

Опыт применения Амиксина® в комплексной терапии хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей

И. В. БАБАЧЕНКО, А. С. ЛЕВИНА, Г. М. УШАКОВА, А. В. КОПЫЛОВА,
В. В. ВЛАСЮК, З. А. ОСИПОВА, Н. Н. ПТИЧНИКОВА, Н. Е. МОНАХОВА

ФГУ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Представлены результаты вирусологического и иммунологического обследования 54 детей от 7 до 17 лет с хронической герпесвирусной инфекцией. Представлены схемы лечения в зависимости от этиологического фактора. Проанализирована клиническая и иммунологическая эффективность комплексной противовирусной и иммуномодулирующей терапии наблюдаемых детей с использованием ацикловира, препаратов рекомбинантного интерферона и отечественного индуктора интерферона Амиксин®.

Ключевые слова: хроническая герпесвирусная инфекция, дети, терапия

Experience of Amiksin® Application in the Treatment of Chronic Herpes Virus Infection in Sickly Children

I. V. Babachenko, A. S. Levina, G. M. Ushakova, A. V. Kopylova, V. V. Vlasjuk, Z. A. Osipova, N. N. Ptichnikova, N. E. Monakhova

Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg.

The results of virological and immunological study of 54 children aged from 7 to 17 years with chronic herpes infection are presented. Schemes of treatment depending on etiological factor are offered. Clinical and immunological efficacy of complex antiviral and immunomodulatory therapy with acyclovir, recombinant interferon and domestic interferon inducer Amiksin® for observed children is analyzed.

Key words: chronic herpes infection, children, therapy.

Контактная информация: Бабаченко Ирина Владимировна — д.м.н., доц., вед.н.с. НИИДИ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; (812) 234-18-62; babachenko-doc@mail.ru

УДК 616.9:578.825.11-08

Актуальность проблемы совершенствования терапии герпесвирусной инфекции (ГВИ), вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ, HSV), вирусом ветряной оспы — опоясывающего герпеса (ВВЗ, VZV), цитомегаловирусом (ЦМВ, CMV), вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ, EBV), обусловлена их широким распространением в человеческой популяции. Для вирусов этого семейства характерно пожизненное персистирование в организме человека [1]. Ближайший и отдаленный прогноз для человека, инфицированного герпесвирусом, зависит от наличия и степени выраженности иммунной дисфункции [2]. Вместе с тем сами представители семейства *Herpesviridae* способны вызывать значительные нарушения в иммунном статусе макроорганизма [3–5]. Хроническая активная герпесвирусная инфекция обуславливает развитие вторичного иммунодефицитного состояния, на фоне которого отмечаются частые респираторные вирусные инфекции, рецидивирующее течение бактериальных и паразитарных заболеваний, что приводит к формированию категории часто и длительно болеющих детей (ЧДБ). За последние 10–15 лет возросло число пациентов с рецидивирующими герпесвирусными инфекциями, что связано с общей тенденцией в популяции к снижению иммунной резистентности [6].

В настоящее время в терапии хронических герпесвирусных инфекций используют препараты ациклических нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир, ганцикловир), рекомбинантных цитокинов (интерферона- α , интерлейкинов — ронколейкин, беталейкин), индукторов интерферонов, иммуноглобулинов (цитотект, пентаглобин) [1, 4, 5, 7, 8]. Недостатком лечения аномальными нуклеозидами является узкий спектр противовирусной активности (иногда в пределах одного штамма вируса); различная чувствительность к ним герпесвирусов. Противоцитомега-

ловирусные препараты — ганцикловир и фосфаноформат, к которым высоко чувствителен ЦМВ, высокотоксичны, что ограничивает их применение в детской практике. Эффективность применения индукторов интерферона в качестве монотерапии бывает недостаточной у пациентов с хроническими активными герпесвирусными инфекциями, у которых снижена способность к стимулированной продукции интерферона (ИФН). Наибольшей эффективностью обладают комбинации препаратов с различными механизмами противовирусного действия [1], однако схемы их применения недостаточно отработаны у ЧДБ детей.

Цель работы: оценить эффективность комбинированной терапии хронической герпесвирусной инфекции у часто и длительно болеющих детей с включением отечественного индуктора интерферона Амиксина®.

