

Применение олигопептидов в комплексной терапии вирусных инфекций у детей — предварительные результаты

А. Г. Боковой, Л. Ф. Маккавеева, Н. Б. Танина, Ю. В. Полякова, О. А. Володина

ФГБУ ЦКБП УДП РФ, Москва

Сопоставлены клиничко-лабораторные данные в 2-х группах детей (62 больных ОРВИ с бактериальными осложнениями и герпесвирусными инфекциями, получавших в комплексной терапии трансфер факторы и 72 ребенка с такой же патологией, не получавших эту биологическую добавку). Показано более гладкое течение ОРВИ с пневмониями у детей, получавших трансфер факторы, и тенденция к ускоренной нормализации показателей клеточного иммунитета у больных при герпесвирусной инфекции. При катamnестических наблюдениях 112 часто болеющих детей показано, что частота повторных заболеваний ОРВИ у 67 из них, получавших трансфер фактор, достоверно уменьшалась в 2 раза по сравнению с таковой у 45 детей, не получавших этот продукт.

Ключевые слова: ОРВИ, иммуномодуляторы, олигопептиды, трансфер факторы, часто болеющие дети

Usage of Oligopeptides in the Treatment of Viral Infections in Children — Preliminary Results

A. G. Bokovoy, L. F. Makkaveeva, N. B. Tanina, Yu. V. Polyakova, O. A. Volodina

Central Clinical Hospital and Policlinics of President's Administration, Russian Federation, Moscow

We compared clinical and laboratory data in 2 groups of children (The first group 62 ARVI patients with bacterial complications of herpes virus infection who were treated by transfer factors as a part of the complex therapy. The second group was comprised of 72 children with the same pathology who did not receive this biological additive). The patients receiving transfer factors displayed smooth course of ARVI with pneumonia, and a tendency to accelerated normalization of cellular immunity at herpes virus infection. The follow-up of 112 sickly children shows that the incidence of recurrent ARVI in 67 patients receiving transfer factor was reliably reduced by 2 times, compared to that of 45 children who did not receive this product.

Key words: ARVI, immunomodulators, oligopeptides transfer factor, sickly children

Контактная информация: Боковой Александр Григорьевич — проф., д. м. н., зав. 5 детского и/о ЦКБ УДП РФ; (495) 414-03-44; bokovoy_ag@mail.ru

УДК 616.921.5:615.281.8

Все мысли, которые имеют огромные последствия, всегда просты.

Лев Толстой

Вирусные инфекции имеют глобальное значение в жизни всего человечества. Это определяется самым значительным уровнем заболеваемости, что, несмотря на благоприятное течение у большинства больных, приводит к максимально высоким показателям смертности.

Среди острых респираторных вирусных инфекций это относится, прежде всего, к гриппу — очень опасному заболеванию у взрослых и детей и к герпесвирусным инфекциям, смертность от которых у детей лишь незначительно ниже таковой от гриппа. По данным ВОЗ, только заболевания, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ), занимают второе место в мире (15,8%) после гриппа (35,8%) как причина смертности от вирусных инфекций. В России ежегодно гриппом и ОРВИ болеют около 30 000 000 человек [1].

Всего в мире от вирусных заболеваний респираторного тракта ежегодно умирает до 14 миллионов человек, из которых большинство составляют дети.

Значение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) определяется также их отрицательным влиянием на рост и развитие ребенка в связи с формированием хронических воспалительных процессов, возможность возникновения которых связана с особенностями патогенеза вирусных инфекций и качеством иммунного ответа макроорганизма [2—5].

Дезорганизация иммунного ответа приводит к затяжному течению процесса воспаления и активизации оппортунистической вирусной, бактериальной и грибковой флоры (герпесвирусы, микоплазмы, хламидии, грибы *Candida*), которая клинически представлена различными осложнениями ОРВИ (фарингиты, трахеиты, бронхиты, отиты, ангины, синуситы, пневмонии и др.).

В свою очередь, возникновение бактериальных осложнений еще более усиливает дисфункцию иммунного ответа, что отрицательно влияет на сроки и полноту выздоровления [4, 6, 7].

Однако, даже легкие формы вирусных инфекций всегда обусловлены некоторой недостаточностью отдельных звеньев иммунной системы — факторов гуморального, клеточного иммунитета, интерферонового статуса, системы комплемента. Поэтому комплексная терапия, кроме противовирусных медикаментов и симптоматических средств должна включать иммуностропные препараты для адекватной в данной ситуации коррекции иммунного ответа.

В настоящее время известно большое количество противовирусных препаратов, подавляющих вирусную репликацию в организме больного.

