

Эффективность комплексного использования инозина пранобекса и рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ при хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у часто болеющих детей

Э. Н. СИМОВАНЬЯН, В. Б. ДЕНИСЕНКО, А. В. ГРИГОРЯН

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Цель исследования — совершенствование программы лечения хронической Эпштейна-Барр вирусной моно- и смешанной с хламидиозом микст-инфекции у часто болеющих детей с использованием инозина пранобекса (изопринозина) и рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ (виферона). Проведено клиническое, серологическое и иммунологическое обследование 116 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией в форме моно-инфекции (48) и смешанной с хламидиозом инфекции (68). В комплексную терапию 24 детей с моно-инфекцией и 42 больных микст-инфекцией включали инозин пранобекс в сочетании с рекомбинантным интерфероном- $\alpha 2b$. У 24 пациентов с моно-инфекцией и 26 детей с микст-инфекцией использовали только рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$. У больных моно-инфекцией выявлена полиорганная патология (респираторный, лимфопролиферативный, церебральный, кардиальный, артралгический синдромы). При серологическом обследовании обнаружены маркеры активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции (IgM к VCA, IgG к EA, высокий уровень IgG к EBNA). Изменения иммунного статуса связаны с активацией иммунной системы (повышение CD8, HLA-DR, CD16, IgA, IgM, IgG, метаболической активности нейтрофилов) и ее повреждением (снижение CD3, CD4, CD25, CD20, интерферона- γ , интерлейкина-4, резервных возможностей метаболизма нейтрофилов, повышение CD95, циркулирующих иммунных комплексов). Развитие микст-инфекции приводило к углублению иммунологических нарушений и повышению частоты респираторного, лимфопролиферативного и гастроинтестинального синдромов. При совместном использовании инозина пранобекса и рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ происходило потенцирование противовирусной, иммуномодулирующей и цитопротективной активности препаратов, что сопровождалось снижением частоты острых респираторных инфекций и уменьшению выраженности полиорганной патологии. Высокая эффективность и безопасность комбинации инозина пранобекса и рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ позволяют рекомендовать ее включение в комплексную терапию пациентов из группы часто болеющих детей с различными формами хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

Ключевые слова: часто болеющие дети, хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция, хламидиоз, инозин пранобекс, рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$

The Effectiveness of Complex Use of Inosine Pranobex and Recombinant Interferon- $\alpha 2b$ by Chronic Epstein-Barr Virus Infection in Frequently Ill Children

E. N. Simovanyan, V. B. Denisenko, A. V. Grigoryan

Rostov-on-Don State Medical University, Russian Federation

The purpose of research — improvement of treatment programs for chronic Epstein-Barr virus mono-infection and mixed with chlamydiosis infection in frequently ill children with use of inosine pranobex (isoprinosine) and recombinant interferon- $\alpha 2b$ (viferon). Clinical, serological and immunological examination of 116 patients aged from 3 to 6 years with chronic Epstein-Barr virus infection in the form of mono-infection (48) and mixed with chlamydiosis infection (68) is conducted. In the complex therapy of 24 children with mono-infection and 42 patients with mixed infection, inosine pranobex in combination with recombinant interferon- $\alpha 2b$ were included. In 24 patients with mono-infection and 26 children with mixed infection, using only recombinant interferon- $\alpha 2b$. In patients with mono-infection, multiorgan pathology (respiratory, lymphoproliferative, cardiac, cerebral, arthralgic syndromes) was found. During serological examination found markers of active Epstein-Barr virus infection (IgM to VCA, IgG to EA, a high level of IgG to EBNA). Changes of the immune status was associated with activation of immune system (increase of CD8, HLA-DR, CD16, IgA, IgM, IgG, metabolic activity of neutrophils) and its damage (reduction of CD3, CD4, CD25, CD20, interferon- γ , interleukin-4, reserve possibilities of neutrophils metabolism, increase of CD95, circulating immune complexes). Development of mixed infection led to a deepening of immunological disorders and increased frequency of respiratory, gastrointestinal and lymphoproliferative syndromes. When combined inosine pranobex and recombinant interferon- $\alpha 2b$ was going to potentiation antiviral, of immunomodulatory and cytoprotective activity of drugs that reduced the incidence of acute respiratory infections and severity of multiorgan pathology. High efficiency and safety of inosine pranobex and recombinant interferon- $\alpha 2b$ combination allow to recommend its inclusion in the complex therapy of patients from frequently ill children group with various forms of chronic Epstein-Barr virus infection.

Keywords: frequently ill children, chronic Epstein-Barr virus infection, chlamydiosis, inosine pranobex, recombinant interferon- $\alpha 2b$

Контактная информация: Симованьян Эмма Никитична — профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский 29; (863) 232-73-58; e-mail: emmasim@yandex.ru

Simovanyan Emma Nikitchina — Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Rostov on Don State Medical University; Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevsky, 29; tel. (863) 232-73-58; e-mail: emmasim@yandex.ru

УДК 615.33:616.9.578.825.11

На протяжении многих лет проблема часто болеющих детей (ЧБД) сохраняет актуальность для педиатрической науки и практики, что связано не только со значительной численностью этой группы диспансерного наблюдения, но с неблагоприятными последствиями, к которым приводят повторные острые респираторные ин-

фекции (ОРИ) для здоровья ребенка, его семьи и всего общества в целом [1–3].

В настоящее время доказана роль оппортунистических инфекций, в том числе хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ХЭБВИ), в формировании группы ЧБД [4–6]. Установлено, что на этапе цитолитической

инфекции в результате поражения вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) клеток иммунной системы (прежде всего, В-лимфоцитов) развивается иммунодефицитное состояние (ИДС), связанное с нарушением иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам, функциональной активности факторов врожденной резистентности [4, 7, 8]. На этапе латентной инфекции происходит персистенция ВЭБ в В-лимфоцитах, при которой ДНК вируса представляет собой кольцевидную episому, а сам возбудитель недоступен для ответных реакций иммунной системы. Возникающая в условиях ИДС реактивация вируса приводит к прогрессированию иммунологических нарушений, присоединению интеркуррентных инфекций, в том числе хламидийной инфекции, что, в свою очередь, ведет к углублению иммуносупрессии [4, 5]. В результате развиваются повторные инфекции респираторного тракта, вызванные респираторными вирусами, бактериями, а также обусловленные реактивацией ВЭБ и других микробов-оппортунистов (герпесвирусов, хламидий, микоплазм, условно-патогенных бактерий, грибов).

Это диктует необходимость разработки новых подходов к лечению пациентов из группы ЧБД, страдающих ХЭБВИ. Препараты этиотропной терапии должны надежно подавлять не только репликацию ВЭБ, но и других вирусов-ассоциантов [7, 8]. В связи с этим представляется целесообразным применение лекарственных средств с широким спектром противовирусной активности и комбинаций препаратов, которые позволяют подавить различные этапы жизненного цикла ВЭБ. С другой стороны, залогом успеха лечения является иммунокоррекция, что обеспечит элиминацию ВЭБ на этапе цитолитической инфекции и контроль за вирусом на этапе латентной инфекции за счет иммунных механизмов [7]. В связи с этим представляется перспективным включение в комплексное лечение сочетания препаратов инозин пранобекс (ИП, Изопринозин, компания «Teva», Израиль) и рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ (рИФН- $\alpha 2b$, ВИФЕРОН, компания ООО «Ферон», Россия).

ИП — препарат, обладающий противовирусной, иммуномодулирующей и цитопротективной активностью. Он синтезирован Р. Gordon (США), применяется в клинической практике с 1971 г. [9]. Препарат представляет собой синтетический аналог инозина — метаболита аденозина [10–12]. Это комплексное соединение, состоящее из β -изомера инозина и М-диметиламино-2-пропанола в молярном отношении 1 : 3. Активным веществом является инозин, который входит в состав нуклеиновых кислот, коферментов, энергетических фосфатных соединений, циклических нуклеотидов. Второй компонент препарата — пранобекс (соль аминспирта) — выполняет вспомогательную функцию, обеспечивая проникновения инозина в лимфоциты и другие клетки.

В настоящее время расшифрован механизм противовирусной активности ИП [8, 10, 13, 14]. Установлено, что препарат подавляет репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов за счет встраивания инозин-оротовой кислоты в рибосомы, что ведет к модификации их стерео-

химической структуры, нарушению присоединения адениловой кислоты к вирусной РНК и, в конечном итоге, к подавлению синтеза вирусных белков. При этом клеточная РНК получает преимущество за связывание с рибосомой, в результате чего происходит ускорение ее транскрипции и синтеза белков хозяина.

В эксперименте с использованием клеточных культур доказана прямая противовирусная активность ИП в отношении вирусов гриппа А и В (в том числе пандемического штамма A/California/07/09(H1N1)swn, парогриппа, респираторно-синцитиального вируса, аденовируса, коронавирусов, энтеровирусов, риновирусов, герпесвирусов, папилломавирусов и др. [10, 11, 15–17]. Показано, что использование ИП в экспериментальной модели гриппа у мышей приводило к снижению титра вируса в легочной ткани и уменьшению летальности [11]. Установлен факт повышения препаратом противовирусной резистентности клеток — выявлено дозозависимое торможение репликации вирусов не только после заражения клеточной культуры (терапевтический режим), но и при предварительной обработке до внесения возбудителя (профилактический режим) [16]. ИП проявлял противовирусную активность как в первые часы после заражения вирусами, так и при более позднем начале лечения [18].

