

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Вестник

Ежеквартальное издание

ФЕРОНА



№ 3
2018

Инфекционные заболевания у детей. Угроза эпидемии?

ВИФЕРОН®: БЕРЕЖНАЯ ЗАЩИТА
С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям, начиная с первого дня жизни и будущим мамам – с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон α-2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата

реклама



для медицинских работников и фармацевтов

STOP
Блокирует размножение вируса



Защищает здоровые клетки от заражения



Восстанавливает баланс иммунной системы

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года
ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



ферон

+7(495) 646 12 19

viferon.su

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



Для медицинских работников и фармацевтов

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Лечение гриппа и других ОРВИ, в том числе осложненных бактериальными инфекциями
- Профилактика гриппа и ОРВИ*
- Лечение герпетической и других герпесвирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр и др.)
- Лечение урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, кандидоз, микоплазмоз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция)
- Лечение вирусных гепатитов В, С и D

реклама

P N000017/01



P N001142/02

ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель

P N001142/01**

Для медицинских работников и фармацевтов

* ВИФЕРОН® Гель.
** ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.

ВИФЕРОН® – ДОВЕРИЕ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ^{1,2} И ПРИЗНАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ



¹ Здесь и далее — ВИФЕРОН® Суппозитории.
² Лидер среди препаратов, содержащих интерферон альфа-2b, по данным розничного аудита ГЛС и БАД РФ 2016, IMS Health.
³ Премия правительства РФ в области науки и техники за 2001 и 2012 годы.

⁴ Proxima research, данные исследования Rx-test (назначений педиатров и акушеров-гинекологов), 1 квартал 2018
⁵ www.cochrainelibrary.com
⁶ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000022/15 от 16.03.2015.



Уважаемые коллеги!

Этот номер журнала «Вестник Ферона» мы посвятили теме, ставшей вновь актуальной в последние два года, – инфекционным заболеваниям. Все чаще появляются сообщения о значительном росте заболеваемости корью, эпидемическим паротитом, коклюшем, ветряной оспой и другими инфекциями, от которых, казалось бы, мы уже давно нашли надежный способ защиты – профилактическую вакцинацию. Но, к сожалению, эти виды инфекций вернулись, поэтому нам вновь приходится говорить о возможных эпидемиях.

Статистика ВОЗ неутешительна: в Европе за I полугодие 2018 года зафиксирован рекордный уровень заболеваемости корью за последние 10 лет. И хотя в России эпидемиологическая картина пока относительно благополучна, ситуация складывается напряженная.

В первую очередь это связано с повсеместным отказом родителей от профилактической вакцинации детей. Также стремительному распространению данных инфекций способствует и развитие туризма.

К сожалению, эти виды инфекционных заболеваний протекают крайне тяжело, характеризуются высокой температурой и выраженной интоксикацией. Кроме того, они опасны своими осложнениями. Как отмечают специалисты, эти болезни приводят к резкому снижению иммунитета, вследствие чего притягиваются другие инфекции. В первую очередь в группу риска попадают дети, поэтому современные исследования и клиническая практика подтверждают необходимость включения в комплексную терапию инфекционных заболеваний иммуномодулирующих препаратов, таких как ВИФЕРОН®. Благодаря оригинальной формуле препарат обеспечивает широкий спектр противовирусной активности. За более чем 20-летний опыт клинической практики препарат получил высокую оценку профессионального сообщества – сегодня это препарат номер один по назначениям педиатров (Proxima Research, данные исследования Rx-test (назначений педиатров), I квартал 2018 года). Согласно данным исследований, ВИФЕРОН® позволяет не только облегчить течение заболевания, но и значительно снизить риск осложнений.

На страницах журнала Вы найдете актуальные материалы по диагностике, лечению и профилактике инфекционных заболеваний, в том числе интервью с Владимиром Николаевичем Тимченко, главным специалистом по инфекционным заболеваниям у детей Северо-Западного федерального округа России, и Галиной Петровной Мартыновой, заведующей кафедрой детских инфекционных болезней Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Мы надеемся, что материалы этого номера будут интересными и полезными для Вас!

С уважением,
главный редактор журнала «Вестник Ферона»,
научный руководитель компании «Ферон»
доктор биологических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ
В.В. Малиновская



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор – В.В. Малиновская, доктор биологических наук, ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

Г.А. Галегов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ

И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ

М.В. Дегтярева, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неонатологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета

Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ

Г.А. Самсыгина, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, председатель редакционного совета журнала «Педиатрия». Журнал им. Г.Н. Сперанского»

Н.А. Малышев, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории ОРВИ с апробацией лекарственных средств ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

Х.С. Ибишев, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73 Тел.: 8 (499) 193-07-03, e-mail: info@viferon.ru сайт: http://www.viferon.ru

Издатель: ГК «ЛЮДИPEOPLE» 111116, Москва, ул. Энергетическая, дом 16, корпус 2, этаж 1, пом. 67, комн. 1. Тел.: +7 (495) 988-18-06 | vashagazeta.com E-mail: ask@vashagazeta.com Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ №ФС77-40988 от 16 июля 2010 г. Тираж 5000 экз.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт», 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2 Аудитория: 16+

ACTUALIZATIO / АКТУАЛЬНО

Неоднозначные победы над инфекциями.....3

Ambiguous victories over infections

CONSILIUM / КОНСИЛИУМ

Клиническая эффективность комплексного использования рекомбинантного интерферона а-2b в терапии инфекционного мононуклеоза у детей / Г.П. Мартынова, Я.А. Богвилене, Л.А. Иккес..... 6

Clinical efficiency of holistic recombinant interferon a-2b administration in infectious mononucleosis treatment in children / G.P. Martynova, Y.A. Bogvilene, L.A. Ikkes

Особенности иммунного ответа и эффективность иммунотерапии при ротавирусной инфекции у детей / С.Г. Горбунов, Л.Н. Мазанкова, И.Д. Майкова, О.И. Демина, Е.П. Коваль.....16

Immune response specifics and immunotherapy efficiency in rotavirus infections in children / S.G. Gorbunov, L.N. Mazankova, I.D. Maykova, O.I. Demina, E.P. Koval