Озельтамивир, занамивир, ремантадин, рибавирин, арбидол, зовиракс, ганцикловир, валацикловир, рекомбинантные интерфероны (виферон, интронг, реаферон, пе-

гасис) и др. действуют непосредственно на вирус, ингибируя нейраминидазу и М2 каналы оболочки вируса гриппа, трансляцию нуклеиновых кислот вирусного генома, встраивают аномальные нуклеозиды в ДНК генома, тормозят процесс раздевания вируса в инфицированной клетке.

Сложные взаимоотношения вируса и макроорганизма определяются также особенностями экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости у каждого конкретного больного и биологическими характеристиками данного вируса. Поэтому в клинической практике существуют рекомендации о применении озельтамивира, занамивира, римантадина, арбидола главным образом при гриппе, рибавирина при РС-инфекции, аномальных нуклеозидов (зовиракс, валацикловир, ганцикловир и др.) преимущественно при герпесвирусных инфекциях [2, 6—8].

Довольно широкое применение при ОРВИ нашли препараты интерферона, индукторы интерферона, иммуномодуляторы. Они препятствуют прогрессированию инфекционного процесса. Так, препараты рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в сочетании с витаминами С и Е (Виферон) дают более выраженный противовирусный и иммуномодулирующий эффекты, обладают мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностью. Использование интерферонов показано при различных вирусных инфекциях: гриппе, парагриппе, РС-, рино-, корона-, аденовирусной инфекции, герпесвирусных инфекциях. Таким образом, интерфероны обладают общим противовирусным действием независимо от этиологии вирусного заболевания. Однако длительное (более 1 месяца) применение этих препаратов, биохимически представляющих из себя гетерологичные по отношению к макроорганизму белки, сопряжено с возникновением побочных явлений (гриппоподобный синдром, высыпания на коже, кишечные расстройства и т. д.), что существенно ограничивает их применение при затяжном или хроническом течении вирусных заболеваний. Поэтому следующим, более прогрессивным шагом в лечении иммуотропными препаратами явилось применение индукторов интерферонов (амиксин (тилорон), циклоферон, панавир, кагоцел и др.), которые при достаточной клинической эффективности не вызывают побочных реакций. В значительной степени это связано с тем, что чрезмерное повышение эндогенных α -, β -, γ -интерферонов ограничивается имеющейся в макроорганизме системой блокирования этих цитокинов [2—5, 9, 10].

Значительная часть иммуномодуляторов (ридистин, неовир, иммунофан, иммуномакс, имунорикс, липоксид, рибомунил, бронхомунал, изопринозин, полиоксидоний и т.п.) является синтетическими препаратами и поэтому потенциально несет в себе возможность осложнений и побочных реакций.

Наиболее комплементарны, адекватны организму человека природные естественные, так называемые эндогенные иммуномодуляторы, основу которых составляют вещества, принимающие участие в регуляции иммунных процессов в организме человека и животных. Как известно, к эндогенным иммуномодуляторам относятся интерфероны, ин-

терлейкины, препараты пептидов тимуса, иммунокомпетентных клеток костного мозга.

В 1949 году Лоуренс обнаружил, что клеточный противотуберкулезный иммунитет можно передать от одного человека к другому посредством введения экстракта из лейкоцитов (DLE — диализируемый лейкоцитарный экстракт), часть действующих веществ которого были названы трансфер факторами (факторами переноса). Позднее эти трансфер факторы (ТФ) были обнаружены не только в крови, но и в молозиве позвоночных, а при их дальнейшем изучении было сделано важное открытие — все они по биохимическому составу и функциональным свойствам оказались одинаковыми вне зависимости от биологического вида позвоночных (человек, животные, птицы) и представляли собой 8—44-аминокислотные пептиды с молекулярным весом 3000—10000 дальтон. Универсальность трансфер факторов для большинства живых систем показала, что эти пептиды действительно являются иммуноактивными соединениями, регулирующими качество иммунного ответа — его силу, скорость и специфичность. ТФ подразделяются на три фракции: индукторы, которые обеспечивают быстрый иммунный ответ и общую готовность иммунной системы; супрессоры, которые регулируют интенсивность иммунного ответа, предотвращая аутоиммунные реакции; антигенспецифичные ТФ с набором определенных антигенов, что позволяет быстро настраивать иммунную систему распознавать многие вирусные, бактериальные и вирусные возбудители и эффективно защищаться.