ИП оказывает влияние на специфический иммунный ответ по клеточному и гуморальному типам, факторы врожденной резистентности [8, 10, 13, 19, 20]. Причем, препарат обладает свойствами иммуномодулятора — проявляет активность при ИДС и не действует в условиях нормального функционирования иммунной системы. ИП оказывает преимущественное влияние на Т-клеточное звено иммунной системы. Он выступает в роли адьюванта — усиливает пролиферацию и дифференцировку костно-мозговых предшественников Т-лимфоцитов под влиянием митогенов и антигенов. В результате происходит увеличение количества Т-лимфоцитов и экспрессии рецепторов на их поверхности. Отмечается повышение числа Т-хелперов (CD4-лимфоцитов), функциональной активности Т-хелперов 1-го типа (Th1), продукции ИФН γ , интерлейкина-2 (ИЛ-2), а также экспрессии рецепторов для этих цитокинов на клеточной мембране. Кроме того, происходит увеличение количества и функциональной активности цитотоксических CD8-лимфоцитов.

Доказано также и влияние ИП на иммунный ответ по гуморальному типу [10, 12, 17, 21]. Отмечается усиление пролиферации CD20-лимфоцитов под влиянием антигенов, их превращения в плазматические клетки, продукции антител классов IgA, IgM, IgG. При исследовании цитокинового статуса М. Petrova et al. (2010) установили, что на фоне приема ИП через 7–10 дней отмечалось увеличение продукции ИФН γ , ИЛ-2, ИЛ-10, фактора некроза опухолей- α [22]. Причем, повышение содержания ИЛ-10 и ИЛ-2 сохранялось на протяжении длительного времени — более четырех недель.

Что касается факторов врожденной резистентности, то прием препарата приводил к повышению количества и

цитотоксической активности CD16-клеток [10, 23]. Происходило усиление хемотаксической, фагоцитарной и микробицидной активности макрофагов, увеличение экспрессии рецепторов на их клеточной мембране [8, 10, 19, 23]. За счет стимуляции процессинга и презентации антигена, повышения продукции ИЛ-1 макрофагами препарат обеспечивал запуск специфического иммунного ответа. Назначение ИП способствовало повышению хемотаксиса и метаболической активности нейтрофилов [8, 10, 23].

Следует отметить влияние ИП на интерфероновый статус. Отмечено усиление выработки ИФН α и ИФН γ , улучшение рецепции этих цитокинов [10, 17, 23]. М.С. Савенкова и соавт. (2011) установили, что в течение первых суток после начала приема ИП наблюдалось увеличение содержания ИФН γ , а через четыре дня происходило переключение синтеза на ИФН α [5].

Ряд авторов обращают внимание на метаболическую активность ИП [10, 12, 17, 24]. Инозин является составной частью пуриновых коэнзимов, АТФ, циклических нуклеотидов и в этом качестве улучшает метаболизм в инфицированных клетках. Антиоксидантное действие ИП связано со снижением продукции супероксид-радикала активированными нейтрофилами. ИП обладает антигипоксической активностью, стимулирует лейкопоэз, процессы регенерации и репарации клеток.

ИП хорошо переносится больными даже при длительном приеме высоких доз [10, 12]. Л.В. Осидак и соавт. (2008) не выявили цитотоксического действия высоких доз ИП в культуре клеток [11].

Препарат нашел широкое применение при лечении ОРИ у детей. Постмаркетинговое исследование эффективности ИП на достаточно большой когорте детей с ОРИ (2503 человек), проведенное Л.В. Осидак и соавт. (2008), продемонстрировало уменьшение длительности лихорадки, симптомов интоксикации и катаральных симптомов [11]. В.А. Булгакова и соавт. (2010) исследовали эффективность использования ИП у детей с ОРИ, страдающих бронхиальной астмой [25]. Отмечены сокращение продолжительности лихорадки, симптомов интоксикации, катаральных симптомов, быстрая санация слизистой оболочки верхних дыхательных путей от вирусов, снижение морфометрического показателя активности вирусной инфекции. Позитивный противовирусный эффект авторы связывают с активацией Th1, о чем свидетельствовало повышение продукции ИФН γ и ИЛ-12. С другой стороны, имело место снижение функциональной активности Th2, что подтверждено уменьшением продукции ИЛ-4, ИЛ-5 и IgE. А.А. Козловский и соавт. (2011) установили, что включение ИП в комплекс терапии ОРИ у детей сопровождалось уменьшением длительности лихорадки, симптомов интоксикации и катаральных симптомов [26]. О.В. Шамшева и соавт. (2012) при использовании ИП у детей с ОРИ в форме стенозирующего ларинготрахеита отметили более быстрое купирование общеинфекционных и катаральных симптомов [27].

При исследовании эффективности ИП у детей с ОРИ в форме острого ринофарингита и бронхита нами выявлена быстрая положительная динамика общеинфекционного и катарального синдромов [28]. Имела место модуляция иммунного ответа по клеточному типу (нормализации CD3-, CD4-, увеличение CD8-лимфоцитов), стимуляция антителогенеза (повышение IgA, переключение синтеза с IgM на IgG), улучшение элиминации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Отмечались повышение количества CD16-лимфоцитов, восстановление метаболической активности нейтрофилов, нормализация продукции ИФН α и ИФН γ , улучшение их рецепции.

ИП нашел широкое применение при ряде инфекционных заболеваний — герпесвирусных инфекциях, кори, эпидемическом паротите, вирусных гепатитах, папилломавирусной инфекции и др. [8, 10, 13, 29]. Назначение ИП больным с энтеровирусным менингитом, развившемся на фоне активной формы герпесвирусной инфекции, способствовало, по нашим данным, сокращению длительности заболевания, уменьшению частоты осложнений и остаточных явлений [30].

Комплексная противовирусная и иммуномодулирующая активность ИП определила актуальность изучения эффективности лечебных и профилактических схем в группе ЧБД. М. Golebiowska-Wawrzyniak et al. (2005) при использовании ИП у детей с повторными ОРИ выявили уменьшение частоты, тяжести и продолжительности заболевания, положительную динамику количества CD3- и CD4-лимфоцитов, их функциональной активности [21]. Л.В. Осидак и соавт. (2008) установили, что назначение нескольких курсов ИП в профилактической дозе пациентам из группы ЧБД приводило к уменьшению частоты ОРИ [11]. Т.П. Маркова (2009) при использовании ИП в группе ЧБД выявила уменьшение частоты эпизодов ОРИ, положительную динамику показателей иммунного статуса — повышение количества CD3-, CD4-, CD16-, HLA-DR-лимфоцитов, содержания IgA, IgM, IgG, спонтанной и стимулированной хемилюминесценции нейтрофилов, продукции ИФН α и ИФН γ [31].

В.А. Булгакова и соавт. (2010) показали, что использование ИП в профилактической дозе у ЧБД, страдающих atopической бронхиальной астмой, приводило к снижению частоты и длительности ОРИ, кратности обострений основного заболевания [12]. Происходила поляризация иммунного ответа в сторону Th1, что документировано повышением продукции ИФН γ и ИЛ-12. Активность Th2 при этом снижалась, о чем свидетельствовала нормализация содержания ИЛ-4 и IgE в крови. Зарегистрирована также активация продукции иммуноглобулинов IgG и IgA. М.Ю. Елисеева и соавт. (2010) провели метаанализ семи исследований эффективности ИП с участием 2826 пациентов с ИДС и часто болеющих детей [14]. Сделан вывод о снижении частоты и тяжести эпизодов ОРИ после лечебно-профилактического курса ИП. Исследование Р.Ш. Якуповой и соавт. (2012) показало, что применение ИП у детей из группы ЧБД приводило к поло-

жительной динамике клинических симптомов ОРИ и иммунологических показателей [32].

Что касается применения ИП при герпесвирусных инфекциях, то в эксперименте доказана прямая противовирусная активность ИП в отношении этих возбудителей [10, 23]. J. Janeczko (2001) сообщает об эффективности ИП у взрослых с инфекционным мононуклеозом, осложненным лимфопенией [33]. В.М. Семенов и соавт. (2005) при использовании ИП у взрослых с инфекцией простого герпеса отметили более быстрое купирование симптоматики по сравнению со стандартной терапией [34]. По данным С.А. Крамарева (2014), при назначении ИП детям с инфекционным ВЭБ-мононуклеозом имела место более существенная положительная динамика клинической симптоматики по сравнению со общепринятым лечением [17]. Y. You et al. (2015) установили, что ИП обладал сопоставимой с ацикловиром эффективностью при лечении больных рецидивирующим лабиальным и генитальным герпесом, однако более эффективно предотвращал развитие рецидивов [35].