Материалы и методы исследования

Представлены результаты лечения хронической герпесвирусной инфекции у 54 часто болеющих детей в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст $10,1 \pm 0,6$ лет). У наблюдаемых детей диагностировали рецидивирующую герпетическую инфекцию у 21 ребенка (афтозный стоматит — у 8 детей, везикулярный дерматит — у 9 детей, офтальмогерпес — у 4 детей); рецидивы опоясывающего герпеса — у 2 детей. У 31 ребенка выявлена хроническая активная ВЭБ- и/или ЦМВ-инфекция: из них 13 детей страдали частыми респираторными заболеваниями, осложненными синуситом, ангиной; у 7 человек отмечали периодические эпизоды лихорадки без катарального синдрома или поражения какой-либо другой системы; 10 детей обследованы в связи с лимфаденопатией, 1 ребенок — в связи с рецидивами сиалоаденита.

В комплексной терапии детей использовали отечественный препарат тилорон (Амиксин®, Amixin), производства ОАО «Фармстандарт». Препарат относится к низкомолекулярным синтетическим соединениям класса флуоренонов, является индуктором эндогенного интерферона, ингибирует трансляцию вирусспецифических белков в инфицированных клетках, что приводит к подавлению репродукции вирусов [9].

Этиологическая диагностика включала серологический и прямые методы исследования. Специфические антитела классов IgM и IgG к ВПГ, ВВЗ, ЦМВ и ВЭБ (IgG к раннему (ЕА) и нуклеарному (NA) антигенам) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). В качестве прямых методов выявления вирусов использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование. ПЦР проводили согласно инструкции в условиях специализированной лаборатории, при этом в качестве материала для исследования использовали кровь, слюну и мочу пациентов. ИЦХ определение антигенов герпесвирусов в мазках из носоглотки или с поверхности афт проводили с помощью моноклональных антител (тест система QD420-YIK фирмы BioGenex (США) «Super Sensitiv Polymer-HRP Detection System») [10].

Фенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител (BD Biosciences, США). Пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток оценивали в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) в культурах цельной крови. В качестве митогена использовали фитогемагглютинин (ФГА) фирмы «Difco» (США). Определение концентрации IgA, IgM, IgG проводили иммунотурбометрическим методом с использованием реактивов фирмы Sentinel

(Италия), концентрации IgE — методом ИФА с использованием реактивов фирмы Акор Био (Санкт-Петербург). Определение общего пула циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили иммунотурбометрическим методом в планшетной модификации с использованием 3,5% раствора полиэтиленгликоля 6000 («Serva», США).

Результаты и их обсуждение

По результатам вирусологического обследования у 57% пациентов подтверждена моноинфекция, а у 43% — смешанная герпесвирусная инфекция (рис. 1).

При обследовании пациентов выявлены нормоцитоз (в 80% случаев) или лейкопения ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ (в 15% случаев). У половины детей лейкоцитарная формула соответствовала возрастной норме, у 37% больных имел место относительный лимфоцитоз, у 20% — моноцитоз (выше 9%) и у 11% обнаруживали атипичные мононуклеары. Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов выявил существенный дефицит клеток с кластерами дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD20+ (табл. 1). У наблюдаемых больных отмечали повышение концентрации ЦИК в крови, и резко сниженную РБТЛ на ФГА (табл. 1). В целом наблюдаемые изменения свидетельствуют о выраженном дефиците Т-клеточного звена.

Терапия детей проводилась в зависимости от этиологии. Дети с рецидивирующей герпетической инфекцией ($n = 21$) и инфекцией, вызванной VVZ ($n = 2$), получали комплексную терапию, включающую в себя Ацикловир (из расчета 1 г в сутки при герпетической инфекции или 2 г в сутки в течение 10 дней при опоясывающем герпесе) и препарат интерферона (виферон, кипферон или реаферон) по убывающей схеме (табл. 2), затем курс Амиксина® в разовой

