

© Коллектив авторов, 2007

Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ: ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Ростов-на-Дону, РФ

Обследованы 78 часто болеющих детей в возрасте от 3 до 6 лет с хронической Эпштейна–Барра вирусной инфекцией. Микст-инфекция вируса Эпштейна–Барра с цитомегаловирусом и/или вирусом простого герпеса характеризовалась высокой частотой факторов риска в антенатальном и постнатальном периодах, бактериально-грибковых микст-инфекций, поражения нижних дыхательных путей и легких, проявлений лимфопролиферативного, церебрального и гастроинтестинального синдромов, глубокими нарушениями Т-клеточного, В-клеточного звеньев иммунитета, метаболизма нейтрофилов. У пациентов с хронической Эпштейна–Барра моноинфекцией обнаружены поражение верхних дыхательных путей, выраженные кардиальный и артралгический синдромы, активация В-клеточного звена иммунитета. Лечение с использованием инозина пранобекс (изопринозина) и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ (виферона) приводило к торможению репликации герпесвирусов, модуляции показателей клеточного и гуморального иммунного ответа, нормализации метаболической активности нейтрофилов, уменьшению частоты респираторных инфекций и симптомов хронической Эпштейна–Барра вирусной инфекции.

Authors examined 78 frequently sick children aged 3-6 years old with chronic Epstein-Barr viral infection. Association of Epstein-Barr infection with cytomegaloviral infection and/or with Herpes simplex infection was characterized by high rate of risk factors in antenatal and postnatal period, bacterial and fungal mixt-infections, low respiratory tract and lung damage, signs of lymphoproliferative, cerebral and gastrointestinal syndromes, significant disorders of T- cell and B-cell mediated immunity and disorders of neutrophiles metabolism. Treatment with usage of Inosine Pranobex (Isoprinosine) and recombinant interferon $\alpha 2b$ (Viferon) leaded to suppression of Herpesvirus replication, to improvement of cellular and humoral immunity parameters, to reducing of acute viral infections incidence and to suppression of chronic Epstein-Barr viral infection signs.

Проблема часто болеющих детей (ЧБД) по-прежнему сохраняет свою высокую актуальность. Группа ЧБД – это группа диспансерного наблюдения, которая включает пациентов с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма, и не имеющих стойких органических нарушений в них [1, 2]. К причинам формирования группы ЧБД относят анатомо-физиологические особенности детского организма, в том числе иммунной системы, развитие вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС), увеличение частоты контактов с больными при посещении организованных коллективов и др. [2–4]. К группе ЧБД относятся 40% детей дошкольного возраста и 15% учащихся младших классов [1–3, 5]. Высокая частота инфекционных заболеваний респираторного тракта приводит к ряду неблагоприятных последствий – нарушению физического и нервно-психического развития, задержке созревания иммунной системы, формированию хронической патологии ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и других систем, социальной дезадаптации ребенка [1–3, 5, 6]. В последнее время установлена значи-

тельная распространенность оппортунистических инфекций (герпесвирусных инфекций, хламидиоза, микоплазмоза) у данной категории пациентов, что диктует необходимость разработки новых подходов к их лечению [6–8]. Перспективным направлением совершенствования комплексной терапии ЧБД представляется включение в программу лечения инозина пранобекс (изопринозина), который обладает противовирусной, иммунокорригирующей и цитопротективной активностью [9, 10].

Цель работы – оптимизация программы лечения ЧБД с использованием инозина пранобекс (изопринозина).