Ряд исследований посвящен изучению эффективности ИП у пациентов из группы ЧБД с активной формой герпесвирусной инфекции. В.В. Краснов и соавт. (2007) при исследовании эффективности ИП у пациентов из группы ЧБД с ХЭБВИ выявили значительное снижение частоты ОРИ [36]. Л.Г. Соболева и соавт. (2007) при использовании ИП у детей из группы ЧБД отметили уменьшение частоты ОРИ, улучшение иммунологических показателей, снижение активности герпесвирусов [37]. М.С. Савенкова и соавт. (2011) исследовали эффективность ИП у пациентов из группы ЧБД со смешанной инфекцией, вызванной герпесвирусами, хламидиями, микоплазмами, бактериями [5]. Установлено, что на фоне приема препарата происходило более быстрое исчезновение катаральных симптомов, тонзиллита, лимфаденопатии, отмечалась позитивная динамика серологических маркеров герпесвирусных инфекций.

В настоящее время установлен синергизм противовирусной активности ИП и препаратов ИФН [10, 38]. В связи с этим представляется целесообразным совместное использование ИП (изопринозина) и рИФН- α 2b (виферона) у пациентов из группы ЧБД, страдающих ХЭБВИ. Широкий спектр противовирусной активности рИФН- α 2b связан с активацией эндонуклеазы и разрушением вирусной мРНК [39, 40]. Препарат модулирует иммунный ответ по клеточному типу, способствует дифференцировке В-лимфоцитов, стимулирует выработку цитокинов, повышает функциональную активность макрофагов, нейтрофилов и CD16-клеток. Входящие в его состав природные антиоксиданты (витамины Е и С) стабилизируют клеточные мембраны, что способствует усилению фармакологической эффективности рИФН- α 2b. Лекарственная форма в виде ректальных свечей позволяет добиться более высокого содержания и длительной циркуляции рИФН- α 2b в крови по сравнению с парентеральным введением.

Цель работы — совершенствование программы лечения хронической Эпштейна-Барр вирусной моно- и смешанной с хламидиозом инфекции у часто болеющих детей с использованием инозина пранобекса (Изопринозина) и рекомбинантного интерферона- α 2b (ВИФЕРОНА).

Материалы и методы исследования

Обследованы 116 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет, соответствовавшие критериям группы ЧБД [1] и имевшие клинические и лабораторные маркеры активной формы ХЭБВИ (IgM к VCA-, IgG к EA- и EBNA-антигенам ВЭБ, наличие ДНК вируса в крови и мазке из ротоглотки). От родителей было получено информированное согласие на проведение данного исследования. Из исследования исключали пациентов, имевших клинические и лабораторные маркеры активной формы инфекции простого герпеса, цитомегаловирусной инфекции (антитела класса IgM к этим вирусам, наличие ДНК возбудителей в крови и мазке из ротоглотки), а также больных, получавших в течение последних шести месяцев противовирусные препараты (ацикловир, ИП, рИФН- α 2b и др.).

Из общего числа пациентов моно-ХЭБВИ диагностирована у 48 человек, смешанная с хламидиозом ХЭБВИ — у 68 больных. Протокол включал клиническое, серологическое обследование, изучение иммунного статуса до начала лечения и через три месяца. Катамнестическое наблюдение осуществляли в течение 12 месяцев.

Всем пациентам назначали комплексное лечение, включавшее дезинтоксикационную терапию, деконгестанты, местные антисептики, витаминно-минеральные комплексы, препараты метаболической реабилитации, пробиотики, по показаниям — гепатопротекторы, кардиотропные препараты, церебро- и ангиопротекторы, антигистаминные препараты, физиотерапию. У больных хламидийной микст-инфекцией использовали азитромицин.

Методом случайной выборки дети были распределены на четыре группы. В комплексную терапию у 24 детей с моно-ХЭБВИ (группа 1) и у 42 больных микст-ХЭБВИ (группа 3) включали ИП в сочетании с рИФН- α 2b. У 24 пациентов с моно-ХЭБВИ (группа 2) и 26 детей с микст-ХЭБВИ (группа 4) использовали только рИФН- α 2b. ИП применяли в дозе 50 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь. Проводили три десятидневных курса с интервалом 10 дней. Разовая доза рИФН- α 2b в форме ректальных свечей составляла 150 тыс. МЕ. Схема лечения — по 1 свече 2 раза в день ежедневно в течение 10 дней, затем по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Группы пациентов с моно- и микст-ХЭБВИ, получавших ИП и ИП в сочетании с рИФН- α 2b, оказались сопоставимыми по клинико-лабораторным показателям на момент начала лечения.

Клиническое обследование включало изучение анамнеза, медицинской документации и клинический осмотр. Инфекционный индекс (ИИ) и индекс острой заболеваемости (ИОЗ) высчитывали по следующим формулам:

ИИ = Количество эпизодов ОРИ в год / Возраст ребенка (лет); ИОЗ = Количество эпизодов ОРИ / Количество месяцев наблюдения.

Антитела классов IgM к VCA-, IgG к EA- и EBNA-антигенам ВЭБ, IgM и IgG к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, антитела IgM, IgA и IgG к *Chl. pneumoniae*, *Chl. psittaci* определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА, тест-системы «Вектор-Бест», Россия). Коэффициент позитивности (КП) IgG вычисляли по формуле:

КП = ОП сыв. / ОП контр., где ОП сыв. — оптическая плотность лунки с сывороткой крови, ОП контр. — оптическая плотность контрольной лунки.

ДНК ВЭБ, вируса простого герпеса, цитомегаловируса в крови и мазках из ротоглотки выявляли методом полимеразной цепной реакции (тест-системы «Амплисенс», Россия) с регистрацией полученных результатов на термоциклере «Rotor Gene» (Австралия).

Определение различных типов иммунокомпетентных клеток проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием соответствующих мышинных моноклональных антител («Сорбент ЛТД», Россия): для Т-лимфоцитов — CD3, для Т-хелперов — CD4, для цитотоксических Т-лимфоцитов — CD8, для клеток в состоянии ранней активации — CD25, для клеток в состоянии поздней активации — HLA-DR, для клеток с рецепторами апоптотического сигнала — CD95, для В-лимфоцитов — CD20, для естественных киллерных клеток — CD16. Результаты учитывали на лазерном проточном цитофлуориметре «Epi-XL» фирмы «Coulter» (США). Содержание иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови изучали методом радиальной иммунодиффузии в геле по методу G. Mancini et al. (1965) с использованием моноспецифических сывороток производства «Имбио» (Россия). Содержание ЦИК в сыворотке крови исследовали методом их осаждения полиэтиленгликолем. Интенсивность кислородзависимого метаболизма нейтрофилов оценивали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ сп., НСТ ст.). Коэффициент стимуляции НСТ-теста высчитывали по следующей формуле:

$$\text{К ст.} = \text{НСТ ст.} / \text{НСТ сп.}$$

Исследование цитокинового статуса включало определение содержания ИФНγ и ИЛ-4 в крови методом ИФА (тест-системы «Вектор-Бест», Россия). В качестве контроля обследованы 15 детей первой группы здоровья аналогичного возраста.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «OpenOffice.Calc». Достоверность различий показателей оценивали с помощью критерия Стьюдента для абсолютных величин и теста Мак-Немара для относительных величин. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При первичном обследовании больных моно-ХЭБВИ установлено, что интоксикационный синдром имел место у 79,2% пациентов (табл. 1). У всех детей об-

наружен респираторный синдром в виде симптоматики острого ринофарингита (20,8%), фаринготонзиллита (79,2%), аденоидита (45,8%), острого простого бронхита, острого обструктивного бронхита (8%). Кроме того, у 100% больных выявлен лимфопролиферативный синдром, включавший генерализованную лимфаденопатию (ГЛАП, 100%), гипертрофию небных миндалин (100%), глоточной миндалины (71%), гепатомегалию (66,7%), спленомегалию (45,8%). Патология ЦНС диагностирована у 56,3% детей, в том числе гипертензионно-гидроцефальный синдром — у 22,9%, синдром дефицита внимания с гиперактивностью — у 35,4%, судорожный синдром — у 25%, вегето-висцеральный синдром — у 39,6%. У 54% пациентов регистрировалось поражение органов пищеварения — аномалии развития (25%), хронический гастрит (22,9%), дискинезия желчевыводящих путей (22,9%). Артралгический синдром имел место у 27,1% больных, симптоматика кардиального синдрома (боли в области сердца, сердцебиение, нарушение ритма) — у 39,6%.

У всех детей с моно-ХЭБВИ при первичном серологическом обследовании обнаружены серологические маркеры активности ВЭБ, в том числе антитела класса IgM к VCA (у 100%), IgG к EA (у 93,8%), IgG к EBNA (у 100%) (табл. 2). Выявлены нарушения в Т-клеточном звене иммунной системы в виде снижения количества CD3- и CD4-лимфоцитов, повышения цитотоксических CD8-лимфоцитов (табл. 3). Имел место дисбаланс показателей позитивной активации иммунокомпетентных клеток (снижение CD25, увеличение HLA-DR), повышение готовности к апоптозу (CD95). Со стороны В-клеточного звена на фоне снижения содержания CD20-лимфоцитов отмечалось повышение IgA, IgM, IgG и ЦИК. Наблюдалось увеличение количества CD16-лимфоцитов, метаболической активности нейтрофилов на фоне депрессии ее адаптационных возможностей. Содержание ИФНγ и ИЛ-4 было сниженным.