Таблица 1. Иммунный статус детей с хронической герпесвирусной инфекцией до и после лечения

| | «норма» | До лечения | После лечения |
|------------------------------|-------------|--------------|----------------|
| n | 10 | 16 | 16 |
| Возраст (лет) | 6,7 ± 1,2 | 10,1 ± 0,6 | |
| Лейк. × 10 ⁹ /л | 7,2 ± 1,5 | 5,6 ± 0,8 | 5,4 ± 0,3 |
| Лимфоц.% | 42 ± 4,1 | 41,4 ± 4,0 | 53,6 ± 2,1* |
| Лимфоц. × 10 ⁹ /л | 3,05 ± 0,54 | 2,31 ± 0,19 | 3,00 ± 0,21 ↑ |
| CD3+ × 10 ⁹ /л | 2,27 ± 360 | 1,09 ± 0,11* | 1,58 ± 0,13 ↑ |
| CD4+ × 10 ⁹ /л | 1,73 ± 0,21 | 0,68 ± 0,08* | 0,90 ± 0,07* ↑ |
| CD8+ × 10 ⁹ /л | 0,84 ± 0,13 | 0,44 ± 0,05* | 0,49 ± 0,03* |
| CD16+ × 10 ⁹ /л | 0,55 ± 0,08 | 0,34 ± 0,04* | 0,49 ± 0,03 |
| CD20+ × 10 ⁹ /л | 1,03 ± 0,14 | 0,37 ± 0,02* | 0,58 ± 0,04 ↑ |
| CD25+ × 10 ⁹ /л | 0,66 ± 0,12 | 0,41 ± 0,05 | 0,62 ± 0,06 ↑ |
| CD95+ × 10 ⁹ /л | 0,75 ± 0,06 | 0,65 ± 0,08 | 0,76 ± 0,09 |
| ЦИК (отн. ед.) | 115 ± 10 | 144 ± 10* | 116 ± 12 ↓ |
| РБТЛ спонт. | 0,6 ± 0,1 | 3,5 ± 0,4* | 2,3 ± 0,1* |
| ФГА-РБТЛ | 75,0 ± 2,0 | 59,3 ± 3,9* | 72,4 ± 2,3 ↑ |
| IgA (г/л) | 1,06 ± 0,09 | 1,68 ± 0,16* | 1,57 ± 0,12* |
| IgG (г/л) | 8,9 ± 0,3 | 9,1 ± 0,6 | 8,9 ± 1,2 |
| IgM (г/л) | 1,21 ± 0,05 | 1,42 ± 0,09* | 0,79 ± 0,04* ↓ |

* — достоверное отличие от «нормы», $p < 0,05$; ↑ ↓ — достоверное повышение или снижение показателя в динамике, $p < 0,05$

Таблица 2. Схемы интерферонотерапии детей, больных хронической герпесвирусной инфекцией, в зависимости от массы пациента

| Препараты | Вес ребенка | |
|--------------------|---|--|
| | От 20 до 50 кг | Более 50 кг |
| Виферон ректально | По 500 000 Ед 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 500 000 Ед 1 раз в сутки 10 дней | 1 000 000 Ед 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем по 1 000 000 Ед 1 раз в день в течение 10 дней |
| Кипферон ректально | По 1 свече 2 раза в течение 10 дней, затем по 1 свече 1 раз в день 10 дней | Не применяли |
| Реаферон в/м | 1 000 000 Ед 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем через день в течение недели | 1 000 000 Ед 1 раз в сутки в течение 7 дней, затем через день в течение недели |

дозе — у детей с 7 лет до 12 лет 0,06 мг и старше 12 лет 0,125 мг 1 раз в 48 часов № 10.

Больные с хронической активной ВЭБ и/или ЦМВ инфекцией ($n = 36$) получали препарат интерферона по убывающей схеме (табл. 2), затем курс Амиксина® в разовой дозе — у детей с 7 лет до 12 лет 0,06 мг и старше 12 лет 0,125 мг № 10.

У детей с хронической активной ВЭБ и/или ЦМВ инфекцией в 25% случаев выявляли сопутствующие бактериальные инфекции. При сочетанной вирусно-бактериальной инфекции лечение противовирусными препаратами проводили одновременно с антибактериальной терапией. 5 детей получали макролиды, 1 — левомецетин и 2 — длительную терапию бициллином-5.

Эффективность проведенной терапии оценивали по количеству рецидивов после проведенного лечения, динамике лимфопролиферативного, интоксикационного, катарального синдромов, длительности ремиссии, результатам повторных иммунологических и вирусологических исследований.