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 78 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет, относящихся к группе ЧБД. Частота эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ) составляла 6–12 раз в год. У всех больных на основании клинико-лабораторного обследования диагностирована хроническая Эпштейна–Барра вирусная инфекция (ХЭБВИ) в стадии реактивации, которая у 28 детей (1-я группа; 35,9%) протекала в форме моноинфекции, у 50 больных (2-я группа; 64,1%) – в виде микст-ин-

фекции в сочетании с другими герпесвирусными инфекциями, в том числе с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) и инфекцией простого герпеса (ИПГ). Методом случайной выборки больные были распределены на 2 группы, оказавшиеся сопоставимыми по клинико-лабораторным показателям на момент начала лечения. Всем пациентам назначали рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ (ИФН $\alpha 2b$, виферон) по пролонгированной схеме [11], пробиотики, препараты метаболической реабилитации и поливитамины. В комплексную терапию 40 пациентов (15 детей 1-й группы и 25 больных 2-й группы) был включен инозин пранобекс (изопринозин) в дозе 50–100 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь. Проводили 3 курса лечения по 10 дней с интервалом 10 дней. Остальные дети (13 пациентов 1-й группы и 25 больных 2-й группы) получали только стандартную терапию.

Обследование пациентов проводили до начала лечения и через 3 месяца. Обследование включало изучение данных анамнеза, клинический осмотр, параклинические и инструментальные методы. Бактериологический анализ мазков со слизистой оболочки ротоглотки проводили по стандартной методике. Количество Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), число клеток, экспрессирующих маркеры ранней (CD25) и поздней активации (HLA DR), апоптоза (CD95), содержание В-лимфоцитов (CD20), естественных киллерных клеток (CD16) в крови изучали с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием соответствующих моноклональных антител (АО «Сорбент ЛТД», Россия). Содержание IgA, IgM и IgG определяли по G. Mancini, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – методом их преципитации полиэтиленгликолем. Интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и его адаптационные возможности исследовали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). В крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли антитела классов IgM и IgG против VCA-, EA- и EBNA-антигенов вируса Эпштейна–Барра (ВЭБ), IgM и IgG против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1, ВПГ2), хламидий, микоплазм, предранних (IEA) и поздних антигенов цитомегаловируса (ЦМВ), исследовали авидность антител класса IgG (тест-системы «Вектор-Бест», Россия). В качестве контроля обследованы 15 детей первой группы здоровья аналогичного возраста. Достоверность различий показателей оценивали с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и Вилкоксона для абсолютных величин и теста Фишера для относительных величин с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение

Изучение преморбидного фона выявило его отягощенность у всех обследованных детей. Причем у пациентов с герпесвирусной микст-инфекцией достоверно чаще, чем у больных 1-й группы, регистрировались факторы риска у матерей (сома-

тические заболевания – 44% и 21,4%, отягощенный акушерский анамнез, в том числе гестоз – 58% и 35,7%, угроза прерывания беременности – 64% и 39,3%, гипоксия плода – 72% и 50%, инфекционные заболевания во время беременности – 66% и 32,1%, преждевременные роды – 20% и 3,6%) и у детей (перинатальное поражение ЦНС – 82% и 60,7%, врожденные пороки развития – 32% и 10,7%, асфиксия – 52% и 28,6%, задержка внутриутробного развития – 20% и 3,6%, лимфатико-гипопластический диатез – 42% и 17,8%, пневмония – 36% и 14,3%, atopический дерматит – 30% и 10,7%) ($p < 0,05$).

Синдромальная модель ХЭБВИ у детей обеих групп включала признаки хронической интоксикации (длительный субфебрилитет, слабость, снижение аппетита, раздражительность и др.) у 78,6% детей 1-й группы и 100% детей 2-й группы и лимфопролиферативный синдром – генерализованная лимфаденопатия (ГЛАП) у всех детей обеих групп, гипертрофия небных (92,9% и 92%) и глоточной (57,1% и 60%) миндалин, увеличение печени (25% и 52%) и селезенки (7,1% и 26%). Проявлениями инфекционного синдрома являлись повторные острые инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов у всех детей. Достаточно часто имели место изменения со стороны ЦНС в виде гипертензионно-гидроцефального (21,4% и 54%), вегето-висцерального (57,1% и 34%) синдромов и синдрома гиперактивности (53,6% и 54%), патология органов пищеварения (аномалии развития – 17,9% и 40%, хронический гастрит – 39,3% и 44%, дискинезия желчевыводящих путей – 50% и 28%), сердечно-сосудистой системы (боли в сердце, сердцебиение – у 42,9% и 22%) и артралгии (28,6% и 10% соответственно).