В опубликованных работах, посвященных проблеме трансфер факторов, высказывается мнение авторов о том, что новорожденный впервые встречается с ТФ, получая их с молозивом матери [11—13]. Однако, учитывая очень небольшой аминокислотный состав этих пептидов (8—44 аминокислоты) и малый молекулярный вес (до 10 000 дальтон) есть основания полагать, что они проникают через плаценту матери к плоду уже во внутриутробном периоде и стимулируют его лимфоциты, начиная с 3-го месяца гестационного периода — со времени формирования кровеносной системы плода. Для сравнения можно указать на γ -интерферон (цепь из 166 аминокислотных остатков, молекулярный вес до 90 000 дальтон), или G-иммуноглобулины (IgG — молекулярный вес более 150 000 дальтон), легко проникающие через неповрежденную плаценту.

Цель настоящей работы состоит в определении клинической эффективности трансфер факторов при вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях у детей на фоне комплексной терапии в остром периоде заболеваний и при дальнейших катамнестических наблюдениях в течение 2-х лет после выписки из стационара.

Материалы и методы исследования

В наших исследованиях, проведенных на базе детского боксированного инфекционного отделения Центральной клинической больницы Управления делами Президента Российской Федерации были использованы результаты клинических и лабораторных данных 129 детей, получавших в комплексной терапии вирусных заболеваний

Таблица 1. Средняя продолжительность в днях основных клинических симптомов ОРВИ, осложненных пневмониями, у детей, получавших и не получавших ТФ в комплексной терапии

Клинические симптомы	Первая группа, 15 детей	Третья группа, 21 ребенок	Достоверность
Катаральные явления	$5,93 \pm 0,93$ 1,28	$6,28 \pm 0,33$ 1,51	$p > 0,05$
Состояние средней тяжести	$4,0 \pm 0,21$ 0,8	$3,95 \pm 0,15$ 0,67	$p > 0,05$
Интоксикация	$3,4 \pm 0,19$ 0,74	$4,15 \pm 0,18$ 0,8	$p < 0,05$
Повышение температуры	$3,4 \pm 0,23$ 0,9	$3,68 \pm 0,19$ 0,85	$p > 0,05$
Интенсивный кашель	$5,8 \pm 0,16$ 0,64	$6,7 \pm 0,23$ 1,03	$p < 0,05$
Хрипы в легких	$3,66 \pm 0,34$ 1,33	$6,11 \pm 0,23$ 1,0	$p < 0,05$
Длительность госпитализации	$10,66 \pm 0,71$ 2,75	$9,86 \pm 0,34$ 1,3	$p > 0,05$
Длительность заболевания	$14,7 \pm 0,79$ 3,08	$14,35 \pm 0,51$ 2,29	$p > 0,05$

трансфер факторы Классик и Эдвенсд и 72 детей, больных ОРВИ (50) и инфекционным мононуклеозом (22), получавших только комплексную терапию (контрольные группы). Из 129 детей, получавших трансфер факторы, 42 ребенка, госпитализированные с диагнозом ОРВИ и 20 с герпес-вирусными инфекциями, лечились в стационаре, а 67 детей, перенесшие эти заболевания, получали трансфер-факторы амбулаторно. В группах больных с ОРВИ, получавших ТФ в стационаре (42 ребенка) и не получавших ТФ (50 детей), частота выявления различных респираторных возбудителей (вирусов гриппа А и В — 30% от числа обследованных; парагриппа — 14%; аденовирусов — 4%; респираторно-синцитиальных вирусов — 6%) была одинаковой. Клинические наблюдения проводились ежедневно в течение 6–10 дней пребывания больного в стационаре, лабораторные исследования — при поступлении и выписке и при дальнейших катamnестических наблюдениях с интервалами через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца.

У 42 детей в стационаре были диагностированы острые респираторные вирусные инфекции с различными бактериальными осложнениями (ангина, шейный лимфаденит, отит, гайморит, бронхит, пневмония) и у 20 — герпетические инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, вирусом герпеса 6 типа, или сочетаниями этих возбудителей. Возраст детей обеих групп, а также контрольной группы — от 1 года до 14 лет, сроки поступления в стационар — 2–5 день от начала заболеваний.

Все дети в составе комплексной терапии получали трансфер факторы Классик, Эдвенсд и Плюс в возрастных дозировках: в возрасте до 3-х лет — трансфер фактор Классик (ТФК) — 1 капсула 3 раза в день в первые 10 дней болезни; трансфер фактор Эдвенсд (ТФЭ) через 5 дней 1 капсула 1 раз в день 10 дней; в возрасте старше 3-х лет — ТФК — 1 капсула 4 раза в день в первые 10 дней болезни;

ТФЭ — 1 капсула 2 раза в день в первые 10 дней болезни; трансфер фактор плюс — 1 капсула 1 раз в день в первые 10 дней болезни. После выписки из стационара всем детям был рекомендован прием трансфер факторов в тех же дозах в течение 2-х месяцев.

У обследованных пациентов проводилась оценка выраженности и длительности основных клинических симптомов заболеваний, а также анализировались данные лабораторных показателей, подтверждающих диагноз и эффективность проводимого лечения.