THEME DISCUBITUS / ТЕМА НОМЕРА

5 фактов об инфекциях.....28

5 facts about infections

INTER COLLEGAS / МЕЖДУ КОЛЛЕГАМИ

«Иммунитет после кори настолько снижен, что для лечения важно использовать комплексные препараты» / Интервью с Владимиром Николаевичем Тимченко.....30

«The post-measles immunity is so depressed that treating it requires complex medications» / Interview with Vladimir N. Timchenko

«Энтеровирусная инфекция может стать источником новых форм непредсказуемых заболеваний» / Интервью с Галиной Петровной Мартыновой.....34

«Enteroviral infection may trigger new forms of unpredictable diseases» / Interview with Galina P. Martynova

PERSONA / ПЕРСОНА

Зинаида Виссарионовна Ермольева: великий ученый и новатор / Ольга Чижова.....38

Zinaida V. Ermolieva: great scientist and innovator / Olga Chizhova

AD NOTAM / КТО ЧТО ГДЕ ПИШЕТ О НАС

Дайджест публикаций об исследованиях применения препарата ВИФЕРОН®.....42

Digest of research publications about the use of VIFERON® medication

NONNE SCIS? / ЗНАЕТЕ ЛИ ВЫ?

Правда или нет?44

Truth or not?

Неоднозначные победы над инфекциями

АННА ВАЙЦЕХОВСКАЯ

Инфекционные заболевания на протяжении веков остаются одной из глобальных проблем медицины. В разное время эпидемии уносили жизни миллионов людей, поэтому внимание ученых и врачей направлено на поиски эффективных методов лечения, а главное, профилактики таких заболеваний, как корь, эпидемический

паротит, инфекционный мононуклеоз, коклюш и др. Вакцинация позволила значительно снизить показатели заболеваемости по целому ряду серьезных диагнозов. Однако в последнее время во всем мире отмечаются вспышки заболеваний, которые казались «побежденными». Как отмечают специалисты ВОЗ, одной из причин этой тенденции стал повсеместный отказ родителей от вакцинации детей.

ВОЗВРАЩЕНИЕ «ПОБЕЖДЕННЫХ» ЗАБОЛЕВАНИЙ

Корь

По данным ВОЗ, в Европе за I полугодие 2018 года зафиксирован рекордный уровень заболеваемости корью за последние 10 лет: 41 тыс. случаев инфекции. По уровню заболеваемости лидируют Сербия, Украина, Грузия, Греция и Румыния.

В России с 2017 года отмечается четырехкратный рост уровня заболеваемости корью. В 2017 году зафиксированы 700 случаев кори, наиболее высокий уровень заболеваемости отмечен в Дагестане и Москве. За I полугодие 2018 года уже зарегистрированы 1717 случаев кори.

Ветряная оспа

По итогам 2017 года зафиксирован рост заболеваемости ветряной оспой в России. За 9 месяцев прошлого года было зарегистрировано 680 тыс. случаев ветряной оспы, из них более 624 тыс. – дети в возрасте до 14 лет.

Эпидемический паротит

В 2017 году в России отмечен рост заболеваемости эпидемическим паротитом в 10 раз по сравнению с 2016 годом.

Коклюш

В 2018 году по итогам первых четырех месяцев уровень заболеваемости коклюшем в России вырос в 2,2 раза по сравнению с тем же периодом 2017 года. Наиболее сложная ситуация в Санкт-Петербурге и Москве.





ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПАРОТИТ



ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

Первое клиническое описание болезни было сделано Гиппократом. Долгое время считалось, что эпидемический паротит – заболевание локальное и характеризуется только воспалением слюнных желез. На возможность поражения нервной системы при эпидемическом паротите ученые обратили внимание лишь во второй половине XVIII века.



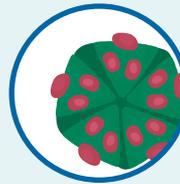
ВАКЦИНА

Вакцина против эпидемического паротита появилась в 1948 году, но она была инактивированной и обладала низкой эпидемиологической эффективностью, поскольку индуцировала краткосрочный иммунитет. В 1966 году была создана живая вакцина для профилактики болезни.



РЕЗУЛЬТАТЫ БОРЬБЫ

Наиболее часто в национальную программу иммунизации включается комбинированная вакцина против кори, эпидемического паротита, краснухи (КПК). В странах, где была реализована крупномасштабная иммунизация против эпидемического паротита, резко сократилось число случаев заболевания.



КОРЬ



ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

В IX веке заболевание было описано арабским врачом Разесом, который считал его легкой формой натуральной оспы. Только в начале XX века корь выделили в отдельную патологию и была доказана ее вирусная природа.



ВАКЦИНА

Впервые метод серопротекции был разработан в 1916–1921 годах учеными Ш. Николем, Е. Консейлом и Р. Дегквитцем. Восприимчивым детям и взрослым после предполагаемого контакта с больным корью проводится экстренная вакцинация живой аттенуированной коревой вакциной.

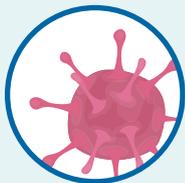
В 1954 году Д. Эндерсом и Т. Пиблсом был выделен вирус от больного корью. С этого времени начала проводиться интенсивная работа по созданию противокоревой вакцины. В 1956 году вакцина была создана и апробирована на обезьянах.



РЕЗУЛЬТАТЫ БОРЬБЫ

По оценкам ВОЗ, в 2000–2015 годах вакцинация от кори предотвратила 20,3 млн случаев смерти. Глобальная смертность от кори снизилась на 79% – с 651 600 случаев смерти в 2000 году до 134 200 случаев в 2015-м.





ВЕТРЯНАЯ ОСПА



ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

До XVIII века ветряная оспа считалась легкой формой натуральной оспы. В качестве отдельного заболевания ветряную оспу определил немецкий врач О. Фогель в 1772 году, назвав его varicella (Zoster), сокращенным от variola (название оспы).



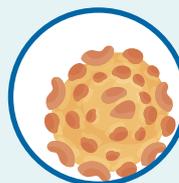
ВАКЦИНА

Вакцина против ветряной оспы была разработана Митиаки Такахаси в 1974 году в Японии в лабораториях Фонда Бикен. Полученный вакцинный штамм был назван «Ока» (в честь мальчика, из везикул ветряночной сыпи которого был выделен вирус). Первая вакцина получила название «Окавакс».