При герпесвирусной микст-инфекции чаще, чем у пациентов 1-й группы, регистрировались симптомы интоксикации, увеличение печени и селезенки, гипертензионно-гидроцефальный синдром, аномалии развития желудочно-кишечного тракта. У этих пациентов отмечалась более высокая, чем при моноинфекции ВЭБ, частота эпизодов ОРВИ ($9,5 \pm 1,1$ раз и $6,8 \pm 1,2$ раз в год соответственно; $p < 0,05$), которые часто осложнялись развитием бронхита (60% и 25% соответственно; $p < 0,05$) и пневмонии (30% и 10,7% соответственно; $p < 0,05$).

Особенностью моноинфекции ВЭБ являлись более частое развитие вегето-висцерального синдрома, дискинезии желчевыводящих путей, кардиального и артралгического синдромов. ОРВИ у этих больных протекали преимущественно в форме фаринготонзиллита, аденоидита или ринофарингита.

При анализе микробного пейзажа слизистых оболочек верхних дыхательных путей у больных герпесвирусной микст-инфекцией значительно чаще, чем в 1-й группе, обнаруживали рост золотистого стафилококка (56% и 35,7% соответ-

ственно; $p < 0,05$), грибов рода *Candida* (40% и 17,8% соответственно; $p < 0,05$) и ассоциацию различных возбудителей (48% и 28% соответственно; $p < 0,05$). Частота выявления серологических маркеров репликации хламидий и микоплазм у детей 1-й группы составила 14,3% и 10,7% соответственно, у больных 2-й группы – 36% и 32% соответственно ($p < 0,05$).

При исследовании иммунного статуса (табл. 1) у пациентов 1-й группы имела место преимущественная активация В-клеточного звена, которая сопровождалась гиперпродукцией IgA, IgM, IgG, увеличением содержания ЦИК на фоне истощения пула CD20-лимфоцитов. При исследовании показателей клеточного звена отмечались признаки активации (увеличение CD8, CD25 и HLA DR-клеток) и, с другой стороны, его повреждения (снижение CD3-, CD4-лимфоцитов, коэффициента CD4/CD8, повышение готовности к апоптозу (CD95), нормальное содержание естественных киллерных клеток (CD16)). Наблюдались увеличение интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.) и депрессия его адаптационных возможностей (К ст. НСТ).

При герпесвирусной микст-инфекции изменения иммунного статуса затрагивали, прежде всего, клеточное звено. На фоне умеренного увеличения количества CD8- и HLA DR-лимфоцитов отмечалось значительное снижение содержания Т-хелперов, клеток с маркерами ранней активации (CD25) и повышение экспрессии CD95-рецептора. Со стороны В-клеточного звена регистрировались умеренное снижение содержания CD20, увеличение IgA, IgM, IgG и ЦИК. Наблюдалось значительное угнетение метаболической активности нейтрофилов и ее резервных возможностей.