У больных исследовали:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- определение в сыворотке крови антител к респираторным вирусам (грипп, парагрипп, РС- вирусы, аденовирусы, риновирусы) методом ИФА;
- определение в сыворотке крови методом ИФА IgM- и IgG- антител к вирусу герпеса человека 1-го типа (ВГЧ-1), Эпштейна-Барр-вирусу (ВГЧ-4), цитомегаловирусу (ВГЧ-5), вирусу герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6);
- определение в крови, слюне и моче методом ПЦР геномов ВГЧ-4, ВГЧ-5, ВГЧ-6;
- иммунологический статус с определением общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, общего количества и процентного содержания Т-лимфоцитов, лимфоцитов классов CD-19, CD-3+CD-4, CD-3+CD-8, регуляторный индекс, фагоцитоз;
- определение в сыворотке крови IgM-, IgG- и IgA-антител к хламидиям и микоплазме методом ИФА.

Исследования проводились в лабораториях ЦКБ и в Центре молекулярной диагностики ЦНИИЭ.

В двух рандомизированных группах детей с ОРВИ, получавших в комплексной терапии ТФ (42 ребенка — исследуемая группа) и не получавших эти биологические продук-

Таблица 2. Продолжительность клинических симптомов в днях во второй (ТФ+) и четвертой (ТФ-) группах детей с ОРВИ без бактериальных осложнений

Клинические симптомы	Вторая группа, 27 детей	Четвертая группа, 29 детей	Достоверность
Повышенная температура	$2,1 \pm 0,21$ 0,67	$2,6 \pm 0,26$ 0,81	$p > 0,05$
Интоксикация	$2,9 \pm 0,18$ 0,59	$2,8 \pm 0,19$ 0,59	$p > 0,05$
Гиперемия слизистой зева	$2,9 \pm 0,18$ 0,59	$3,8 \pm 0,23$ 0,7	$p < 0,05$
Ринит	$2,8 \pm 0,24$ 0,79	$2,44 \pm 0,2$ 0,62	$p > 0,05$
Кашель	$5,3 \pm 0,51$ 1,48	$6,1 \pm 0,6$ 1,52	$p > 0,05$
Хрипы в легких	$3,3 \pm 0,4$ 1,28	$4,3 \pm 0,41$ 1,3	$0,05 < p > 0,1$
Длительность госпитализации	$6,4 \pm 0,7$ 2,39	$8,2 \pm 0,7$ 2,34	$0,05 < p < 0,01$

ты (50 детей — контрольная группа), при ежедневных клинических наблюдениях в течение 6—10 дней пребывания в стационаре были проведены сравнительные исследования длительности основных клинических симптомов заболеваний — повышенной температуры, интоксикации, катаральных явлений (гиперемия слизистых ротоглотки, ринит, конъюнктивит, заложенность носовых ходов), наличие аускультативных изменений в легких, кашель.

Результаты и их обсуждение

Группу из 42 детей с ОРВИ и бактериальными осложнениями, получавших ТФ, мы разделили на две: 15 больных с ОРВИ, осложнившимися пневмониями (первая группа) и 27 детей с ОРВИ без бактериальных осложнений (вторая группа).

Данные первой группы были сопоставлены с аналогичными данными 21 ребенка, также с ОРВИ, осложненными пневмониями, в комплексном лечении которых отсутствовал ТФ (третья группа) (табл. 1).

Данные второй группы были сопоставлены с аналогичными данными 29 детей с ОРВИ без бактериальных осложнений (четвертая группа), также не получавших в комплексной терапии ТФ (табл. 2).

Из таблицы 1 следует, что при равных сроках поступления на 2—4 день от начала клинических проявлений ОРВИ, продолжительность отдельных клинических симптомов заболеваний существенно и статистически не различалась у больных 1 и 3 групп. Однако, в группе детей, получавших трансфер факторы, отмечено достоверное снижение продолжительности интоксикации ($3,4 \pm 0,19 < 4,15 \pm 0,18$; $p < 0,05$), длительности интенсивного кашля ($5,8 \pm 0,16 < 6,7 \pm 0,23$; $p < 0,05$) и продолжительности хрипов в легких ($3,66 \pm 0,34 < 6,11 \pm 0,23$; $p < 0,05$).

Этиология пневмоний, осложняющих ОРВИ, существенно не различалась в группах больных. Так среди 15 боль-

ных первой группы в качестве возбудителей показаны стрептококки (5 детей), пневмококки (5), микоплазмы (3), хламидии (2). Среди детей третьей группы (21 больной) как возбудители пневмоний также определены стрептококки (4), пневмококки (4), микоплазмы (4), хламидии (4), а также различные сочетания этих возбудителей (3). Этиологическая роль бактериальных возбудителей пневмоний подтверждалась микробиологическими методами — высеваем бактерий со слизистой ротоглотки в концентрации $> 10^5$ и серологическим методом РНИФ (повышение титров антител $> 1/64$).