Через три месяца от начала лечения ИП в сочетании с рИФН-α2b у больных моно-инфекцией регистрировалось снижение частоты интоксикационного и респираторного синдромов (табл. 1). Отмечалось уменьшение выраженности проявлений лимфопролиферативного синдрома — ГЛАП, гипертрофии небных и глоточной миндалины 2—3 ст., гепатомегалии, спленомегалии. Наблюдалось снижение частоты артралгического и кардиального синдромов. У пациентов группы 2 положительная динамика клинической симптоматики практически отсутствовала.

На фоне лечения ИП в сочетании с рИФН-α2b у больных моно-ХЭБВИ отмечалось уменьшение частоты серологических маркеров активности ВЭБ-антител класса IgM к VCA и IgG к EA (табл. 2). Происходило снижение показателя КП IgG к EBNA с $7,8 \pm 1,3$ ед. до $3,2 \pm 0,8$ ед. ($p < 0,05$). У детей группы 2 имело место лишь уменьшение частоты IgM к VCA, а показатель КП IgG к EBNA практически не изменялся ($7,2 \pm 1,5$ ед. и $6,8 \pm 1,3$ ед.; $p > 0,05$).

Таблица 1. Динамика клинической симптоматики у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной моно-инфекцией с учетом схемы лечения

Показатели	Группа 1				Группа 2			
	До лечения		Через 3 месяца		До лечения		Через 3 месяца	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Интоксикационный синдром	19	75	9	37,5*	19	79,2	16	66,7
Лимфопролиферативный синдром:	24	100	24	100	24	100	24	100
ГЛАП	24	100	14	58,3*	24	100	21	87,5
гипертрофия небных миндалин, в т.ч.	24	100	24	100	24	100	24	100
1 степени	11	45,8	22	91,7*	10	41,7	10	41,7
2—3 степени	13	54,2	2	8,3*	14	58,3	14	58,3
гипертрофия глоточной миндалины, в т.ч.	24	100	18	75*	17	70,8	17	70,8
1 степени	14	58,3	15	62,5	10	41,7	12	50
2—3 степени	10	41,6	3	12,5*	7	29,1	5	20,8
Гепатомегалия	17	70,8	8	33,3*	15	62,5	15	62,5
Спленомегалия	10	41,6	2	8,3*	12	50	10	41,7
Респираторный синдром:	24	100	17	70,8*	24	100	24	100
ринофарингит	5	20,8	3	12,5	5	20,8	5	20,8
фаринготонзиллит	19	79,2	14	58,3	19	79,2	19	79,2
аденоидит	11	45,8	7	20,9	11	45,8	10	41,7
о. простой бронхит, о. обструктивный бронхит	2	8,3	?	?	2	8,3	?	?
Церебральный синдром:	14	58,3	7	29,2	13	54,2	13	54,2
гипертензионно-гидроцефальный синдром	6	25	4	16,7	5	20,8	5	20,8
синдром дефицита внимания с гиперактивностью	9	37,5	4	16,7	8	33,3	8	33,3
судорожный синдром	6	25	4	16,7	6	25	6	25
вегето-висцеральный синдром	9	37,5	3	12,5	10	41,7	10	41,7
Гастроинтестинальный синдром:	13	54,2	10	41,7	13	54,2	12	50
аномалии развития ЖКТ	6	25	6	25	6	25	6	25
хронический гастрит	5	20,8	4	16,7	6	25	5	20,8
дискинезия желчевыводящих путей	6	25	2	8,3	5	20,8	5	20,8
Артралгический синдром	7	29,5	1	4,2*	6	25	4	16,7
Кардиальный синдром	9	37,5	3	12,5*	10	41,7	8	33,3
Всего	24	100	24	100	24	100	24	100

* — достоверность различий показателей до начала лечения и после его окончания ($p < 0,05$)

У пациентов групп 1 и 2 в динамике отмечалось увеличение содержания CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов, выраженное в большей степени у пациентов, принимавших ИП в сочетании с рИФН-α2b (табл. 3). У этих больных, в отличие от контрольной группы, происходила нормализация показателей ранней активации иммунокомпетентных клеток (CD25) и готовности к апоптозу (CD95), имело место увеличение количества HLA-DR-позитивных лимфоцитов. Лечение с использованием ИП и рИФН-α2b приводило к более значительному увеличению продукции IgA и IgG, снижению содержания ЦИК, нормализации количества CD16-лимфоцитов, резервных возможностей кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов, содержания ИФНγ и ИЛ-4.

Катамнестическое наблюдение в течение 12 месяцев показало, что у больных моно-ХЭБВИ, получавших лечение ИП в сочетании с рИФН-α2b, частота эпизодов ОРИ снижалась с $10,5 \pm 3,6$ раз в год до $3,2 \pm 0,8$ раз в год ($p < 0,05$), что приводило к уменьшению показателей ИИ ($с 2,3 \pm 0,9$ до $1,1 \pm 0,1$; $P < 0,05$) и ИОЗ ($с 1 \pm 0,3$ до $0,3 \pm 0,04$; $p < 0,05$). У пациентов группы 2 отмечалось снижение частоты эпизодов ОРИ ($с 11,7 \pm 2,7$ до $5,6 \pm 1$ раз в год; $p < 0,05$), показателей ИИ ($2,2 \pm 0,8$ до $1,4 \pm 0,1$; $p < 0,05$) и ИОЗ ($с 0,8 \pm 0,2$ до $0,5 \pm 0,05$; $p < 0,05$), однако их значения были более высокими по сравнению с больными группы 1 ($p < 0,05$).

При обследовании пациентов с микст-ХЭБВИ до начала лечения у 80,9% выявлен интоксикационный синдром,

Таблица 2. Динамика серологических показателей у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной моно-инфекцией с учетом схемы лечения

Показатели	Группа 1				Группа 2			
	До лечения		Через 3 месяца		До лечения		Через 3 месяца	
	n	%	n	%	n	%	n	%
IgM к VCA	24	100	6	25*	24	100	12	50*
IgG к EA	23	95,8	10	41,7*	22	91,7	20	83,3
IgG к EBNA	24	100	24	100	24	100	24	100
Всего	24	100	24	100	24	100	24	100

* — достоверность различий показателей до начала лечения и после его окончания ($p < 0,05$)

Таблица 3. Динамика показателей иммунного статуса у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной моно-инфекцией с учетом схемы лечения

Показатели	Группа 1		Группа 2		Здоровые дети
	До лечения	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 месяца	
CD3, %	59 ± 1,1 ⁰	70,5 ± 0,34 ^{0,1,2}	60,5 ± 1,1 ⁰	64,4 ± 1,3 ^{0,1}	74,6 ± 0,9
CD4, %	37,7 ± 1,6 ⁰	46,5 ± 0,3 ^{0,1,2}	36,8 ± 1,2 ⁰	42,6 ± 1,1 ^{0,1}	49,8 ± 1,6
CD8, %	24,2 ± 0,7 ⁰	29,6 ± 0,2 ^{0,1,2}	24,6 ± 0,7 ⁰	26,8 ± 0,4 ^{0,1}	21,3 ± 0,7
CD25, %	3,3 ± 0,5 ⁰	5,6 ± 0,1 ^{1,2}	3,2 ± 0,5 ⁰	3,6 ± 0,4 ⁰	4,8 ± 0,5
HLA-DR, %	14,4 ± 1,4 ⁰	17,3 ± 0,3 ^{0,1,2}	13,5 ± 0,5 ⁰	12,2 ± 0,5 ⁰	4,6 ± 0,4
CD95, %	9,4 ± 1,1 ⁰	3,7 ± 0,1 ^{1,2}	7 ± 0,7 ⁰	6,9 ± 0,7 ⁰	3,8 ± 0,4
CD20, %	14,7 ± 1,4 ⁰	16 ± 0,3 ⁰	15,5 ± 0,4 ⁰	16,3 ± 0,8 ⁰	20,1 ± 0,6
IgA, г/л	1,14 ± 0,1 ⁰	1,5 ± 0,01 ^{0,1,2}	1,06 ± 0,06 ⁰	1,2 ± 0,06 ⁰	0,8 ± 0,03
IgM, г/л	1,15 ± 0,07 ⁰	1,2 ± 0,04 ⁰	1,15 ± 0,05 ⁰	1,15 ± 0,03 ⁰	0,8 ± 0,04
IgG, г/л	10,4 ± 0,3 ⁰	12,2 ± 0,1 ^{0,1,2}	9,8 ± 0,3 ⁰	11,2 ± 0,3 ^{0,1}	8,4 ± 0,3
ЦИК, усл. ед.	81 ± 2,8 ⁰	64,9 ± 1,5 ^{0,1,2}	79,4 ± 1,2 ⁰	76,5 ± 1,2 ^{0,1}	49,5 ± 1,9
CD16, %	14,5 ± 0,8 ⁰	13,1 ± 0,2 ^{1,2}	14,2 ± 0,6 ⁰	13,9 ± 0,4 ⁰	12,3 ± 0,5
НСТ сп, усл. ед.	128,1 ± 9 ⁰	138,3 ± 7,9 ^{0,2}	139,6 ± 3,1 ⁰	96,8 ± 3,9 ^{0,1}	107,8 ± 4,4
К ст. НСТ	1,3 ± 0,03 ⁰	1,5 ± 0,06 ^{0,1,2}	1,2 ± 0,07 ⁰	1,2 ± 0,06 ⁰	1,4 ± 0,04
ИФНγ, пг/мл	8,8 ± 4,4 ⁰	15,1 ± 3,8 ^{1,2}	8,1 ± 3,4 ⁰	8,3 ± 3,1 ⁰	15,7 ± 4,4
ИЛ-4, пг/мл	1,3 ± 0,8 ⁰	5,6 ± 2 ^{1,2}	1,2 ± 0,6 ⁰	1,4 ± 0,6 ⁰	5,8 ± 2,4