Сочетанное использование инозина пранобекс

(изопринозина) и рекомбинантного ИФН α 2b (виферона) у больных моноинфекцией ВЭБ способствовало отчетливой положительной динамике клинических показателей, в том числе частоты ГЛАП (до лечения 100%, после лечения 60%), гипертрофии небных и глоточной миндалин (53,3% и 13,2%), гепатомегалии (26,7% и 0%), интоксикационного (73,3% и 33,3%), инфекционного (100% и 60%), вегето-висцерального (53,3% и 13,3%) синдромов, синдрома гиперактивности (60% и 20%), дискинезии желчевыводящих путей (46,6% и 13,3%), кардиального (46,6% и 13,3%) и артралгического (33,3% и 0%) синдромов. У большинства пациентов исчезали серологические показатели репликации ВЭБ. При назначении монотерапии рекомбинантным ИФН α 2b (вифероном) отмечалась лишь тенденция к уменьшению указанных показателей. Частота эпизодов ОРИ в течение 3 месяцев у детей, получавших рекомбинантный ИФН α 2b (виферон), составила $1,9 \pm 0,3$ раз, на фоне комбинированной терапии – $0,8 \pm 0,2$ раз ($p < 0,05$).

Применение комплексной терапии инозином пранобекс (изопринозин) и рекомбинантным ИФН α 2b (вифероном) у пациентов с моноинфекцией ВЭБ способствовало положительным сдвигам показателей клеточного звена иммунной системы – восстановлению количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов, увеличению содержания CD8-, CD16-, CD25-, HLA DR-лимфоцитов, снижению готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу (табл. 2). Со стороны В-клеточного звена отмечались увеличение содержания CD20-лимфоцитов, IgA, переключение синтеза иммуноглобулинов с класса IgM на IgG, снижение ЦИК. Происходила активация кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и восстановление его адаптационных возможностей. У больных, получавших моно-

Таблица 1

Показатели иммунного статуса ЧБД с хронической Эпштейна–Барра вирусной инфекцией

Показатели	1-я группа	2-я группа	Здоровые дети
CD3, %	$67,2 \pm 1,2^1$	$67,6 \pm 1,3^1$	$74,5 \pm 1,9$
CD4, %	$43,1 \pm 1,1^{1,2}$	$39,1 \pm 1,1^1$	$49,5 \pm 1,9$
CD8, %	$26,8 \pm 1,2^{1,2}$	$24,1 \pm 1,1^1$	$21,5 \pm 1,1$
CD4/CD8	$1,6 \pm 0,1^1$	$1,6 \pm 0,1^1$	$2,3 \pm 0,1$
CD25, %	$5,9 \pm 0,5^{1,2}$	$3,5 \pm 0,6^1$	$4,8 \pm 0,4$
HLA DR, %	$15,5 \pm 1,1^{1,2}$	$13,1 \pm 1,2^1$	$4,5 \pm 0,2$
CD95, %	$6,1 \pm 0,5^{1,2}$	$7,2 \pm 0,4^1$	$3,5 \pm 0,4$
CD20, %	$11,2 \pm 1,3^{1,2}$	$14,9 \pm 1,2^1$	$20,4 \pm 0,4$
IgA, г/л	$1,31 \pm 0,1^{1,2}$	$1,1 \pm 0,05^1$	$0,8 \pm 0,03$
IgM, г/л	$1,65 \pm 0,1^{1,2}$	$1,36 \pm 0,1^1$	$0,86 \pm 0,1$
IgG, г/л	$11,5 \pm 0,2^{1,2}$	$10,1 \pm 0,2^1$	$8,7 \pm 0,4$
ЦИК, усл. ед.	$143,4 \pm 6,7^{1,2}$	$73,7 \pm 6,8^1$	$43,2 \pm 4,4$
CD16, %	$12,8 \pm 1,1^2$	$11,1 \pm 0,8^1$	$12,7 \pm 0,6$
НСТ сп., усл. ед.	$123,4 \pm 5,2^{1,2}$	$112,1 \pm 5,1^1$	$100,1 \pm 5,1$
К ст. НСТ	$1,7 \pm 0,1^{1,2}$	$1,5 \pm 0,05^1$	$1,9 \pm 0,05$

$p < 0,05$: ¹ при сравнении показателей со здоровыми детьми, ² при сравнении показателей у больных 1-й и 2-й групп.