Динамика отдельных показателей общего анализа крови у этих больных свидетельствует о наиболее быстром снижении лейкоцитоза у детей, получавших ТФ ($с 14\,263 \pm 1654,8$ до 8730 ± 640), тогда как общий уровень лейкоцитоза у детей, не получавших ТФ, достоверно не снижался ($с 10\,688 \pm 1656,8$ до 8100 ± 680); о достоверном снижении % нейтрофилов ($с 60,3 \pm 6,8\%$ до $41,2 \pm 3,8\%$) на фоне применения ТФ по сравнению с детьми, лечившимися без ТФ ($с 54,0 \pm 5,6\%$ до $50,4 \pm 5,7\%$), о более выраженном снижении процентного содержания палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов, а также о достоверном снижении СОЭ ко времени выписки из стационара ($с 37,0 \pm 7,9$ до $12,7 \pm 2,65$) в группе 1 и недостоверном ($с 32,38 \pm 5,89$ до $23,07 \pm 4,64$) в группе 3.

Дети обеих групп получали комплексную терапию — противовирусные средства (анаферон, арбидол, виферон), антибиотики в средне-терапевтических дозах (клафоран, вильпрафен, сумамед, цедекс) и симптоматические средства (мукалтин, лазолван, тавегил, бифидумбактерин) в возрастных дозах.

Динамика клинической симптоматики ОРВИ без осложнений у детей, получавших в комплексной терапии ТФ (вторая группа) и не получавших этот продукт (четвер-

Таблица 3. Сравнительная частота ОРВИ у часто болеющих детей, получавших различные иммуномодуляторы при длительных ка-тамнестических наблюдениях

Группы детей	Средние величины частоты заболеваний, ($M \pm m$)	Препараты, применявшиеся у детей
Группа 1, (67 детей)	$2,8 \pm 0,49$ $p < 0,05$	трансфер факторы
Группа 2, (21 ребенок)	$4,2 \pm 1,0$	циклоферон
Группа 3, (24 ребенка)	$5,8 \pm 1,1$	виферон, ликолипид

тая группа) существенно не различалась — лишь длительность гиперемии слизистых ротоглотки и продолжительность хрипов в легких были существенно меньше у детей второй группы (соответственно $2,9 \pm 0,18 < 3,8 \pm 0,23$ и $3,3 \pm 0,4 < 4,3 \pm 0,4$ — достоверно, $p < 0,05$) (табл. 2). Несколько короче также оказалась длительность пребывания этих детей в стационаре ($6,4 \pm 0,7 < 8,2 \pm 0,7$; $0,05 < p < 0,1$).

Изменения отдельных показателей общего анализа крови у детей, лечившихся с применением ТФ, свидетельствуют о более быстрой у них нормализации части показателей лейкоцитарной формулы — снижении общего числа тысяч лейкоцитов (с $10,9 \pm 1,7$ до $6,47 \pm 0,39$ — достоверно; $p < 0,05$); процентного содержания нейтрофилов (с $60,0 \pm \pm 7,5$ до $40,1 \pm 2,8\%$ — достоверно; $p < 0,05$); содержания сегментоядерных нейтрофилов (с $55,5 \pm 6,3$ до $40,0 \pm 3\%$ — достоверно; $p < 0,05$), тогда как ко времени выписки из стационара аналогичные показатели у детей, не получавших ТФ, не имели существенной положительной динамики. Так, общее число тысяч лейкоцитов при поступлении в стационар составило $8,95 \pm 0,75$, а при выписке — $8,9 \pm \pm 0,71$; процентное содержание нейтрофилов составило соответственно $51,8 \pm 4,6$ и $51,7 \pm 4,6\%$; процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов — $46,3 \pm 4,9$ и $37,4 \pm 6,1\%$.

Применение ТФ проводилось у 20 детей с инфекционным мононуклеозом (ИМ), вызванным у 8 из них Эпштейна-Барр вирусом (ЭБВ, ВГЧ-4), у 3 — сочетанием ЭБВ + цитомегаловирус (ЦМВ, ВГЧ-5); у 3 — сочетанием ЭБВ+ герпесвируса 6-го типа (ВГЧ-6) у 2 — вирусом ВГЧ-6; у 2 — сочетанием ЦМВ+ВГЧ-6 и у одного — ЦМВ. Этиологическая роль герпесвирусов подтверждалась обнаружением их геномов в крови, моче, слюне методом ПЦР, выявлением IgM-антител или высоких титров IgG-антител к этим вирусам в ИФА, повышением в крови $> 5\%$ атипичных мононуклеаров.