В ходе наблюдения и лабораторного мониторинга в течение 12 мес. детей с рецидивирующей герпетической инфекцией ($n = 21$) и опоясывающим герпесом ($n = 2$) было установлено отсутствие рецидивов болезни у 18 детей (78%). У 2 пациентов отмечали рецидив лабиального герпеса через 2 и через 4 месяца после курса терапии и у 1 — рецидив офтальмогерпеса через 6 мес., что потребовало проведения повторных курсов терапии и противорецидивного лечения 2—3 раза в год.

Среди детей с хронической активной ВЭБ и ЦМВ инфекциями ($n = 36$) после проведенного лечения у 23 пациентов (64%) отмечали выздоровление с клинико-лабораторной ремиссией в течение 1 года. У 9 пациентов (25%) клиническое улучшение сопровождалось сохранением вирусывыделения из биологических сред (слюна, моча). Со-

хранение клинических проявлений заболевания и вирусывыделения у 4 детей (11%) потребовало дальнейшего подбора средств противовирусной терапии.

Показатели иммунного статуса детей с хронической герпесвирусной инфекцией до и после лечения представлены в табл. 1. Сравнительная оценка показателей иммунного статуса детей с хронической герпесвирусной инфекцией до и после лечения показало значительное улучшение со стороны субпопуляционного состава лимфоцитов — нормализацию числа CD3+, CD16+, CD20+ клеток, достоверное нарастание числа CD4+ и активированных лимфоцитов CD25+. Важными критериями эффективности противовирусной терапии являются нормализация реактивности Т-лимфоцитов в РБТЛ на ФГА, нормализация концентрации ЦИК в крови (табл. 1).

Выводы

1. Хроническая герпесвирусная инфекция у детей сопровождается выраженным угнетением клеточного иммунитета, что способствует длительной активной персистенции вирусной, а в некоторых случаях и бактериальной инфекции. Выраженная иммуносупрессия обуславливает необходимость проведения продленного курса иммунокорригирующей терапии.

2. Комбинированная схема применения противовирусных средств с различным механизмом действия (подавление репликации вируса, индукция ИФН, антиоксидантное действие, заместительная интерферонотерапия) по результатам катармического наблюдения обладает эффективным противорецидивным действием.

3. Включение в комплексную терапию больных с хронической герпесвирусной инфекцией Амиксина® в качестве ингибитора вирусной репликации и индуктора синтеза интерферона показало клиническую эффективность и может быть рекомендовано у детей старше 7 лет.

4. Ни в одном из случаев не отмечалось побочных эффектов проведенной терапии.

Литература:

- Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 303 с.
- Цитокины в прогнозе рецидивирующего течения инфекционного мононуклеоза у детей / А.С. Левина и др. // Росс. иммунологический журнал. — 2009. — Т. 3 (12), № 2. — С. 184—186.
- Долгих Т.И. Изучение иммунофенотипа лимфоцитов у пациентов с микст-инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae / Т.И. Долгих, Т.Ф. Соколова, Е.Ю. Минакова // Меди-

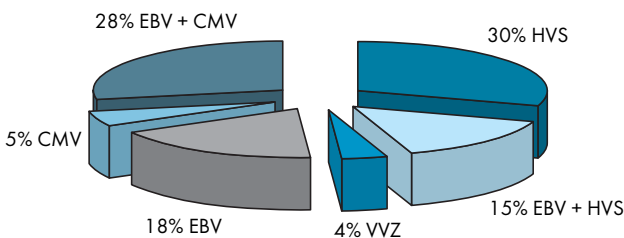


Рисунок 1. Этиологическая структура хронических герпесвирусных инфекций у наблюдаемых детей