Таблица 2

Показатели иммунного статуса ЧБД с хронической Эпштейна–Барра вирусной моноинфекцией с учетом программы лечения

Показатели	Больные, получавшие изопринозин и виферон (n=15)		Больные, получавшие виферон (n=13)		Здоровые дети
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
CD3, %	63,8±1,4 ^{1,2}	71,3±1,4 ³	66,7±1,3 ¹	68,2±1,3 ¹	74,5±1,9
CD4, %	44,1±1,2 ^{1,2}	46,9±1,2 ³	42,1±1,2 ¹	44,2±1,3 ¹	49,5±1,9
CD8, %	25,7±1,3 ^{1,2}	28,4±1,2 ^{1,3}	27,3±1,3 ¹	25,7±1,2 ¹	21,5±1,1
CD4/CD8	1,7±0,1 ¹	1,6±0,1 ¹	1,5±0,1 ¹	1,7±0,1 ¹	2,3±0,1
CD25, %	5,8±0,5 ^{1,2}	6,9±0,4 ^{1,3}	6,3±0,6 ¹	5,9±0,4 ¹	4,8±0,4
HLA DR, %	15,1±1,1 ^{1,2}	17,5±1,1 ^{1,3}	15,9±1,2 ¹	16,1±1,1 ¹	4,5±0,2
CD95, %	5,7±0,6 ^{1,2}	4,4±0,5 ³	6,3±0,6 ¹	5,3±0,3 ¹	3,5±0,4
CD20, %	12,2±1,3 ^{1,2}	15,8±1,2 ^{1,3}	10,8±1,3 ^{1,2}	13,4±1,2 ¹	20,4±0,4
IgA, г/л	1,25±0,1 ^{1,2}	1,5±0,05 ^{1,3}	1,36±0,1 ¹	1,38±0,06 ¹	0,8±0,03
IgM, г/л	1,6±0,1 ^{1,2}	1,1±0,2 ³	1,7±0,1 ^{1,2}	1,5±0,08 ¹	0,86±0,1
IgG, г/л	11,4±0,3 ^{1,2}	12,3±0,3 ^{1,3}	11,7±0,3 ¹	11,3±0,2 ¹	8,7±0,4
ЦИК, усл. ед.	148,7±7,8 ^{1,2}	84,7±6,5 ^{1,3}	141,4±7,1 ^{1,2}	126,3±8,4 ¹	43,2±4,4
CD16, %	11,8±1,2 ²	14,4±1,2 ^{1,3}	13,6±1,3	11,8±1,2	12,7±0,6
НСТ сп., усл. ед.	121,6±5,6 ^{1,2}	137,4±6,1 ^{1,3}	125,1±5,8 ¹	124,8±5,9 ¹	100,1±5,1
К ст. НСТ	1,7±0,1 ^{1,2}	1,9±0,06 ³	1,7±0,1 ¹	1,7±0,1 ¹	1,9±0,05

Здесь и в табл. 3: p<0,05: ¹ при сравнении показателей со здоровыми детьми, ² при сравнении показателей у больных до и после лечения, ³ при сравнении показателей у больных, получавших сочетание изопринозина и виферона и монотерапию вифероном.

терапию рекомбинантным ИФН α 2b (вифероном), динамика показателей иммунного статуса практически отсутствовала.

У пациентов 2-й группы на фоне комбинированного лечения наблюдалась более существенная, по сравнению с монотерапией, динамика клинических показателей – снижение частоты лим-

фопротеративного (100% и 68%), интоксикационного (100% и 44%), инфекционного (100% и 68%), церебрального, гастроинтестинального, кардиального (24% и 4%) и артралгического (12% и 4%) синдромов. При использовании монотерапии рекомбинантным ИФН α 2b (вифероном) частота эпизодов ОРВИ в течение 3 месяцев составила

Таблица 3

Показатели иммунного статуса ЧБД с хронической Эпштейна–Барра микст-вирусной инфекцией с учетом программы лечения