Клинические проявления ИМ характеризовались повышением температуры тела до фебрильных величин ($39,4^\circ\text{C}$), увеличением подчелюстных и шейных лимфоузлов, нарастанием интоксикации, заложенности носовых ходов, появлением на миндалинах островчатых желтоватых наложений, увеличением размеров печени у 19 и увеличением размеров селезенки у 16 из 20 больных. У всех больных в разгаре заболевания отмечалось состояние средней тяжести.

22 ребенка такого же возраста также со средне-тяжелыми формами ИМ составили контрольную группу больных, у которых с такой же частотой обнаруживались ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6 как возбудители ИМ, что подтверждалось методами ПЦР, ИФА.

В обеих группах проводилась одинаковая симптоматическая терапия: в полость ротоглотки и носовые ходы инстилляцией фузафунжина, гексорала, полоскание ротоглотки растворами актинисепта, пероральный прием кларитина, эриуса, тавегила в средне-терапевтических дозах, бифидумбактерина форте в больших дозах. У 5 детей (2 в исследуемой группе, 3 в контрольной), у которых со слизистой ротоглотки был выделен *Streptococcus haemoliticus* A, проводилось лечение цефалоспорины 3-го поколения (клафоран, цефтриаксон).

Сопоставление указанных клинических симптомов в обеих группах не выявило существенных различий в их продолжительности и выраженности в остром периоде ИМ во время пребывания детей в стационаре.

Однако, анализ показателей клеточного иммунитета, проведенный у 22 детей, не получавших ТФ и у 10 детей, получавших ТФ и обследованных в конце острого периода ИМ (конец второй третья неделя заболевания), выявил некоторые особенности в величинах тестов иммунного статуса у этих больных.

Так, у 22 больных, не получавших ТФ, величины показателей иммунного статуса были стабильны на протяжении всего острого периода ИМ. Они характеризовались нормальным количеством общего числа лейкоцитов, % содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Процентное содержание Т-лимфоцитов CD3 + CD4 достоверно снижалось до $20,9 \pm 2,6$ по сравнению с нормой, процентное содержание Т-лимфоцитов CD3 + CD8 повышалось до $36,6 \pm 5,3$; иммунный индекс снижался до $0,85 \pm 0,15$.

У 10 больных, получавших ТФ в течение 10 дней, в конце острого периода ИМ отмечалась тенденция к увеличению процентного содержания В-лимфоцитов (CD19) до $16,4 \pm 3,1$, увеличение практически до нормальных величин Т-лимфоцитов хелперов (CD3 + CD4) — $30,1 \pm 2,3$; снижение % содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3 + CD8) до нормальных величин ($30,9 \pm 3,1$); увеличение иммунного индекса до 1,2. Таким образом, у этих детей уже на 3 неделе острого периода отмечалась отчетливая тенденция к нормализации показателей клеточного иммунитета. Однако последующие исследования у 12 из

20 детей, получавших ТФ в стационаре, проведенные через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара, показали, что стабильная нормализация показателей иммунного статуса отмечалась только после 2-х месячного амбулаторного курса ТФ, т. е. практически после 3-го месяца от выписки из стационара.

67 детей в возрасте от 2-х до 14 лет, часто болеющие повторными ОРВИ с бактериальными осложнениями (6—8 раз в год), получали трансфер факторы в указанных выше дозах амбулаторно 2-х месячными курсами; 12 из них после 2—3 месячного перерыва получали такие курсы повторно. В таблице 3 представлены данные о частоте повторных ОРВИ в течение 18 месяцев наблюдений у этих детей (группа 1) и у детей, также часто болеющих ОРВИ и получавших амбулаторно виферон, ликолипид или циклоферон (группы 2 и 3).

Данные, приведенные в таблице свидетельствуют о том, что дети, получавшие трансфер факторы, болели существенно реже своих сверстников, получавших другие иммунотропные препараты.

Заключение

Проведенные исследования при наиболее распространенных инфекционных (вирусных и вирусно-бактериальных) заболеваниях у детей, получавших в комплексной терапии трансфер факторы (биогенные пептиды) в стационаре и при катamnестических наблюдениях, позволяют высказать определенные суждения о значении и целесообразности применения этих продуктов.