РЕЗУЛЬТАТЫ БОРЬБЫ

Вакцина против ветряной оспы включена в национальный прививочный календарь Австралии, Австрии, рекомендации постоянного комитета по вакцинации Германии, прививочные календари большинства канадских провинций. В 2020 году вакцинация против ветряной оспы должна быть включена и в национальный календарь прививок в России. По словам Вероники Скворцовой, уже через год после внедрения заболеваемость ветряной оспой снизится на 70%, еще через год – на 90%.



ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ



ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

В 1887 году русский врач Н.Ф. Филатов описал заболевание, которое характеризуется лихорадкой и увеличением лимфатических желез. Вирус, вызывающий заболевание, обнаружили М. Эпштейн и И. Барр в 1964 году. Болезнь получила название «инфекционный мононуклеоз».



ВАКЦИНА

Специфического метода вакцинопрофилактики заболевания на сегодняшний день не существует.





Клиническая эффективность комплексного использования рекомбинантного интерферона α -2b в терапии инфекционного мононуклеоза у детей

Г.П. МАРТЫНОВА, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом по, **Я.А. БОГВИЛЕНЕ**, к. м. н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, **Л.А. ИККЕС**, аспирант кафедры детских инфекционных болезней
КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ПРОФ. В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО

Цель. Изучение клинической эффективности комплексного использования рекомбинантного интерферона α -2b в терапии инфекционного мононуклеоза у детей.

Пациенты и методы. Всего под наблюдением находились 115 детей, из которых было сформировано три группы: 1-ю основную составили 50 детей, получавшие в острый период заболевания наряду со стандартной комбинированную терапию рекомбинантным интерфероном α -2b (рИФН- α -2b) с высокоактивными антиоксидантами – альфа-токоферола ацетатом (витамин Е) и аскорбиновой кислотой (витамин С) – ВИФЕРОН® в виде ректальных суппозиторий и геля для наружного применения. 2-я основная группа детей (35 человек) получала в острый период заболевания стандартную терапию и рИФН- α -2b только в виде ректальных суппозиторий. В 3-ю группу (сравнения) вошли 30 человек, получавшие в острый период заболевания только стандартную (патогенетическую и симптоматическую) терапию.

Результаты. На фоне проводимой терапии нормализация клинических симптомов заболевания и лабораторных показателей наступала достоверно быстрее в группе, где к стандартной терапии добавляли комплексное использование рИФН- α -2b в виде ректальных суппозиторий и геля. Это было видно не только в сравнении с группой, получавшей лишь патогенетическую и симптоматическую терапию, но и в сравнении с группой детей, получавшей еще и рИФН- α -2b в виде только ректальных суппозиторий, а нормализация клинических симптомов и лабораторных показателей, в свою очередь, приводила к сокращению пребывания детей в условиях стационара.

Заключение. Проведенное исследование позволяет рекомендовать комплексное использование рИФН- α -2b с антиоксидантами (витаминами Е и С) в терапии острого периода инфекционного мононуклеоза у детей.

Герпес-вирусная инфекция (ГВИ) является актуальной проблемой современной медицины. Ее медико-социальная значимость в структуре инфекционной патологии с каждым годом возрастает, что обусловлено повсеместным распространением

возбудителей, их способностью поражать практически все органы и системы, длительной персистенцией в организме инфицированного человека, специфической тропностью к иммунокомпетентным клеткам, потенциальной онкогенностью, а также трудностями терапии и профилактики [1].

Все вышеизложенное полностью относится и к основным этиологическим факторам инфекционного мононуклеоза (ИМ) – вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), а также вирусам простого герпеса типов 1, 2 (ВПГ-1, 2). Развитие ИМ как моногерпес-вирусного заболевания, по разным литературным источникам, колеблется от 27,5 до 39,5%. В связи с этим ИМ следует рассматривать как полиэтиологическое заболевание [2, 3]. При этом, несмотря на доступность и широкое распространение современных лабораторных методов, более 30% пациентов переносят неverified ИМ [4].

На современном этапе развития медицинской науки установлено, что ИМ является не отдельной нозологической формой, вызываемой каким-либо конкретным возбудителем, а представляет собой сложный симптомокомплекс, обусловленный различными патогенами, имеющими генетическое родство и вызывающими сходную клиническую симптоматику. Полиэтиологичностью заболевания во многом объясняется многообразие и вариабельность проявлений ИМ, клиническая картина которого определяется способностью возбудителей вызывать лимфопролиферативный процесс, следствием которого является увеличение иммунокомпетентных органов и уровня субпопуляций лимфоцитов [5].

Вирусы семейства *Herpesviridae* имеют общие биологические свойства, в том числе эффективные механизмы взаимодействия с иммунной системой хозяина, позволяющие им достичь максимального распространения и сохраняться в организме в течение всей жизни. Несмотря на активное участие иммунной системы, **герпетические вирусы могут сохраняться в организме после латентного или манифестного инфекционного мононуклеоза пожизненно, и в связи с этим заболевание может принимать хроническое рецидивирующее течение, а также трансформироваться в иммунодефицитное состояние [6, 7].**

Кроме того, известно, что вирус Эпштейна – Барр является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, и диапазон онкологических заболеваний, ассоциированных с ним, постоянно увеличивается: доказано участие ВЭБ в развитии лимфомы Беркитта, назофарингиальной карциномы, волосатой лейкоплакии [8, 9]. Предполагается наличие связи между ВЭБ и развитием медленных вирусных инфекций: рассеянного склероза, трансмиссивных губкообразных энцефалопатий, болезни Альцгеймера [10, 11].

Однако при всей актуальности данной проблемы **вопросы этиотропной терапии ИМ до настоящего времени остаются до конца не решенными, что обусловлено в первую очередь отсутствием средств специфической терапии.** При этом широкое внедрение интерферонов (ИФН) в клиническую практику открыло новые возможности лечения вирусных инфекций у детей [12].