Показатели	Больные, получавшие изопринозин и виферон (n=25)		Больные, получавшие виферон (n=25)		Здоровые дети
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
CD3, %	66,7±1,4 ^{1,2}	70,1±1,3 ^{1,3}	67,9±1,4 ¹	67,4±1,2 ¹	74,5±1,9
CD4, %	38,7±1,2 ^{1,2}	44,8±1,4 ^{1,3}	40,3±1,2 ¹	41,4±1,3 ¹	49,5±1,9
CD8, %	23,6±1,2 ^{1,2}	28,6±1,3 ^{1,3}	24,8±1,3 ¹	25,6±1,3 ¹	21,5±1,1
CD4/CD8	1,6±0,1 ¹	1,6±0,1 ¹	1,6±0,1 ¹	1,6±0,1 ¹	2,3±0,1
CD25, %	3,3±0,7 ^{1,2}	4,9±0,7 ³	3,6±0,7 ¹	3,7±0,4 ¹	4,8±0,4
HLA DR, %	12,8±1,3 ^{1,2}	15,6±1,3 ^{1,3}	13,5±1,3 ¹	13±1,1 ¹	4,5±0,2
CD95, %	7,4±0,5 ^{1,2}	4,3±0,6 ^{1,3}	7,1±0,5 ^{1,2}	5,8±0,6 ¹	3,5±0,4
CD20, %	14,6±1,3 ^{1,2}	18,4±1,2 ^{1,3}	15,1±1,3 ¹	16,2±1,3 ¹	20,4±0,4
IgA, г/л	1±0,07 ^{1,2}	1,4±0,06 ^{1,3}	1,2±0,08 ¹	1,28±0,06 ¹	0,8±0,03
IgM, г/л	1,4±0,1 ^{1,2}	1,1±0,1 ³	1,3±0,1 ¹	1,3±0,06 ¹	0,86±0,1
IgG, г/л	9,8±0,3 ^{1,2}	11,3±0,4 ^{1,3}	10,3±0,3 ¹	10,1±0,3 ¹	8,7±0,4
ЦИК, усл. ед.	71,3±7,2 ^{1,2}	53,7±5,1 ^{1,3}	79,3±7,7 ^{1,2}	54,1±4,2 ¹	43,2±4,4
CD16, %	10,8±1 ^{1,2}	14,3±0,6 ^{1,3}	11,8±0,9	12,8±0,8	12,7±0,6
НСТ сп., усл. ед.	111,6±5,3 ^{1,2}	126,4±5,2 ^{1,3}	114,7±5,6 ¹	115,4±4,2 ¹	100,1±5,1
К ст. НСТ	1,4±0,1 ^{1,2}	1,8±0,1 ³	1,6±0,1 ¹	1,6±0,1 ¹	1,9±0,05

2,1±0,4 раз, при назначении комбинированного лечения – 1,1±0,2 раз (p<0,05). Кроме того, у детей, получавших сочетание инозина пранобекс (изопринозина) и рекомбинантного ИФН α 2b (виферона), в отличие от монотерапии, отмечалось существенное уменьшение частоты серологических маркеров репликации ВЭБ, ЦМВ и ВПГ.

У детей с герпесвирусной микст-инфекцией на фоне лечения инозином пранобекс (изопринозин) и рекомбинантным ИФН α 2b (вифероном) имела место более существенная, чем при монотерапии, динамика показателей клеточного звена иммунной системы – увеличение количества CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD25-, HLA DR-лимфоцитов, снижение готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу (CD95) (табл. 3). Вместе с тем, содержание Т-лимфоцитов и Т-хелперов не достигало уровня возрастной нормы, а экспрессия CD95-рецептора оставалась повышенной. Зарегистрированы повышение содержания CD20-лимфоцитов, IgA, переключение синтеза иммуноглобулинов с класса IgM на IgG, уменьшение ЦИК. Отмечались активация кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и восстановление его резервных возможностей.