Прежде всего, возникает вопрос о показаниях к назначению этих биологических добавок у детей с легкими и средне-тяжелыми формами ОРВИ, протекающими без бактериальных осложнений и заканчивающихся выздоровлением. Наши исследования не выявили заметного улучшения динамики клинических и лабораторных показателей в остром периоде респираторных инфекций, однако, при длительных (до 2-х лет) катamnестических наблюдениях детей, которым были назначены ТФ в течение 2—3 месяцев, были получены данные о несомненном снижении частоты и тяжести ОРВИ.

Представленные в работе результаты анализа динамики клинических и лабораторных тестов у больных ОРВИ с бактериальными осложнениями (пневмонии, отиты, ангины, шейные лимфадениты, бронхиты и т. п.) свидетельствуют о более быстром и гладком течении этих заболеваний у детей, также получавших ТФ.

Таким образом, при всех формах респираторных инфекций и, особенно, при наличии бактериальных осложнений, имеет смысл снижать токсическую нагрузку, обусловленную инфекционными агентами, уменьшая их роль в формировании дальнейшей неустойчивости детского организма по отношению к инфекционным, аллергическим и аутоиммунным заболеваниям, чтобы обеспечить нормальное гармоничное развитие ребенка.

Герпетические инфекции, часто протекающие с респираторным синдромом и значительной супрессией клеточного иммунитета, также являются большой группой заболеваний, при которых в комплексной терапии показано при-

менение ТФ. В этой ситуации особое значение имеет способность короткоцепочечных пептидов активировать натуральные киллеры, цитотоксические лимфоциты, лимфоциты-хелперы и косвенно — стимуляцию продукции эндогенных интерферонов, специфических антител, а также другие фрагменты сложной иммунологической цепи.

В наших исследованиях мы практически не отмечали побочных явлений применения ТФ (лишь у 3 из 129 детей появлялись эфемерные, исчезающие в течение 1—2 дней сыпи, после чего прием ТФ продолжался). Имеющиеся в научных источниках (главным образом в англоязычных, а также российских) данные о клинической эффективности ТФ и их совершенно очевидная безопасность (ни одного факта побочных реакций при 20-летнем применении — Хеннен У. Д., 2001) дают возможность практикующим врачам аккуратно корректировать дозировки и длительность использования ТФ при индивидуальном подходе к больному, ориентируясь, например, на данные, представленные в настоящей работе. В частности, по нашим данным, длительность применения ТФ должна быть не менее 2—3 месяцев, т. к. устойчивая коррекция иммунного статуса требует довольно продолжительного времени, хотя начало нормализации отдельных иммунологических показателей (общее число Т-лимфоцитов, процентное соотношение лимфоцитов классов CD19, CD3 + CD4, CD3 + CD8) мы наблюдали уже после 10-го дня применения ТФ. Также нуждается в дальнейшем изучении клиническая эффективность применения ТФ в сравнении с уже назначаемыми иммунотропными препаратами (виферон, циклоферон, полиоксидоний, имунал, изопринозин, имунофан, имунорикс и др.) с тенденцией к уменьшению у детей числа синтетических иммунных препаратов. Эти наблюдения будут укреплять уверенность врачей в необходимости, эффективности и безопасности мягкой иммуномодулирующей терапии, что послужит основанием для более широкого применения ТФ в педиатрии.

Простая мысль — надо всегда заботиться о своем иммунитете.

Take care about your immunity always — a simple thought.

Литература:

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации // Детские инфекции. — 2006. — № 1. — С. 3.
2. Профилактика и лечение респираторных инфекций. Научный обзор. — Solvay Pharma, 2000. — 32 с.
3. А.Г. Боковой. Применение Трансфер факторов в комплексном лечении инфекционных заболеваний у детей и взрослых // Пятиминутка. — 2010. — № 2 (11). — С. 14—17.
4. В.П. Добрица, Н.М. Бетерашвили, Е.В. Добрица. Современные иммуномодуляторы для клинического применения. — Издательство ПОЛИТЕХНИКА: Санкт-Петербург, 2001. — 250 с.
5. Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 356 с.
6. Ф.И. Ершов, С.С. Григорян, Т.Г. Орлова, Т.А. Семенов, Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева, Л.Ф. Нестерина, Е.И. Исаева. Противовирусная терапия ОРВИ у детей // Детские инфекции. — 2006. — Т 5, № 3. — С. 56—61.
7. Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов. Антивирусные средства в педиатрии. — Москва: Издательский дом «Русский врач», 2005. — 243 с.