⁰ — достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми; ¹ — достоверность различий показателей до лечения и через три месяца; ² — достоверность различий показателей у пациентов группы 1 и группы 2

у 100% — респираторный синдром, включавший симптоматику ринофарингита (у 27,9%), фаринготонзиллита (у 72,1%), аденоидита (у 41,2%) (табл. 4). Следует отметить, что у этих больных острый бронхит и острый обструктивный бронхит диагностировали чаще (39,7%) по сравнению с группой больных моно-ХЭБВИ (8,3%; $p < 0,05$). У 100% больных обнаружены проявления лимфопролиферативного синдрома, в том числе ГЛАП (у 100%), гиперплазия небных миндалин (у 100%), глоточной миндалины (у 75%). Обращала внимание более высокая частота гиперплазии глоточной миндалины 2—3 ст.

(у 50%), гепатомегалии (у 82,4%) и спленомегалии (у 66,2%) по сравнению с моно-ХЭБВИ (35,4%, 66,7%, 45,8% соответственно; $p < 0,05$). У 57,4% детей имел место церебральный синдром, в том числе гипертензионно-гидроцефальный синдром (у 30,9%), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (у 26,5%), судорожный синдром (у 14,7%), вегето-висцеральный синдром (у 22,1%). У 60,3% пациентов имела место симптоматика гастроинтестинального синдрома: аномалии развития ЖКТ (у 32,4%), дискинезия желчевыводящих путей (у 19,1%). Достоверно чаще, чем при моно-ХЭБВИ, диагностирова-

Таблица 4. Динамика клинической симптоматики у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной микст-инфекцией с учетом схемы лечения

Показатели	Группа 3				Группа 4			
	До лечения		Через 3 месяца		До лечения		Через 3 месяца	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Интоксикационный синдром	34	81	17	40,7*	21	80,8	20	76,9
Лимфопролиферативный синдром:	42	100	42	100	26	100	26	100
ГЛАП	42	100	26	61,9*	26	100	24	92,3
гипертрофия небных миндалин, в т.ч.	42	100	42	100	26	100	26	100
1 степени	20	47,8	30	71,4*	14	53,8	14	53,8
2—3 степени	22	52,4	12	28,6*	12	46,2	12	46,2
гипертрофия глоточной миндалины, в т.ч.	31	72,8	22	52,4*	20	76,9	20	76,9
1 степени	11	26,2	15	35,7	6	23,1	6	23,1
2—3 степени	20	47,6	7	16,6*	14	53,8	14	53,8
Гепатомегалия	36	85,7	20	47,6*	20	76,9	18	69,2
Спленомегалия	28	66,7	13	30,9*	17	65,4	15	57,7
Респираторный синдром:	42	100	30	71,4*	26	100	26	100
ринофарингит	11	26,2	5	11,9	8	30,8	8	30,8
фаринготонзиллит	31	73,8	26	61,9	18	69,2	18	69,2
аденоидит	18	42,9	12	28,6	10	38,5	10	38,5
о. простой бронхит, о. обструктивный бронхит	17	40,5	4	9,5*	10	38,5*	10	38,5
Церебральный синдром:	24	57,1	12	28,6	15	57,8	15	57,8
гипертензионно-гидроцефальный синдром	12	28,6	10	23,8	9	34,6	7	26,9
синдром дефицита внимания с гиперактивностью	12	28,6	5	11,9	6	23	6	23
судорожный синдром	6	14,3	4	9,5	4	15,4	4	15,4
вегето-висцеральный синдром	9	21,4	4	9,5	6	23	5	19,2
Гастроинтестинальный синдром:	25	59,5	18	42,9	16	61,5	16	61,5
аномалии развития ЖКТ	13	30,9	13	30,9	9	34,6	9	34,6
хронический гастрит	21	50	18	42,9	14	53,8	11	42,3
дискинезия желчевыводящих путей	9	21,4	5	11,9	4	15,4	4	15,4
Артралгический синдром	15	35,7	5	11,9*	9	34,6	9	34,6
Кардиальный синдром	15	35,7	6	14,3*	11	42,3	10	38,5
Всего	42	100	42	100	26	100	26	100

* — достоверность различий показателей до начала лечения и после его окончания ($p < 0,05$)

ли хронический гастрит (51,5 и 22,9%) ($p < 0,05$). У 35,3% пациентов обнаружен артралгический синдром, у 38,2% — кардиальный синдром.

При первичном серологическом обследовании у всех пациентов с микст-ХЭБВИ выявлены маркеры активной формы ХЭБВИ (IgM к VCA — у 100%, IgG к EA — у 93,8%, IgG к EBNA — у 100%), а также хламидийной инфекции (IgM к *Chl. pneumoniae*, *Chl. psittaci* — у 25%, IgA — у 27,9%, IgG — у 75%) (табл. 5). Обнаружены изменения в Т-клеточном звене иммунной системы — уменьшение числа CD3-, CD4-лимфоцитов, повышение цитотоксических

CD8-лимфоцитов (табл. 6). Следует отметить, что количество CD8-клеток ($26,9 \pm 0,7\%$) превышало аналогичный показатель у больных моно-ХЭБВИ ($24,4 \pm 0,7\%$; $p < 0,05$). Обнаружено снижение количества лимфоцитов с рецепторами ранней активации (CD25), повышение клеток, экспрессирующих маркеры поздней активации (HLA-DR) и рецепторы готовности к апоптозу (CD95). Обращало внимание более низкое, чем при моно-ХЭБВИ, содержание HLA-DR-позитивных клеток ($12,4 \pm 0,7\%$ и $14 \pm 0,9\%$; $p < 0,05$). Состояние В-клеточного звена характеризовалось снижением количества CD20-лимфоцитов, увеличе-

Таблица 5. Динамика серологических показателей у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной микст-инфекцией с учетом схемы лечения

Показатели	Группа 3				Группа 4			
	До лечения		Через 3 месяца		До лечения		Через 3 месяца	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Серологические маркеры ВЭБ:								
IgM к VCA	42	100	15	35,7*	26	100	22	84,6
IgG к EA	39	93	21	50*	24	92,3	22	84,6
IgG к EBNA	42	100	42	100	26	100	26	100
Серологические маркеры хламидий:								
IgA	12	28,5	4	9,5*	7	26,9	5	19,2
IgM	11	26,2	0	0*	6	23	4	15,4
IgG	31	73,8	11	40,5*	20	77	17	64,5
ВСЕГО	42	100	42	100	26	100	26	100

* — достоверность различий показателей до начала лечения и после его окончания ($p < 0,05$)

нием содержания IgA, IgM, IgG и ЦИК. Причем, имело место более значительное, по сравнению с больными моно-ХЭБВИ, уменьшение числа В-лимфоцитов ($13,9 \pm 0,7\%$ и $15,1 \pm 0,9\%$; $p < 0,05$), увеличение содержания ЦИК ($91,4 \pm 2,1\%$ и $80,2 \pm 1,5\%$; $p < 0,05$), умеренная активация выработки IgA ($0,95 \pm 0,07$ г/л и $1,1 \pm 0,05$ г/л; $p < 0,05$). Отмечалось повышение числа CD16-клеток, интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и редукция его адаптационных возможностей. В отличие от моно-инфекции, регистрировалось увеличение содержания ИФНγ ($38,5 \pm 4,4$ пг/мл и $8,4 \pm 3,6$ пг/мл; $p < 0,05$) и ИЛ-4 ($15 \pm 1,4$ пг/мл и $1,3 \pm 0,7$ пг/мл; $p < 0,05$).

У больных микст-ХЭБВИ, получавших сочетание ИП и рИФН-α2b, как и при моно-инфекции, в динамике отмечалось уменьшение частоты интоксикационного синдрома, ГЛАП, гипертрофии небных и глоточной миндалин 2—3 ст., гепатомегалии, спленомегалии, респираторного синдрома, в том числе острого бронхита, острого обструктивного бронхита, артралгического и кардиального синдромов (табл. 4). У пациентов группы 4 клиническая симптоматика не претерпевала достоверных изменений.