Побочные эффекты при использовании инозина пранобекс (изопринозина) отсутствовали.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о важной роли, которую играет хронические формы герпесвирусных инфекций в формировании группы ЧБД (рис. 1). Действие комп-

лекса неблагоприятных факторов в антенатальном и постнатальном периодах, нарушение нейроиммуноэндокринной регуляции гомеостаза, генетическая предрасположенность приводят к развитию фонового вторичного ИДС [4, 8]. С учетом характера и степени выраженности последнего при инфицировании ребенка герпесвирусами происходит формирование хронических форм герпесвирусных моно- или микст-инфекций (ВЭБ, ВЭБ + ЦМВ, ВЭБ + ВПГ, ВЭБ + ВПГ + ЦМВ). В результате мощного иммуносупрессивного действия герпесвирусов происходит прогрессирование иммунных нарушений [9, 12–14]. При моноинфекции ВЭБ отмечается преимущественная активация В-клеточного звена иммунной системы, при герпесвирусной микст-инфекции – угнетение иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам, нарушение функциональной активности факторов врожденной резистентности. Изменения со стороны местного и системного иммунитета приводят к возникновению бактериально-грибковых и хламидийно-микоплазменных ассоциаций, что особенно часто имеет место при сочетанной герпесвирусной инфекции. Одной из клинических манифестаций хронических герпесвирусных инфекций и индуцируемого ими ИДС являются повторные эпизоды острых инфекций органов дыхания. Причем, при герпесвирусной микст-инфекции инфекционный синдром выражен в большей степени, характеризуется поражением нижних отделов



Рис. 1. Иммунопатогенез формирования группы ЧБД с хроническими герпесвирусными инфекциями.

респираторного тракта и легких. Кроме того, у ЧБД с хронической герпесвирусной инфекцией имеет место полиорганная патология, связанная с основным заболеванием. Регистрируются признаки хронической интоксикации, лимфопролиферативный синдром (ГЛАП, гипертрофия небных и глоточной миндалин, увеличение печени и селезенки), патология со стороны ЦНС, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем. При герпесвирусной микст-инфекции проявления лимфопролиферативного, интоксикационного, церебрального и гастроинтестинального синдромов встречаются чаще. Особенностью моноинфекции ВЭБ является высокая частота вегето-висцерального синдрома, дискинезии желчевыводящих путей, кардиального и артралгического синдромов, что связано, по-видимому, с запуском аутоиммунных реакций в условиях активации В-лимфоцитов [12–14].

Разорвать «порочный круг» патогенетических механизмов позволяет сочетанное пролонгированное лечение с использованием инозина пранобекс (изопринозина) и рекомбинантного ИФН α 2b (виферона) (рис. 2). Известно, что оба препарата с участием различных механизмов нарушают синтез вирусных белков [9–11]. Это позволяет достичь более быстрого, чем при монотерапии, подавления репликации герпесвирусов. Комбинированное лечение способствует более существенной, по сравнению с монотерапией, активации иммунокомпетентных клеток (CD25, HLA DR), снижению

их готовности к апоптозу (CD95), модуляции факторов иммунного ответа по клеточному типу (CD8, CD16). С другой стороны, отмечаются положительные изменения показателей иммунного ответа по гуморальному типу – увеличение выработки IgA, переключение синтеза иммуноглобулинов с класса IgM на IgG, снижение содержания ЦИК. Повышается функциональная активность нейтрофилов. Кроме того, инозин пранобекс (изопринозин) улучшает обменные процессы в инфицированных клетках, а входящие в состав рекомбинантного ИФН α 2b (виферона) природные антиоксиданты (витамины E и C) стабилизируют клеточные мембраны [9, 11]. Потенцирование противовирусных, иммуномодулирующих и цитопротективных эффектов инозина пранобекс (изопринозина) и рекомбинантного ИФН α 2b (виферона) приводит к более существенной, чем при монотерапии, положительной динамике со стороны клинических симптомов и снижению частоты эпизодов ОРИ. Высокая эффективность и безопасность комбинированной терапии позволяет рекомендовать широкое использование этой программы для лечения ЧБД с хроническими герпесвирусными инфекциями. Вместе с тем, сохранение клинических симптомов и серологических маркеров репликации герпесвирусов у части пациентов после окончания курса лечения, особенно при микст-инфекции, диктуют необходимость дальнейшего совершенствования терапии данной категории пациентов.