8. А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина. Принципы лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей в амбулаторных условиях // Педиатрия. — 2010. — № 3. — С. 40–46.
9. А.Г. Боковой. Герпесвирусные инфекции у детей. — Москва: МАКС Пресс, 2008. — 141 с.
10. А.А. Михайленко, Г.А. Базанова, В.И. Покровский, В.И. Коненков. Профилактическая иммунология. — Москва, 2004. — 272 с.
11. Хэннен У.Д. Трансфер фактор — плюс. — Новосибирск, 2001. — 72 с.
12. Kirkpatrick C.H. Activities and characteristics of Transfer Factors // Biotherapy. — 1996. — 9 (1–3): 13–6.
13. Roberts P.R., Bumey J.D., Black K.W., Zaloga C.P. Effect of chain length on absorption of biologically active peptides from the gastrointestinal tract // Digestion. — 1999. — 60 : 332–7.

Оптимизация тактики лечения бактериальных гнойных менингитов

Л. Н. МАЗАНКОВА¹, Г. Д. ГУСЕВА¹, Г. В. КРЮЧКОВА², НАСР МОХСЕН АБДУЛХАМИД¹

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования¹
Инфекционная клиническая больница № 2 г. Москвы²

Проведено клинко-лабораторное наблюдение за 59 детьми с бактериальными гнойными менингитами (БГМ) различной этиологии, из них 29 детей на фоне базисной терапии антибиотиком получали Виферон® в возрастных дозировках. Установлено, что включение препарата Виферон® в тактику лечения больных с БГМ Hib- и пневмококковой этиологии приводит к достоверному снижению длительности основных клинических симптомов, сроков санации ликвора и способствует коррекции иммунных нарушений в виде достоверного снижения уровня ИФН-γ и провоспалительных цитокинов в ликворе.

Ключевые слова: менингиты, дети, цитокины, интерферонотерапия, Виферон®

Bacterial Purulent Meningitis Treatment Tactics Optimization

L. N. Mazankova¹, G. D. Guseva¹, G. V. Kryuchkova², Nasr Mohsen Abdulhamid¹

Russian Medical Academy of Postgraduate Studies¹
Infectious Clinical Hospital № 2 Moscow²

A clinical and laboratory surveillance of 59 children with purulent bacterial meningitis (PBM) of various etiologies was carried out. Of them 29 children received Viferon® at dosages according to the age. Viferon was prescribed in addition to basic antibiotic therapy. It was detected that introduction of Viferon® in the treatment strategy for patients with PBM of Hib- and pneumococcal etiology leads to a significant reduction in the duration of the major clinical symptoms, shortened time of sanitation of liquor and it promotes correction of immune disorders displayed by significant reduction in the level of IFN-γ proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid.

Key words: meningitis, children, cytokines, interferon, Viferon®

Контактная информация: Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней РМАПО; 123995, Москва, ул. Баррикадная 2А; (495) 949-17-22; mazankova@list.ru

УДК 616.9:579.845

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) занимают 36–40% в структуре нейроинфекций у детей [1, 2], отличаются тяжестью течения, высокой летальностью (10–25%) и инвалидизацией больных (до 50%), что определяет высокую социальную значимость этой патологии [3, 4].

По данным зарубежной литературы, показатели заболеваемости БГМ составляют от 5 до 10 на 100 тыс. детского населения, при этом 70–80% всех случаев приходится на возраст до 5 лет [5]. В России уровень заболеваемости БГМ не известен, так как официально регистрируется только менингококковая инфекция (МИ), составляющая в 2008 г. 6,3, в 2009 г. — 5,8 на 100 тыс. детского населения, по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора РФ. По результатам работы Российского центра по МИ и БГМ [4], в Российской Федерации отмечается низкий уровень этиологической расшифровки БГМ — 37%, лабораторное подтверждение генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ) в среднем составляет 41%, а БГМ не менингококковой этиологии — 30%, что свидетельствует о несовершенстве лабораторной диагностики и затрудняет разработку алгоритма дифференциальной диагностики

менингитов, изучение особенностей их современного течения, определение тактики лечения и профилактики.

В отечественной и зарубежной литературе широко представлены работы об особенностях иммунопатогенеза БГМ [6, 9]. Установлено значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, дефицит комплемента и sIgA, клеток CD3+, CD4+, CD8+, ЦИК, что указывает на ведущую роль в патогенезе нарушения иммунного гомеостаза с депрессией местного и системного иммунитета при нейроинфекциях у детей [2, 3, 10]. Однако, роль цитокинов в иммунопатогенезе БГМ изучена недостаточно. За рубежом опубликованы результаты исследований, доказывающих патогенетическую роль ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α при менингококковой инфекции [11, 12]. Большинство работ касалось изучения цитокинов в крови при развитии инфекционно-токсического шока (ИТШ) у больных с МИ, менингококкемией. В отечественной литературе в ряде работ освещены особенности иммунного ответа при ГФМИ с определением продукции цитокинов в крови и в ликворе у детей [5, 6], и взрослых [13], доказана роль так называемого «цитокинового взрыва» в реализации тяжелых гипертонических