Интерфероны являются цитокинами с широким спектром действия. **Среди биологических эффектов ИФН отмечены модуляция иммунного ответа и воспаления, регуляция клеточной пролиферации и дифференцировки. Наиболее выражено действие ИФН в фазу раннего иммунного ответа; они усиливают экспрессию антигенов и рецепторов на клетках-эффекторах, регулируют экспрессию генов, влияют на продолжительность фаз клеточного цикла.** Кроме того, ИФН оказывают влияние на продукцию и секрецию внутриклеточных белков и активность ферментных систем, в частности запускают энзиматические реакции окисления с образованием активных форм кислорода [13, 14].

Перспективным направлением повышения эффективности лечения представляется использование препарата с комплексной противовирусной и иммуномодулирующей активностью ИФН- α -2b (ВИФЕРОН®, производство ООО «Ферон», Москва, Россия) с оригинальной формулой, содержащей рекомбинантный ИФН- α -2b (рИФН- α -2b) в сочетании с высокоактивными антиоксидантами – альфа-токоферола ацетатом (витамином Е) и аскорбиновой кислотой (витамином С). Комби-





нированный противовирусный иммуностимулирующий препарат ВИФЕРОН® разработан и внедрен в педиатрическую практику профессором В.В. Малиновской и зарегистрирован на территории России в 1996 году. Входящий в состав препарата рИФН- α -2b тормозит репликацию вируса за счет активации эндонуклеазы, разрушения вирусной мРНК. Кроме того, препарат стимулирует выработку цитокинов, модулирует адаптивный иммунный ответ по клеточному и гуморальному типу, повышает функциональную активность макрофагов, нейтрофилов и естественных киллерных клеток. **Входящие в состав препарата природные антиоксиданты (витамины Е и С) стабилизируют клеточные мембраны, что способствует усилению фармакологической эффективности ИФН- α -2b, имеют самостоятельное иммуномодулирующее действие, участвуют в синтезе эндогенного ИФН, что позволяет снизить дозировку ИФН без потери эффективности [1, 3, 7].**

Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение клинической эффективности комплексного использования рИФН- α -2b с антиоксидантами – витаминами Е и С (ВИФЕРОН®, производство ООО «Ферон», Москва, Россия) – в терапии острого периода ИМ у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 115 пациентов в возрасте от 3 до 11 лет, находившихся на лечении в инфекционном отделении Красноярской межрайонной детской клинической больницы №1 в 2017–2018 годах с клиническим диагнозом «инфекционный мононуклеоз».

По возрастной структуре наблюдаемые нами пациенты распределились следующим образом: дети

от 3 до 6 лет составили 71,7% (82 человека), от 7 до 11 лет – 28,3 % (33 человека).

Анализ гендерной структуры наблюдаемых больных показал, что среди заболевших преобладают мальчики (60,0% – 69 человек), девочки составили лишь 40,0% (46 человек). В основном это были жители г. Красноярска, организованные в детские коллективы (84,4% – 85 человек).

Критериями включения в исследования были пациенты мужского и женского пола в возрасте 3–6 и 7–11 лет с диагнозом «ИМ среднетяжелой и тяжелой степени тяжести». Во всех случаях было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования стали больные с осложненным течением ИМ (тяжелая нейтропения, тромбоцитопения и повышение аминотрансфераз более 5 норм); пациенты в возрасте до 3 лет и старше 11 лет; предшествующий прием противовирусных и антибактериальных лекарственных средств или препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, в течение последних 14 дней до поступления в стационар; наличие другого инфекционного заболевания, перенесенного в течение последнего месяца перед включением пациента в исследование, отказ от участия в исследовании.

Комплексное исследование включало в себя динамическое клиническое наблюдение, анализ результатов лабораторных (клинический анализ крови с подсчетом атипичных мононуклеаров, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением общего билирубина и его фракций, аланиновая трансаминаза (АЛТ), аспарагиновая трансаминаза (АСТ), тимоловая проба) и инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости).

Этиологическая расшифровка ИМ проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы Nitap (Германия) с определением в крови маркеров ВЭБ-инфекции (IgM VCA, IgG EBNA), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) (IgM, IgG, авидность), ВПГ-1 (IgM, IgG), ВГЧ-6 (IgG). Для выявления ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 использовали молекулярно-генетическое исследование: метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением набора реагентов фирмы «ДНК-технологии» (Россия).

При поступлении в стационар всем больным назначалась стандартная терапия, включающая в себя



постельный режим на период лихорадки, а также в течение 2–3 дней нормальной температуры, диета №15, препараты патогенетической и симптоматической направленности. По показаниям назначалась антибактериальная, дезинтоксикационная и десенсибилизирующая сибилитизирующая терапия, жаропонижающие препараты и местное лечение. Пациенты не получали дополнительно стимуляторов ИФН и глюкокортикоидов.

Нами были выделены следующие группы наблюдения: 1-ю основную группу составили 50 детей, получавшие в острый период заболевания наряду со стандартной комбинированную терапию препаратом ВИФЕРОН® (рИФН-α-2b с антиоксидантами – витаминами Е и С). Среди больных 1-й группы дети от 3 до 6 лет составили 58% (29 человек), от 7 до 11 лет – 42% (21 человек).

Детям в возрасте от 3 до 6 лет назначался ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 500 тыс. МЕ, а с 7 до 11 лет – ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 1 млн МЕ два раза в день с интервалом 12 часов продолжительностью 10 дней, дополнительно к стандартной терапии и ректальным суппозиториям они получали ВИФЕРОН® Гель, который наносился на слизистые оболочки миндалин и носовых ходов два раза в сутки в течение 10 дней.

Основаниями для возможного назначения препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в повышенных дозировках послужили исследования, проведенные группой ученых под руководством профессора Л.Н. Мазанковой и профессора И.Н. За-

харовой, подтверждающие более выраженный клинический и иммунологический эффект при использовании нового режима дозирования рИФН-α-2b [15].

Пациенты 2-й основной группы (35 человек) получали в острый период заболевания стандартную терапию и препарат ВИФЕРОН® по той же схеме и возрастной дозировке, но только в виде ректальных суппозиторий. Среди больных 2-й группы дети распределились следующим образом: от 3 до 6 лет – 57,14% (20 человек), от 7 до 11 лет – 42,86% (15 человек).