При повторном серологическом обследовании у больных микст-ХЭБВИ, получавших ИП в сочетании с рИФН-α2b, обнаружено снижение частоты серологических маркеров активности ВЭБ — антител класса IgM к VCA и IgG к EA, маркеров активности хламидий — IgA и IgM к *Chl. pneumoniae*, *Chl. psittaci* (табл. 5). Происходило снижение показателя КП IgG к EBNA с $8,1 \pm 0,6$ ед. до $3,6 \pm 0,3$ ед. ($p < 0,05$). У пациентов группы 4 частота серологических показателей активности ВЭБ и хламидий, а также показатель КП IgG к EBNA практически не изменялись ($7,2 \pm 1,5$ ед. и $6,8 \pm 1,3$ ед.; $p > 0,05$).

Динамическое исследование иммунного статуса показало, что у больных групп 3 и 4 имело место повышение количества CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов, которое было более существенным на фоне терапии ИП и рИФН-α2b (табл. 6). У пациентов, получавших сочета-

ние двух препаратов, в отличие от группы 4, отмечалась нормализация количества лимфоцитов в состоянии ранней активации (CD25), а число лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу (CD95) снижалось, но не достигало нормативного показателя. Применение ИП в сочетании с рИФН-α2b способствовало повышению продукции IgA и уменьшению содержания ЦИК по сравнению с контрольной группой. У этих больных имела место нормализация числа CD16-лимфоцитов и резервных возможностей кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов. На фоне лечения ИП и рИФН-α2b содержание ИФНγ и ИЛ-4 восстанавливалось до уровня возрастной нормы, тогда как в группе 4 оставалось повышенным.

Катамнестическое наблюдение в течение 12 месяцев показало, что у больных микст-ХЭБВИ на фоне лечения ИП и рИФН-α2b имело место снижение кратности эпизодов ОРИ с $12,4 \pm 1,2$ раз в год до $3,8 \pm 0,6$ раз в год ($p < 0,05$), что находило отражение в уменьшении показателей ИИ ($2,5 \pm 0,2$ до $0,8 \pm 0,1$; $p < 0,05$) и ИОЗ ($1 \pm 0,1$ до $0,3 \pm 0,05$; $p < 0,05$). В группе 4 также имело место снижение частоты эпизодов ОРИ с $12 \pm 0,8$ до $6,2 \pm 0,3$ раз в год ($p < 0,05$), показателей ИИ ($2,5 \pm 0,2$ до $1,2 \pm 0,2$; $p < 0,05$) и ИОЗ ($1 \pm 0,04$ до $0,5 \pm 0,05$; $p < 0,05$), однако их значения были более высокими по сравнению с комплексной терапией ($p < 0,05$).

Побочные эффекты при применении ИП и рИФН-α2b не зарегистрированы.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ХЭБВИ в результате активной репликации вируса и реализации его иммунодепрессивной активности возникали изменения иммунного статуса, которые характеризовались признаками активации и повреждения иммунокомпетентных клеток [4, 7, 8]. Об активации свидетельствовали повышение количества цитотоксических CD8-лимфоцитов, HLA-DR-позитивных клеток, CD16-лимфоцитов, метаболической активности нейтрофилов (НСТ сп.), гиперпродукция иммуноглобули-

Таблица 6. Динамика показателей иммунного статуса у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной микст-инфекцией с учетом схемы лечения

Показатели	Группа 3		Группа 4		Здоровые дети
	До лечения	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 месяца	
CD3, %	62,4 ± 1,5 ⁰	67,1 ± 0,9 ^{0,1,2}	61,4 ± 1,7 ⁰	64,4 ± 1 ^{0,1}	74,6 ± 0,9
CD4, %	40,1 ± 1,04 ⁰	45,2 ± 0,4 ^{0,1,2}	38,8 ± 1,3 ⁰	41,8 ± 1,4 ⁰	49,8 ± 1,6
CD8, %	26,9 ± 0,6 ⁰	28,6 ± 0,4 ^{0,1,2}	26,9 ± 0,4 ⁰	27,8 ± 0,4 ^{0,1}	21,3 ± 0,7
CD25, %	3 ± 0,4 ⁰	4,3 ± 0,2 ^{1,2}	3,3 ± 0,5 ⁰	3 ± 0,3 ⁰	4,8 ± 0,5
HLA-DR, %	12,5 ± 0,8 ⁰	13,1 ± 0,6 ⁰	13,8 ± 0,6 ⁰	12,4 ± 0,6 ⁰	4,6 ± 0,4
CD95, %	7 ± 0,6 ⁰	5,4 ± 0,3 ^{0,1}	7,7 ± 0,7 ⁰	6,3 ± 0,4 ⁰	3,8 ± 0,4
CD20, %	14,8 ± 1 ⁰	15,8 ± 0,6 ⁰	13 ± 0,4 ⁰	14,1 ± 0,6 ⁰	20,1 ± 0,6
IgA, г/л	1 ± 0,08 ⁰	1,2 ± 0,06 ^{0,1,2}	0,9 ± 0,03 ⁰	1 ± 0,06 ⁰	0,8 ± 0,03
IgM, г/л	1,2 ± 0,05 ⁰	1,1 ± 0,05 ⁰	1,1 ± 0,07 ⁰	1,2 ± 0,05 ⁰	0,8 ± 0,04
IgG, г/л	9,6 ± 0,2 ⁰	9,5 ± 0,4 ⁰	9,2 ± 0,2 ⁰	9,8 ± 0,2 ^{0,1}	8,4 ± 0,3
ЦИК, усл. ед.	88,2 ± 3,1 ⁰	74,1 ± 3,9 ^{0,1,2}	94,6 ± 1,2 ⁰	91,4 ± 1,1 ^{0,1}	49,5 ± 1,9
CD16, %	15,2 ± 0,8 ⁰	12,5 ± 0,3 ^{1,2}	15,5 ± 0,6 ⁰	14,1 ± 0,8 ⁰	12,3 ± 0,5
НСТ сп., усл. ед.	133,1 ± 3,1 ⁰	130,3 ± 3,6 ^{0,2}	135,2 ± 3,2 ⁰	90 ± 2,8 ^{0,1}	107,8 ± 4,4
К ст. НСТ	1,3 ± 0,02 ⁰	1,4 ± 0,05 ²	1,3 ± 0,03 ⁰	1,4 ± 0,05 ¹	1,4 ± 0,04
ИФНγ, пг/мл	37,6 ± 4,2 ⁰	21,1 ± 3,2 ¹	39,2 ± 4,8 ⁰	27,4 ± 3,7 ⁰	15,7 ± 4,4
ИЛ-4, пг/мл	14,8 ± 1,6 ⁰	6,1 ± 1,1	15,2 ± 1,3 ⁰	12,4 ± 1,1 ⁰	5,8 ± 2,4

⁰ — достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми; ¹ — достоверность различий показателей до лечения и через три месяца; ² — достоверность различий показателей у пациентов группы 3 и группы 4

нов IgA, IgM, IgG. С другой стороны, имели место признаки угнетения иммунной системы — снижение количества CD3-, CD4- и CD20-лимфоцитов, функциональной активности Th1 и Th2 (уменьшение продукции ИФНγ и ИЛ-4), нарушение ранних этапов позитивной активации иммунокомпетентных клеток (CD25), повышение готовности к апоптозу (CD95), недостаточная элиминация ЦИК, депрессия резервных возможностей кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (К ст. НСТ). В результате формирования вторичного ИДС присоединялись повторные ОРВИ — ребенок переходил в группу ЧБД. Кроме того, происходило развитие полиорганной патологии, включающей лимфопролиферативный синдром (ГЛАП, гипертрофию небных и глоточной миндалин, гепатоспленомегалию), симптоматику поражения ЦНС, органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата.

В условиях смешанной инфекции имела место дополнительная активация иммунокомпетентных клеток, о чем свидетельствовало увеличение уровней ИФНγ и ИЛ-4, количества цитотоксических CD8-лимфоцитов. Вместе с тем, отмечалось усиление иммунодепрессивных тенденций в виде снижения показателя поздней активации иммунокомпетентных клеток (HLA-DR), количества В-лимфоцитов, нарушения продукции IgA и элиминации ЦИК. Значительные изменения в иммунной системе в сочетании с патогенными свойствами хламидий являлись причиной

более выраженного лимфопролиферативного синдрома (гиперплазии глоточной миндалины 2—3 ст., гепатомегалии, спленомегалии), частого поражения нижних отделов респираторного тракта и патологии органов пищеварения [5].

Сопоставление эффективности различных схем терапии выявило более отчетливую положительную динамику клинико-лабораторных показателей у детей с моно- и микст-ХЭБВИ, получавших сочетание ИП и рИФН-α2b. У этих пациентов отмечалось снижение частоты проявлений интоксикационного, лимфопролиферативного (ГЛАП, гипертрофии небных и глоточной миндалин 2—3 ст., гепатомегалии, спленомегалии), респираторного, артралгического и кардиального синдромов. На фоне комбинированной терапии наблюдалось, по данным ИФА, уменьшение активности ВЭБ — регистрировалось снижение частоты IgM к VCA, IgG к EA, показателя КП IgG к EBNA. Совместное использование ИП и рИФН-α2b способствовало более значимой динамике показателей иммунного статуса, в том числе Т-клеточного звена (CD3, CD4, CD8), маркеров активации иммунокомпетентных клеток (CD25, HLA-DR), регуляции иммунного ответа Th1 (ИФНγ) и Th2 (ИЛ-4). Со стороны показателей В-клеточного звена имели место повышение продукции IgA и IgG, снижение ЦИК, со стороны факторов врожденной резистентности — нормализация CD16-лимфоцитов, резервных возмож-

ностей метаболизма нейтрофилов. В результате, как показало катамнестическое наблюдение, происходило снижение частоты ОРИ, показателей ИИ и ИОЗ.

