маркеры персистирующей герпетической инфекции, преимущественно в виде различных ассоциаций вирусов, в составе которых преобладают CMV, EBV-инфекция и HHV6.

2. При РК и РОБ персистенция герпесвирусов регистрируется на фоне угнетения фагоцитарной активности нейтрофилов, клеток системы мононуклеарных фагоцитов и Т-клеточного звена иммунитета, что служит патогенетическим обоснованием для применения комплексной противовирусной и иммунокорректирующей терапии.

3. Более выраженный клинико-иммунологический и профилактический эффект указанной терапии со снижением показателей вирусной антигенемии и частоты рецидивов обструкции дыхательных путей при РК и РОБ достигается при комбинированном применении Гепона интраназально в течение 5 дней, а в дальнейшем Арбидола и Виферона по прерывистой схеме в течение 3 мес.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Студеникин М.Я. и др. Клиника, диагностика, лечение и профилактика острых и рецидивирующих стенозов верхних дыхательных путей у детей. — Пермь, 1991.
2. Петрук Н.И. и др. Состояние иммунной системы у детей раннего возраста с рецидивирующими заболеваниями органов дыхания. // Вестник РУДН. — 1999. — №2. — С. 67–72.
3. Кладова О.В. Иммунопатогенез, клиника, лечение рецидивирующего крупы у детей: Автореф. дисс. докт. мед. наук. — М., 2003. — С. 55.
4. Кладова О.В. и др. Патогенетическое обоснование виферонотерапии при рецидивирующем крупе у детей. // 8-й Рос. нац. Конгресс «Человек и лекарство». — М., 2001. — С. 271.
5. Di Luca D. et al. The replication of viral DNA in human herpesvirus G infected cells. // Virology. — 1990. — Vol. 175. — P. 199–210.
6. Гранитов В.М. Герпесвирусные инфекции. — НГМА, 2001. — С. 80.
7. Фарбер Н.А. Цитомегаловирусная инфекция в клинической медицине. // Тер. архив. — 1989. — №1. — С. 6–11.
8. Fields Virology. Human Herpesvirus 6. Human Herpesvirus 7. / Eds. B.N. Fields et al. — Philadelphia, 1996. — P. 2587–2622.
9. Шахильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция. // Нов. мед. журнал. — 1997. — №2. — С. 2–6.
10. Molesworth S.J. et al. EBV gH is essential for penetration of B cells but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells. // J. Virology. — 2000. — Vol. 74. — P. 6324–6332.
11. Prota A.E. et al. The crystal structure of human CD21: implications for EBV and C3d binding. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 10641–10646.
12. Li Q. et al. EBV uses HLA class 2 as cofactor for infection of B lymphocytes. // J. Virol. — 1997. — Vol. 71. — P. 4657–4662.
13. Kawa K. EBV associated diseases in humans. // Int. J. Hematol. — 2000. — Vol. 71. — P. 108–117.
14. Babcock G.J. et al. EBV persists in memory B cells in vivo. // Immunity. — 1998. — Vol. 9. — P. 395–404.
15. Moore K.W. et al. Homology of cytochrome synthesis inhibitory factor (IL10) to the EBV gene BCRF1. // Science. — 1990. — Vol. 248. — P. 1230–1234.
16. Cohen J.I. EBV BARF1 protein is dispensable for B cell transpormation and inhibites LINF secretion from mononuclear cells. // J. Virol. — 1999. — Vol. 73. — P. 7627–7632.
17. Кладова О.В. и др. Эффективное лечение синдрома крупы с помощью иммуномодулятора Гепон. // Педиатрия. — 2002. — №2. — С. 86–88.
18. Ленева И.А. и др. Особенности вирусспецифического действия препарата Арбидол. // Арбидол: новые данные. — М., 2004. — С. 3–8.