В 3-ю группу (сравнения) вошли 30 человек, получавшие в острый период заболевания только стандартную терапию (патогенетическую и симптоматическую), из них дети в возрасте от 3 до 6 лет составили 56,6% (17 человек), от 7 до 11 лет – 43,4% (13 человек). Среди больных данной группы дети в возрасте от 3 до 6 лет составили 53,3% (16 человек), от 7 до 11 лет – 46,7% (14 человек). Анализ гендерной структуры пациентов позволил выявить преобладание лиц мужского пола (64%), девочки составили лишь 36%. Забор биологического материала проводился на 4–7-й день от начала заболевания. Группы наблюдения формировались методом случайной выборки по мере поступления больных в стационар и были сопоставимы по возрасту, срокам развития заболевания и форме тяжести ИМ. Все пациенты хорошо переносили обе лекарственные формы комбинированного противовирусного и иммуностропного препарата ВИФЕРОН®. Побочных эффектов выявлено не было.

Результаты многочисленных исследований убедительно свидетельствуют о нарушении интерферонового звена иммунной системы при ИМ у детей. Исходя из этого нами было проведено исследование спонтанной продукции ИФН-α и ИФН-γ мононуклеарами крови у 30 пациентов с ИМ.

Уровень спонтанной продукции ИФН-α и ИФН-γ проводился методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением соответствующих наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). В качестве контрольной группы были обследованы 24 практически здоровых ребенка, сопоставимые по полу и возрасту. Комплексная терапия пациентов основных групп, группы сравнения и контрольной группы на момент обследования исключала назначение антибиотиков и других иммуномодуляторов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных про-

Вирус Эпштейна – Барр является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, и диапазон онкологических заболеваний, ассоциированных с ним, постоянно увеличивается



грамм Statistica v. 6.0 (StatSoft, Inc., США). Описание количественных признаков выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (P25 и P75). Статистическую значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому U-критерию Манна – Уитни. Статистическую значимость различий между показателями зависимых выборок оценивали по непараметрическому T-критерию Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологический анамнез в подавляющем большинстве случаев не удалось установить, поскольку известно, что основными источниками инфицирования являются не столько больные острыми, сколько хроническими формами ГВИ, а также носители герпес-вирусов.

Более половины больных с ИМ (69,3% – 79 человек) имели отягощенный преморбидный фон: частые ОРВИ в анамнезе у 33,04% пациентов (38 человек), аллергические заболевания – у 25,2% (29 человек), хроническая патология лор-органов имела место у 77,3% (80 человек).

Традиционно клиническая картина ИМ характеризуется полиорганностью поражений и складывается из общинфекционного, лимфопролиферативного синдромов, тонзиллита, гепатоспленомегалии, в ряде случаев – экзантемы и своеобразных изменений гемограммы.

В большинстве случаев (79,1% – 91 человек) у наблюдаемых нами больных заболевание начиналось остро, с подъема температуры тела до фебрильных цифр, появления симптомов интоксикации и разворачивания полной клинической картины к концу недели. Преобладающее большинство пациентов (73,9% – 85 человек) поступали в стационар в течение первой недели от начала развития заболевания. Позднее поступление в стационар (на второй неделе) было отмечено у 26,1% больных (30 человек).

Несмотря на некоторые трудности клинической диагностики ИМ на ранних стадиях заболевания, более чем у трети больных (38,3% – 44 человек) в направлении в стационар звучал диагноз «ИМ». В остальных случаях имели место ошибочные диагнозы, такие как тонзиллит (45,2% – 52 человек) и ОРВИ (15,7% – 18 человек).

Общая интоксикация проявлялась у всех детей ухудшением самочувствия, появлением слабости, недомогания, снижением аппетита. У 100% больных отмечалось повышение температуры тела от субфебрильных до фебрильных цифр, при этом продолжительность лихорадки колебалась от 3 до 7 дней.

Одним из постоянных симптомов заболевания являлось поражение носоглоточной миндалины (88,7% – 102 человека), с чем и были связаны выраженная заложенность носа без отделяемого, «храпящее» дыхание во сне, гнусавый оттенок голоса. У 79,1% (91 человек) пациентов отмечалась пастозность лица и отечность век.

Тонзиллярный синдром у всех пациентов проявлялся наличием гиперемии ротоглотки, гипертрофии небных миндалин, бугристости задней стенки глотки, зернистости мягкого неба. У 80,9% (93 человека) больных был диагностирован лакунарный тонзиллит, пленчатый и пленчато-некротический имел место у 20,7% (24 человека).

У 36,5% (42 человека) наблюдаемых нами больных в мазке из ротоглотки на флору был обнаружен золотистый стафилококк, у 15,7% (18 человек) – β -гемолитический стрептококк, у 1,7% (2 человека) – грибы рода *Candida albicans*, у 46,1% (53 человека) – другие возбудители (цитробактер, синегнойная палочка, гемофильная палочка, пневмококк).

Лимфопролиферативный синдром как один из наиболее характерных признаков ИМ был выявлен у всех госпитализированных в стационар детей. При этом у 21,7% (25 человек) установлено наличие генерализованной лимфаденопатии с вовлечением в патологический процесс 5–6 групп лимфатических узлов. У 24,4% (28 человек) больных

Результаты многочисленных исследований убедительно свидетельствуют о нарушении интерферонового звена иммунной системы при ИМ у детей

имело место увеличение размеров тонзиллярных лимфоузлов до 1,5–2 см, у 55,6% (64 человека) – до 3–4 см в диаметре, у 20% (23 человека) – до 5–6 см в диаметре в сочетании с увеличением и заднешейных лимфоузлов. Заднешейные лимфоузлы представляли собой «цепочки» или «пакеты» эластической консистенции, практически безболезненные при пальпации, с отеком подкожной клетчатки вокруг них (за счет лимфостаза) и деформацией шеи.

Практически у всех больных был выявлен гепатолиенальный синдром. Установлено, что увеличение размеров печени до 3 см имело место у 77,4% (89 человек) больных, до 5 см – у 17,4% (2 человека), более 5 см – у 3,5% (4 человека). Увеличение размеров печени у 69,6% (80 человек) пациентов сопровождалось развитием реактивного гепатита.