Таким образом, результаты проведенного исследования и сведения литературных источников позволяют обосновать совместное применение ИП и рИФН-α2b у пациентов из группы ЧБД с различными формами ХЭБВИ. С одной стороны, препараты потенцируют свою противовирусную активность за счет двойного подавления синтеза вирусных белков — модификации структуры рибосом (ИП) и разрушения мРНК (рИФН-α2b) [8, 39]. При этом оба препарата обладают широким спектром противирусной активности, а рИФН-α2b оказывает антихламидийное действие, что является ценным в условиях смешанной инфекции [5].

С другой стороны, применение комбинации ИП и рИФН-α2b способствует усилению иммуномодулирующей активности, присущей обоим препаратам [13, 40]. Так, если при монотерапии рИФН-α2b отмечается преимущественное влияние на показатели, характеризующие состояние Т-клеточного звена (CD3, CD4, CD8) и факторов врожденной резистентности (CD16, К ст. НСТ), то при совместном использовании ИП и рИФН-α2b происходит расширение спектра иммуномодулирующей активности. Отмечено улучшение процессов позитивной активации иммунокомпетентных клеток, снижение их готовности к апоптозу, повышение функциональной активности Th1 и Th2. В результате имеет место не только более существенная динамика показателей Т-клеточного звена (CD3, CD4, CD8) и факторов врожденной резистентности (CD16, К ст. НСТ), но и положительные сдвиги состояния В-клеточного звена в виде повышения продукции IgA и IgG, снижения ЦИК.

Кроме того, сочетание ИП с рИФН-α2b оказывает комплексное цитопротективное действие — ИП стимулирует в клетке процесс синтеза белка, а рИФН-α2b за счет входящих в его состав витаминов Е и С уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и стабилизирует клеточные мембраны [8, 13, 39, 40].

В результате потенцирования противирусной, иммуномодулирующей и цитопротективной активности при использовании сочетания ИП с рИФН-α2b отмечается более существенная, чем на фоне монотерапии, положительная динамика клинических показателей в виде снижения частоты интоксикационного, лимфопролиферативного, кардиального и артралгического синдромов, уменьшения частоты ОРИ. Препарат обладает хорошей переносимостью.

Выводы

1. У детей с ХЭБВИ в результате развития нарушений в иммунной системе, обусловленных ее активацией и повреждением, происходит формирование инфекционного синдрома и полиорганной патологии, включающей лимфопролиферативный, церебральный, кардиальный, артралгический синдромы.

2. Развитие смешанной с хламидиозом инфекции приводит к углублению иммунологических нарушений и большей степени выраженности респираторного, лимфопролиферативного и гастроинтестинального синдромов.

3. При совместном использовании ИП и рИФН-α2b происходит потенцирование противирусной, иммуномодулирующей и цитопротективной активности препаратов, что ведет к более существенному снижению частоты ОРИ, уменьшению выраженности полиорганной патологии.

4. Высокая эффективность и безопасность комбинации ИП и рИФН-α2b позволяют рекомендовать ее включение в комплексную терапию пациентов из группы ЧБД, страдающих различными формами ХЭБВИ.

Литература / References:

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. — Нижний Новгород, 2003. 180 с. Albitskiy V.Yu., Baranov A.A., Kamaev I.A., Ogneva M.L. [Frequently ill children]. — Nizhny Novgorod, 2003. 180 s. (In Russ.).
2. Намазова Л.С., Волков К.С., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей // Педиатрическая фармакология. 2008. №2. С. 11–19. Namazova L.S., Volkov K.S., Torshhoeva R.M., Alekseeva A.A. [New opportunities of immunomodulatory therapy in frequently ill children] // *Pediatricheskaja Farmakologija*. 2008. №2. S. 11–19. (In Russ.).
3. Самсыгина А.Г. О рецидивирующей инфекционной заболеваемости у детей // Педиатрия. 2012. №2. С. 6–8. Samsygina A.G. [About recidivous infectious incidence in children] // *Pediatrija*. 2012. №2. S. 6–8. (In Russ.).
4. Боковой А.Г., Егоров А.И. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей. — М., 2014. 256 с. Bokovoj A.G., Egorov A.I. [Herpesvirus infections in children and parents]. — M., 2014. 256 s. (In Russ.).
5. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Минасян В.С., Тюркина С.И. Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией // Вопросы современной педиатрии. 2011. №4. С. 83–88. Savenkova M.S., Afanas'eva A.A., Minasjan V.S., Tjurkina S.I. [Treatment of frequently ill children with a mixed infection] // *Voprosy Sovremennoj Pediatrii*. 2011. №4. S. 83–88. (In Russ.).
6. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии // Детские инфекции. 2014. №4. С. 41–45. Levina A.S., Babachenko I.V. [Persistent infection in frequently ill children, the possibility of etiopathogenetic therapy] // *Detskie Infekcii*. 2014. №4. S. 41–45. (In Russ.).
7. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барр инфекция. Часть 2. Острая ВЭБ-инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение // Медицинские новости. 2006. №8. С. 25–31. Kudin A.P. [This «harmless» Epstein-Barr virus infection. Part 2. Acute EBV infection: epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment] // *Medicinskie Novosti*. 2006. №8. S. 25–31. (In Russ.).
8. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. — СПб.: Спецлит, 2013. 670 с. Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. [Human herpesvirus infections]. — SPb.: Speclit, 2013. 670 s. (In Russ.).
9. Gordon P., Brown E.R. [The antiviral activity of isoprinosine] // *Can. J. Microbiol.* 1972. Vol. 18. P. 1463–1470.
10. Земсков В.М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов // Успехи современной биологии.