- цинская иммунология. — 2010. — Т. 12, № 4–5. — С. 433–436.
4. Серебряная Н.Б. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции: пособие для врачей / Н.Б. Серебряная, В.Н. Егорова — Санкт-Петербург: Новая альтернативная полиграфия, 2007. — 28 с.
 5. Хроническая инфекция вируса Эпштейна-Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.М. Сарычев, А.В. Григорян // *Consilium medicum*. — 2006. — Т. 8, № 2.
 6. Нестерова И.В. Особенности функционирования противовирусного иммунитета // *Цитокины и воспаление*. — 2005. — № 3. — С. 43–54.
 7. Тактика иммунокорректирующей терапии инфекционного мононуклеоза у детей // В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, Н.В. Александрова, А.С. Левина / Сб. методических рекомендаций и пособий для врачей «Новые медицинские технологии диагностики, терапии и профилактики инфекционных заболеваний у детей». — СПб.: НИИ ДИ, 2005 — С. 41–66.
 8. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // *Лечащий врач*. — 2003. — № 9. — С. 32–38.
 9. Амиксин. Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний: Метод. рекомендации для врачей / Ф.И. Ершов и др. — М., 1998. — С. 4.
 10. Способ диагностики инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Н.В. Александрова, Р.А. Насыров, В.В. Иванова, О.В. Родионова // Патент на изобретение № 2002103970 от 19.02.2005.

Новые подходы к терапии дыхательных нарушений у новорожденных детей с бактериальной внутриутробной инфекцией

Л. И. Ильенко, Л. Е. Цыпин, В. А. Гребенников, Г. С. Коваль, Е. П. Житова, О. А. Соловьёва

КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ № 2, КАФЕДРА ДЕТСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ФУВ
ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. ПИРОГОВА РОСЗДРАВА, МОСКВА

В статье представлены результаты включения комплексных гомеопатических препаратов Траумель С и Лимфомиозот в схему терапии новорожденных с проявлениями дыхательной недостаточности (ДН) легкой и среднетяжелой степени на фоне врожденной бактериальной инфекции (ВУИ).

Показано, что применение этих препаратов способствует уменьшению проявлений ДН, снижает риск реализации врожденной инфекции, улучшает адаптацию этих детей к условиям внеутробного существования, что позволяет уменьшить объем проводимой комплексной терапии, увеличить число вакцинаций и снизить количество переводов детей на 2 этап выхаживания.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, дыхательная недостаточность, гомеопатические препараты Траумель С и Лимфомиозот, новорожденные

New Approaches to the Treatment of Respiratory Disorders on the Background of Bacterial Intrauterine Infections in Full-term and Preterm Infants

L. I. Ilyenko, L. E. Tsy-pin, V. A. Grebennikov, G. S. Koval, E. P. Zhitova, O. A. Solovyova

Department of Hospital Pediatrics № 2,

Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

The paper presents the results of inclusion of complex homeopathic preparations Traumeel C and Lymphomyosot in the scheme of treatment for new-born children with the manifestations of respiratory failure (RF) of mild to moderate degree on the background of congenital bacterial infection (CBI). It is shown that the use of these drugs can weaken manifestations of RF, reduce the risk of congenital infection development, improve adaptation of such children to conditions of extra-uterine life, which allows to reduce the necessary amount of complex therapy, to increase the number of vaccinations and bring down the number of children transferred to the next stage of intensive care.

Key words: intrauterine infection, respiratory failure, homeopathic Traumeel C and Lymphomyosot, newborns

Контактная информация: Соловьёва Ольга Александровна — врач анестезиолог-реаниматолог ОРИТН акушерского стационара Перинатального центра ГКБ № 70; (499) 198-66-50

УДК 616.9-053.3

Наиболее часто встречаемой неинфекционной патологией органов дыхания у новорожденных являются приступы апноэ, транзиторное тахипноэ и первичные ателектазы легких [1]. Вышеуказанные состояния характеризуются дыхательной недостаточностью в основном средней степени тяжести. Длительность дыхательных нарушений в этих группах новорожденных в среднем не превышает 5–7 дней, и при отсутствии наложения вторичной инфекции антибактериальная терапия не показана.

Иначе обстоит дело у детей с дыхательными нарушениями на фоне врожденной инфекции, когда наблюдается инфицирование плода внутриутробно или интранатально.

Даже при физиологически протекавших родах возможно инфицирование плода в процессе контакта с микрофлорой матери. Заселение условно-патогенными микроорганизмами слизистых оболочек и кожных покровов, как правило не вызывает у здорового ребенка реализации инфекционного процесса, и данное состояние обычно протекает без клинических признаков воспаления. У детей, родившихся от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезами, а также с различными неблагоприятными факторами, такими как хроническая фетоплацентарная недостаточность, асфиксия при рождении, внутриутробная гипотрофия, недоношенность, иммунная