Увеличение размеров селезенки отмечалось у 81,7% больных (94 человека). Выявлено, что у 57,4% (66 человек) пациентов селезенка выступала из-под края реберной дуги на 1 см, у 12,2% (14 человек) – до 3 см, у остальных – свыше 3 см. Увеличение размеров селезенки происходило параллельно увеличению размеров печени. Пальпаторное увеличение размеров печени и селезенки было подтверждено результатами УЗИ органов брюшной полости.

Среди наблюдаемых нами больных в 18,3% (21 человек) случаев имела место экзантема, как правило, связанная с приемом ампициллина и его аналогов. Отмечалась полиморфная, пятнисто-папулезная, сливная, петехиальная сыпь, которая сопровождалась зудом кожных покровов, наличием эозинофилии в анализе периферической крови. Продолжительность высыпания составляла около недели.

В клиническом анализе крови у наблюдаемых пациентов в острый период заболевания регистрировали лейкоцитоз до $15 \times 10^9/\text{л}$ в 70,5% (81 человек) случаев, до $30 \times 10^9/\text{л}$ – у 26,1% (30 человек) больных, свыше $30 \times 10^9/\text{л}$ – у 3,47% (4 человека), при этом содержание палочкоядерных нейтрофилов составило 3,0 (1,0; 8,0) %, содержание сегментоядерных снизилось до 22,00 (16,0; 29,0) %. В противоположность снижению количества гранулоцитарных клеток имело место повышение содержания лимфоцитов до 65,1 (35,5; 75,0) %. Содержание атипичных мононуклеаров колебалось от 2 до 64%. Средний показатель СОЭ был на уровне $15,06 \pm 5,02$ мм/ч с максимальным повышением до 46 мм/ч.

При исследовании биохимического анализа крови в остром периоде заболевания у 62,6% (72 челове-



ка) больных наблюдались изменения в виде повышения активности печеночно-клеточных ферментов: АЛТср $64,7 \pm 29,62$ Ед/л, АСТср $62,02 \pm 23,33$ Ед/л на фоне нормального уровня билирубина ($10,48 \pm 4,14$ ммоль/л). У 39,9% больных (46 человек) регистрировалось повышение тимоловой пробы, средний показатель тимоловой пробы составил $5,02 \pm 2,94$ Ед.

Среди наблюдаемых нами больных наиболее часто диагностировались среднетяжелые формы заболевания (70,5% – 81 человек), тяжелые формы встречались у 29,5% (34 человека) больных. Негладкое течение заболевания с развитием осложнений диагностировано нами не было.

Для расшифровки этиологии ИМ нами были использованы традиционные методы диагностики: ИФА (обнаружение антител к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-1, ВГЧ-6 в сыворотке крови), а также ПЦР (обнаружение ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 в слюне, моче, крови).

У 86,1% (99 человек) пациентов были обнаружены антитела острой фазы ВЭБ-инфекции (IgM VCA). Антитела класса IgM к ЦМВ выявляли в 32,2% (37 человек) случаев. Инфицированность ВГЧ-6 (IgG) составила 28,4% (32 человека).

По результатам наших наблюдений, на основании определения индекса avidности специфических антител класса IgG к ЦМВ установлено, что у детей независимо от возраста типичный симптомокомплекс ИМ может развиваться как в результате первичной ГВИ, так и ее реактивации. Анализ индекса avidности IgG к ЦМВ показал, что высокоавидные антитела класса IgG к ЦМВ выявляли чаще, чем низкоавидные (64,7 и 35,3% соответственно), что указывало на реактивацию ЦМВИ.



Таблица 1. Показатели интерферонового статуса (пг/мл) у больных ИМ (Me, P₂₅-P₇₅)

Показатели	Контрольная группа (n = 24)		Больные (n = 30)		p по критерию Манна – Уитни
	Me	P ₂₅ -P ₇₅	Me	P ₂₅ -P ₇₅	
ИФН-α	54,55	42,22–66,22	29,15	21,82–34,95	p < 0,001
ИФН-γ	133,05	116,65–193,85	128,95	118,65–178,07	–

Определение ДНК герпес-вирусов в трех биологических средах позволило зарегистрировать низкую частоту вирусемии в остром периоде ИМ. ДНК ВЭБ в слюне выявляли в 1,3 раза чаще, чем в крови (54,5% (62 человека) и 41,2% (47 человек) соответственно), ДНК ЦМВ в слюне – в 50,4% (57 человек), в то время как в крови – в 43,2% (49 человек) случаев. Низкий уровень обнаружения ДНК ВЭБ и ЦМВ в крови, вероятно, связан с развитием ИМ вследствие реакции инфекционного процесса.

Пациенты всех трех групп были сопоставимы по этиологической структуре ИМ. У большей части наблюдаемых больных имела место микст-инфекция: сочетание ВЭБ-инфекции и ЦМВИ у 39,1% (45 человек), ЦМВ и ВГЧ-6 – у 19,1% (22 человека), ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6 – у 11,3% (13 человек).

Нами установлено, что у больных ВЭБ-инфекцией имело место значительное снижение спонтанной продукции ИФН-α мононуклеарами крови по сравнению с показателями у детей контрольной группы. При исследовании спонтанной продукции ИФН-γ мононуклеарами крови у больных ВЭБ-инфекцией и у детей контрольной группы достоверных отличий по исследуемому признаку не выявлено. Кроме того, у детей в остром периоде ИМ, вызванном ВЭБ, наблюдается снижение компенсаторных возможностей интерферонового звена иммунной системы (табл. 1). Выявленные изменения со стороны системы ИФН у больных ИМ еще раз свидетельствуют о целесообразности применения препарата ИФН-α2 с заместительной целью.

Исходя из наших наблюдений у больных ИМ, получавших комбинированную терапию препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в сочетании с Гелем (основная группа 1), и у больных, получающих только ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (основная группа 2), при сравнении с детьми, получающими только базисную терапию (группа сравнения 3), продолжительность всех клинических симптомов заболевания была достоверно короче (табл. 2).