1989. №1. С. 69–78.
Zemskov V.M. [Immunomodulating properties of inosine drugs and their analogues] // *Uspehi Sovremennoj Biologii*. 1989. №1. С. 69–78. (In Russ).
11. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // *Детские инфекции*. 2008. №4. С. 35–41.
Osidak L.V., Zarubaev V.V., Obrazcova E.V. i dr. [Isoprinosine in the treatment of ARVI in frequently ill children] // *Detskie Infekcii*. 2008. №4. С. 35–41. (In Russ).
12. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Катосова Л.К. и др. Оценка эффективности применения иммуномодулятора комбинированного действия инозин пранобекс для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергией // *Педиатрическая фармакология*. 2010. № 5. С. 30–37.
Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Katosova L.K. i dr. [Evaluating the effectiveness of the combined effect of immunomodulator inosine pranobex for the prevention of respiratory infections in children with allergies] // *Pediatricheskaja Farmakologija*. 2010. № 5. С. 30–37. (In Russ).
13. Ершов Ф.И. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Антивирусные препараты в практике врача-педиатра. — М.: Геотар-медиа, 2013. 340 с.
Ershov F.I. Romantsov M.G., Mel'nikova I.Yu. [Antiviral drugs in pediatric practice]. — М.: Geotar-media, 2013. 340 s. (In Russ).
14. Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н. и др. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и мета-анализ применения инозина пранобекс // *Русский медицинский журнал*. 2010. №5. С. 313–321.
Eliseeva M.Ju., Carev V.N., Masihi K.N. i dr. [The effectiveness of the auxiliary immunotherapy in patients with immunodeficiency and frequently ill children: a systematic review and meta-analysis of the use of inosine pranobex] // *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2010. №5. С. 313–321. (In Russ).
15. Еропкин М.Ю. Изучение противовирусной активности препарата изопринозин in vitro в отношении вируса свиного гриппа [штамм A/California/07/09(H1N1)swn] (отчет). — СПб., 2009. 6 с.
Eropkin M.Ju. [Study of drug isoprinosine antiviral activity in vitro against the swine flu virus [strain A / California / 07/09 (H1N1) swn] (report)]. — SPb., 2009. 6 s. (In Russ).
16. Сергиенко Е.Н., Шмелева Н.П., Германенко И.Г., Грибова Н.В. Грипп у детей: клинико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии // *Медицинские новости*. 2009. №14. С. 1–4.
Sergienko E.N., Shmeleva N.P., Germanenko I.G., Gribova N.V. [Flu in children: clinical and epidemiological features and new possibilities of therapy] // *Medicinskie Novosti*. 2009. №14. С. 1–4. (In Russ).
17. Крамарев С.А. Инозин пранобекс в практике врача-педиатра // *Педиатрия. Восточная Европа*. 2014. №1. С. 70–76.
Kramarev S.A. [Inosine pranobex in pediatric practice] // *Pediatrija. Vostochnaja Evropa*. 2014. №1. С. 70–76. (In Russ).
18. Овсянников Е.М., Коровина Н.А., Моргунова С.Л. и др. Рациональная терапия острых респираторных инфекций и гриппа // *Медицинский совет*. 2015. №1. С. 66–70.
Ovsjannikov E.M., Korovina N.A., Morgunova S.L. i dr. [Rational therapy of acute respiratory infections and influenza] // *Medicinskij Sovet*. 2015. №1. С. 66–70. (In Russ).
19. Караулов А.В. Иммуномодулирующая терапия и респираторные вирусные инфекции: взгляд иммунолога // *Пульмонология*. 2015. №1. С. 106–111.
Karaulov A.V. [Immunomodulatory therapy and respiratory viral infections: a look of immunologist] // *Pul'monologija*. 2015. №1. С. 106–111. (In Russ).
20. Rhodes J. [Discovery of immunopotentiatory drugs: current and future strategies] // *Clin. Exp. Immunol*. 2002. Vol. 130. P. 363–369.
21. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. [Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex] // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2005. Vol. 19. P. 379–382.
22. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. [Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults] // *J. Interferon Cytokine Res*. 2010. Vol. 30. P. 223–228.
23. Зайцева С.В., Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопатогенетические возможности современной терапии // *Русский медицинский журнал*. 2014. №21. С. 1520–1525.
Zajceva S.V., Zajceva O.V. [Acute respiratory infections in children: etiopathogenetical possibilities of modern therapy] // *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2014. №21. С. 1520–1525. (In Russ).
24. Siwicki A.K., Morand M., Pozed F. et al. Anti-birnavirus activity of methisiprinol — in vitro study with infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) // *Acta Vet. Brno*. 2002. Vol. 71. P. 543–547.
25. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Седова М.С. и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология*. 2010. № 3. С. 98–105.
Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sedova M.S. i dr. [Clinical and immunological efficacy of inosine pranobex by acute respiratory infections in children with atopic bronchial asthma] // *Pediatricheskaja Farmakologija*. 2010. №3. С. 98–105. (In Russ).
26. Козловский А.А., Пыркова И.В. Опыт применения препарата гоприносин при лечении острых респираторных инфекций у детей // *Медицинские новости*. 2011. №4. С. 39–41.
Kozlovskij A.A., Pyrkova I.V. [Experience of drug goprinosine use by treatment of acute respiratory infections in children] // *Medicinskie Novosti*. 2011. №4. С. 39–41. (In Russ).
27. Шамшева О.В., Бойцов В.П. Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей // *Лечащий врач*. 2013. №8. С. 92–94.
Shamsheva O.V., Bojcov V.P. [Experience of drug inosine pranobex various courses use in the treatment of ARVI and influenza in children] // *Lechashhij Vrach*. 2013. №8. С. 92–94. (In Russ).
28. Симованьян Э.Н., Бадальянц Э.Е., Сизякина Л.П. и др. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2013. №1. С. 83–90.
Simovanyan E.N., Badalyanc E.E., Sizyakina L.P. i dr. [Improving of acute respiratory infections treatment program in children] // *Pediatricheskaja Farmakologija*. 2013. №1. С. 83–90. (In Russ).
29. Эрман Е.С. Оценка клинико-эпидемиологической эффективности новых средств для профилактики гриппа и ОРИ другой этиологии у часто болеющих детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. 24 с.
Jerman E.S. [Evaluation of clinical and epidemiological efficacy of new agents for the prevention of influenza and other etiology ARVI in frequently ill children]: Avtoref. dis. ...kand. med. nauk. — М., 2009. 24 s. (In Russ).
30. Симованьян Э.Н., Бовтало Л.Ф., Денисенко В.Б. и др. Оптимизация терапии энтеровирусного менингита на фоне герпетических инфекций у детей // *Детские инфекции*. 2009. №3. С. 62–67.
Simovanyan E.N., Bovtalo L.F., Denisenko V.B. i dr. [Optimization of enterovirus meningitis therapy in the background of herpesviral infections in children] // *Detskie Infekcii*. 2009. №3. С. 62–67. (In Russ).

31. Маркова Т.П. Применение изопринозина для профилактики повторных респираторных инфекций у часто болеющих детей // Фарматека. 2009. №5. С. 54–58.
Markova T.P. [The isoprinosine use for the prevention of recurrent respiratory infections in frequently ill children] // *Farmateka*. 2009. №5. S. 54–58. (In Russ).
32. Якупова Р.Ш., Скачкова М.А., Чолоян С.Б., Карпова Е.Г. Эффективность иммуномодулирующих препаратов у детей с респираторными заболеваниями в экологически неблагоприятных районах // Гигиена и санитария. 2012. №3. С. 33–34.
Jakupova R.Sh., Skachkova M.A., Cholojan S.B., Karpova E.G. [The efficacy of immunomodulatory drugs in children with respiratory diseases in non-disadvantaged areas] // *Gigiena i Sanitarija*. 2012. №3. S. 33–34. (In Russ).
33. Janeczko J. [Immunomodulatory treatment of lymphopenia after infectious mononucleosis] // *Przegl. Epidemiol.* 2001. Vol. 55. P. 433–441.
34. Семенов В.М., Карелин Д.В., Семенов Д.М., Акулич Н.Ф. Принципы и методы лечения больных рецидивирующей герпетической инфекцией // Медицинские новости. 2005. №12. С. 146–148.
Semenov V.M., Karelin D.V., Semenov D.M., Akulich N.F. [Principles and methods of treatment in patients with recurrent herpetic infection] // *Medicinskie Novosti*. 2005. №12. — S. 146–148. (In Russ).
35. You Y., Wang L., Li Y. et al. [Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients] // *J. Dermatol.* 2015. Vol. 42. P. 596–601.
36. Краснов В.В., Кулова А.А., Кулова Е.А. и др. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций // Врач. 2007. № 12. С. 68–70.
Krasnov V.V., Kulova A.A., Kulova E.A. i dr. [Rehabilitation in closed institutions of frequently ill children with active herpes infection markers] // *Vrach*. 2007. № 12. S. 68–70. (In Russ).
37. Соболева Л.Г., Комлев А.Д., Ласкин Г.М., Кузьяев А.И. Пневмония (Справочное пособие). — СПб., 2007. 113 с.
Soboleva L.G., Komlev A.D., Laskin G.M., Kuzjaev A.I. [*Pneumonia (Reference book)*]. — SPb., 2007. 113 s. (In Russ).
38. Осидак Л.В., Образцова Е.В. Эффективность молекулы инозина пранобекс в терапевтической и педиатрической практике // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. №4. С. 26–32. Osidak L.V., Obratzova E.V. [The effectiveness of inosine pranobex molecule in the therapeutic and pediatric practice] // *Jepidemiologija i Infekcionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy*. 2012. №4. S. 26–32. (In Russ).
39. Малиновская В.В., Тимина В.П., Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А. Иммунопатогенез острых респираторных инфекций, тактика рационального выбора этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей // Детские инфекции. 2013. №4. С. 14–19.
Malinovskaja V.V., Timina V.P., Mazankova L.N., Chebotareva T.A. [Immunopathogenesis of acute respiratory infections, the tactics of rational choice of causal therapies in children] // *Detskie Infekcii*. 2013. №4. S. 14–19. (In Russ).
40. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И. и др. Новые подходы к проведению интерферон- и иммуномодулирующей терапии у иммунокомпрометированных детей с возвратными острыми респираторными инфекциями // Лечащий врач. 2014. №4. С. 107–111.
Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kleshchenko E.I. i dr. [New approaches to interferon and immunomodulatory therapy in immunocompromised children with recurrent acute respiratory infections] // *Lechashij Vrach*. 2014. №4. S. 107–111. (In Russ).

Статья создана при поддержке ООО «Тева».

За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева», Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7(495) 644-22-34, факс +7(495) 644-22-35, www.teva.ru
ISPR-RU-00127-DOK-20112017

Опыт лечения хронического вирусного гепатита С у детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами

В. Н. ТИМЧЕНКО¹, Ю. А. АРХИПОВА², О. В. БУЛИНА¹

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет¹, СПб ГКУЗ Специализированный дом ребенка № 16 (психоневрологический)², С.-Петербург, Россия

В статье представлены материалы ретроспективного исследования, в котором под наблюдением находились 40 оставшихся без попечения родителей детей в возрасте до 4-х лет, инфицированных вирусом гепатита С в результате вертикальной трансмиссии, в том числе рожденных ВИЧ-позитивными женщинами. Включение комбинированного противовирусного иммуномодулирующего препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию таких детей эффективно, безопасно и не вызывает побочных и нежелательных эффектов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, ВИЧ-инфекция, дети раннего возраста, ВИФЕРОН®

Experience in the Treatment of Chronic Viral Hepatitis C in Children Born to HIV-positive Women

V. N. Timchenko¹, Yu. A. Arkhipova², O. V. Bulina¹

Saint-Petersburg State University Of Pediatrics¹, St. Petersburg
Specialized orphans' home № 16 (psychoneurological)², St. Petersburg, Russian Federation

The article presents information obtained from the analysis of the stories of 40 children up to 4 years old left without parental care and infected with hepatitis C through vertical transmission. Authors analyzed the results of integrated treatment of the disease with inclusion of combined antiviral immunomodulatory drug VIFERON®. The efficacy of VIFERON® in chronic viral hepatitis C in infants is confirmed.

Keywords: chronic viral hepatitis C, infants, VIFERON®