Рис. 2. Механизмы этиопатогенетического действия комбинации инозина пранобекс (изопринозина) и рекомбинантного интерферона α 2b (виферона) у ЧБД с хроническими герпесвирусными инфекциями.

Выводы

1. В формировании группы ЧБД важную роль играют хронические герпесвирусные инфекции, которые приводят к развитию вторичного ИДС с преимущественным повреждением В-клеточного звена при моноинфекции ВЭБ или с сочетанным нарушением иммунного статуса при микст-инфекции (ВЭБ+ЦМВ, ВПГ).

2. Прогрессирование иммуносупрессии ведет к возникновению полиорганной патологии, которая включает инфекционный, интоксикационный, лимфопролиферативный, церебральный, гастроинтестинальный, кардиальный, артралгический

синдромы и выражена в большей степени при микст-инфекции.

3. Сочетанное пролонгированное назначение инозина пранобекс (изопринозина) и рекомбинантного ИФН α 2b (виферона) приводит к торможению репликации герпесвирусов, восстановлению нарушенных показателей иммунного статуса, уменьшению частоты инфекционного синдрома и других клинических проявлений.

4. Высокая эффективность предложенной программы терапии позволяет рекомендовать ее включение в стандарт лечения и реабилитации ЧБД с хроническими герпесвирусными инфекциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. – Н. Новгород: НГМА, 2003; 180.
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. – М., 2002; 73.
3. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. – М.: Контимед, 2001; 68.
4. Ярцев М.Н., Яковлев К.П., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети. // Consilium Medicum. Приложение «Педиатрия». 2006; 1: 13–18.
5. Намазова Л.С., Таточенко В.К., Алексина С.Г. и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Нiv-инфекции часто болеющих детей. Руководство для врачей. – М., 2005; 36.
6. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. // Педиатрия. 2005; 1: 66–73.
7. Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни. Приоритет – вакцинопрофилактика. // Практика педиатра. 2006; 12: 5–7.
8. Сарычев А.М. Особенности клинических проявлений и иммунопатогенеза хронической Эпштейна–Барра вирусной инфекции: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2004; 26.
9. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. / Под ред. В.А. Исакова. – СПб.: СпецЛит, 2006; 303.
10. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. // Pol. Merkuriusc. Lek. 2005; 19: 379–382.
11. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон. Руководство для врачей. – М., 2006; 56.
12. Иванова В.В., Шилова И.В., Симованьян Э.Н. и др. Новые данные об инфекционном мононуклеозе. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2006; 6: 44–51.
13. Anderson J. Clinical and immunological considerations in Epstein-Barr virus associated diseases. // Scand. J. Infect. Dis. 1996; 100: 72–82.
14. Straus S., Cohen J. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis and management. // Ann. Intern. Med. 1992; 118: 45–58.

© Коллектив авторов, 2006

Ю.Е. Церковная, А.В. Картелишев, А.Г. Румянцев, Е.Л. Малиновский,
В.Н. Уральский

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КУРСОВОЙ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА САНАТОРНОМ ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Специализированный детский санаторий «Гверстянец», г. Великий Новгород,
ФГНКЦ детской гематологии, иммунологии и онкологии Росздрава, Москва

Приведены результаты динамического клинико-лабораторного исследования эффективности усовершенствованного метода оздоровления детей с хронической бронхолегочной патологией на