В частности, длительность лихорадки сократилась в 2 раза, поскольку оказалось, что в группе 1 температура нормализовалась на 2 дня (4 ± 2,6) раньше, чем в группе 2 (6 ± 1,6), и на 4 дня раньше, чем в группе 3 (8 ± 2,1). У детей двух основных групп, получающих как комбинированную, так и монотерапию препаратом ВИФЕРОН®, к 3–4-м

Таблица 2. Длительность различных клинических проявлений в зависимости от получаемой терапии

Длительность клинических проявлений	Группы	n, абс.	M ± σ	p
Период лихорадки	1	50	4 ± 2,6	< 0,05
	2	35	6 ± 1,6	
	3	30	8 ± 2,1	
Интоксикационный синдром	1	50	5 ± 3,1	< 0,05
	2	35	6 ± 2,6	
	3	30	8 ± 2,4	
Ангина	1	50	5 ± 2,2	< 0,05
	2	35	7 ± 1,8	
	3	30	9,5 ± 1,7	
Затруднение носового дыхания	1	50	6 ± 1,5	< 0,05
	2	35	8 ± 1,4	
	3	30	10 ± 1,8	
Гепатомегалия	1	50	8 ± 1,6	< 0,05
	2	35	9 ± 1,4	
	3	30	12 ± 2,09	
Спленомегалия	1	50	7 ± 3,2	< 0,05
	2	35	8 ± 1,3	
	3	30	10 ± 1,6	
Изменения показателей периферической крови	1	50	9 ± 2,1	< 0,05
	2	35	10 ± 1,6	
	3	30	12 ± 1,7	
Изменения показателей биохимической крови	1	50	10 ± 5,1	< 0,05
	2	35	12 ± 1,2	
	3	30	12 ± 0,83	

p – статистически достоверные различия между показателями у пациентов групп 1, 2 и 3.



суткам болезни улучшилось самочувствие, появился аппетит, тогда как в группе сравнения эти симптомы наблюдались достоверно позже ($p < 0,05$).

Статистически значимым было и восстановление носового дыхания: на 4 и 2 дня раньше в группах 1 и 2 ($6 \pm 1,5$ и $8 \pm 1,4$ дня соответ-

ственно) по сравнению с группой 3 ($10 \pm 1,8$) ($p < 0,05$). Продолжительность синдрома острого тонзиллита также сократилась в 2–4,5 раза у пациентов, получавших ВИФЕРОН®. При этом у больных, получающих комбинированную терапию (группа 1), длительность ангинозного периода составила $5 \pm 2,2$ дня, в группе 2 – $7 \pm 1,8$ дня ($p < 0,05$), тогда как у больных группы 3 (сравнения) явления острого тонзиллита сохранялись достоверно дольше – $9,5 \pm 1,7$ дня ($p < 0,05$).

Длительность синдрома лимфаденопатии и спленомегалии, которые отражают в том числе и активность иммунного ответа, также сократилась в 1,5–2,5 раза ($p < 0,05$): у больных группы 1 спленомегалия сохранялась $7 \pm 3,2$ дня, в группе 2 – $8 \pm 1,3$ дня, у пациентов группы 3 увеличение селезенки отмечалось до $10 \pm 1,6$ дня, при этом 7,8% (9 человек) больных были выписаны с незначительным увеличением селезенки.

Гепатомегалия отмечалась практически у всех пациентов при поступлении в стационар. Сокращение размеров печени наблюдалось на $8 \pm 1,6$ дня в группе 1 и на $9 \pm 1,4$ дня в группе 2, тогда как в группе 3 только на $12 \pm 2,09$ дня. Из этого следует, что у больных двух основных групп сокраще-

Таблица 3. Показатели анализа периферической крови у больных инфекционным мононуклеозом в динамике заболевания

Показатели	Группы	п, абс.	М ± σ (при поступлении)	М ± σ (в динамике)	р по критерию Краскела – Уоллиса
Лейкоциты, 10^9 /л	1	50	$14,02 \pm 4,58$	$8,02 \pm 2,4$	<0,05
	2	35	$11,85 \pm 2,8$	$10,25 \pm 2,17$	
	3	30	$12,93 \pm 5,56$	$13,96 \pm 2,02$	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	1	50	$40,31 \pm 19,01$	$38,04 \pm 11,4$	<0,05
	2	35	$37,7 \pm 16,02$	$24,46 \pm 6,23$	
	3	30	$69,3 \pm 11,06$	$27,15 \pm 8,17$	
Лимфоциты, %	1	50	$39,45 \pm 16,01$	$52,31 \pm 10,9$	<0,05
	2	35	$47,61 \pm 19,04$	$67,29 \pm 6,79$	
	3	30	$85,7 \pm 10,09$	$71,62 \pm 9,43$	
Атипичные мононуклеары, %	1	50	$16,88 \pm 9,21$	$2,07 \pm 0,21$	<0,05
	2	35	$13,06 \pm 4,51$	$5,87 \pm 1,04$	
	3	30	$15,01 \pm 2,43$	$13,07 \pm 1,43$	
СОЭ, мм/ч	1	50	$13,29 \pm 8,4$	$8,93 \pm 5,27$	<0,05
	2	35	$9,07 \pm 4,01$	$10,94 \pm 2,78$	
	3	30	$15,06 \pm 5,02$	$16,01 \pm 3,47$	

р – статистически достоверные различия между показателями у пациентов групп 1, 2 и 3.



ние размеров печени происходило в 1,5–2 раза быстрее по сравнению с детьми контрольной группы ($p < 0,05$). Четверть наблюдаемых нами пациентов (25,21% – 29 человек) были выписаны из стационара с гепатомегалией, из них 21 человек относился к группе 3.

Изучение динамики нормализации результатов лабораторного исследования у пациентов с ИМ также выявило зависимость от объема проводимой терапии (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что абсолютное количество лейкоцитов достоверно быстрее нормализовалось у детей групп 1 и 2 ($p < 0,05$) в отличие от больных, получавших только патогенетическую терапию. Установлено также, что у детей группы 3 более длительно сохранялся лимфоцитоз, определялись атипичные мононуклеары.

При анализе биохимических показателей крови (табл. 4) при поступлении в стационар во всех трех группах отмечалось умеренное повышение АЛТ, АСТ и тимоловой пробы. При выписке повышенные значения АЛТ в группе 1 сохранялись только у 3,47% (4 человека) пациентов, в группе 2 – у 7,8% (9 человек), в группе 3 – у 14,7% (17 человек) детей, что указывает на статистически значимые разли-

чия между группами. Повышенные значения АСТ при выписке регистрировались чаще в группе 3 (20,8% – 24 человека) по сравнению с больными группы 1 (5,21% – 6 человек). Показатели тимоловой пробы также были умеренно повышены при поступлении у детей всех трех групп, но выраженных различий этого показателя обнаружено не было ($p \geq 0,05$).

В целом у детей, получавших вместе со стандартной терапией препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в сочетании с ВИФЕРОН® Гелем, средний койко-день составил $9,42 \pm 2,09$ дня, в группе получавших со стандартной терапией только ВИФЕРОН® Суппозитории – $10,94 \pm 1,57$ койко-дня, тогда как длительность пребывания в стационаре больных группы сравнения была достоверно больше и составила $12,61 \pm 2,14$ дня ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота инфицирования герпес-вирусами детского населения, иммуносупрессивные свойства возбудителей, возможность формирования хронического течения заболевания определяют необходимость совершенствования терапии острого периода ИМ. У детей 3–6 и 7–11 лет,

Таблица 4. Показатели биохимического анализа крови у больных инфекционным мононуклеозом в динамике заболевания

Показатели	Группы	n, абс.	M ± σ (при поступлении)	M ± σ (в динамике)	p по критерию Краскела – Уоллиса
Общий билирубин, моль/л	1	50	8,24 ± 5,14	8,95 ± 4,93	≥ 0,05
	2	35	9,42 ± 5,54	9,54 ± 4,3	
	3	30	8,78 ± 4,93	10,45 ± 5,56	
АСТ, Ед/л (норма – до 48 Ед/л)	1	50	76,86 ± 42,33	46,24 ± 21,32	< 0,05
	2	35	81,09 ± 21,87	58,73 ± 19,7	
	3	30	57,29 ± 12,03	71,9 ± 14,06	
АЛТ, Ед/л (норма – до 36 Ед/л)	1	50	63,88 ± 50,08	30,88 ± 14,78	< 0,05
	2	35	67,99 ± 43,84	38,01 ± 15,04	
	3	30	73,18 ± 54,52	55,7 ± 10,09	
Тимоловая проба, ЕД (норма – до 4 ЕД)	1	50	4,76 ± 3,31	3,76 ± 2,94	≥ 0,05
	2	35	5,02 ± 1,49	4,32 ± 1,52	
	3	30	4,02 ± 0,97	5,01 ± 1,6	

p – статистически достоверные различия между показателями у пациентов групп 1, 2 и 3.

получавших комплексную терапию рИФН-α-2b (ВИФЕРОН®), отмечено более быстрое исчезновение основных клинических проявлений ИМ (нормализация температуры тела, купирование симптомов интоксикации, лимфопролиферативного синдрома, явлений острого тонзиллита и аденоидита, гепатоспленомегалии), нормализация показателей общего и биохимического анализа крови, что привело к существенному сокращению времени пребывания пациентов в условиях стационара.

Высокая эффективность и безопасность комплексного использования препарата ВИФЕРОН® (рИФН-α-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С) в виде ректальных суппозиториях и геля позволяют рекомендовать его включение в терапию острого периода ИМ у детей.

У больных ИМ, получавших как комбинированную, так и монотерапию препаратом ВИФЕРОН®, достоверно сократилась продолжительность всех клинических симптомов заболевания

ЛИТЕРАТУРА

1. Боковой А.Г., Егоров А.И. // Герпес-вирусные инфекции у детей и родителей. – М.: Центр стратегической конъюнктуры. – 2014. – 256 с.
2. Касымова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Неталиева С.Ж. // Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов // Инфекционные болезни. – 2012. – 10 (3). – 44–7.
3. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. // Герпес-вирусные инфекции человека. – СПб.: Спецлит. – 2013. – 670 с.
4. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В. // Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы) // Журнал инфектологии. – 2013. – 5 (2). – 5–13.
5. Тюняева Н.О., Софронова Л.В. // Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – 21 (3). – 184–90.
6. Боковой А.Г. // Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования иммунодефицитов в детском возрасте // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – 6. – 34–8.
7. Хохлова З.А., Попова О.А., Чуйкова К.И., Якимова В.Л., Минакова Ю.В., Петрова Е.И. // Инфекционный мононуклеоз у детей: особенности течения заболевания в зависимости от видов противовирусной терапии // Журнал инфектологии. – 2017. – 9 (3). – 67–74. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-67-74
8. Bagni R., Whitby D. // Age of infection and risk of virally associated cancers: new clues to an old puzzle // J Infect Dis. – 2012 Mar 15. – 205 (6). – 873–4. DOI: 10.1093/infdis/jir871
9. Liu P., Fang X., Feng Z., Guo Y.M., Peng R.J., Liu T. et al. // Direct sequencing and characterization of a clinical isolate of Epstein-Barr virus from nasopharyngeal carcinoma tissue by using next-generation sequencing technology // J. Virol. – 2011 Nov. – 85 (21). – 11291–9. DOI: 10.1128/JVI.00823-11
10. Claire Simon K., Schmidt H., Loud S., Ascherio A. // Epstein-Barr virus candidate genes and multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord // 2015 Jan – 4 (1). – 60–4. DOI: 10.1016/j.msard.2014.10.003
11. Gustavsen M.W., Page C.M., Moen S.M., Bjølgerud A., Berg-Hansen P., Nygaard G.O. et al. // Environmental exposures and the risk of multiple sclerosis investigated in a Norwegian case-control study // BMC Neurol. – 2014 Oct 3. – 14. – 196. DOI: 10.1186/s12883-014-0196-x
12. Куртасова Л.М., Шакина Н.А., Иккес Л.А. // Изменение чувствительности лейкоцитов периферической крови к интерферону – α2 in vitro у детей с инфекционным мононуклеозом // Инфекция и иммунитет. – 2017. – 7 (1). – 85–90. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-1-85-90
13. Ершов Ф.И., Киселев О.И. // Интерфероны и их индукторы // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
14. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. // Цитокины // СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с.
15. Чеботарева Т.А., Выжлова Е.Н., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. // Терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей с измененным состоянием здоровья // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – 3 (2). – 44–48.



Особенности иммунного ответа и эффективность иммунотерапии при ротавирусной инфекции у детей

С.Г. ГОРБУНОВ¹, Д. М. Н., ПРОФЕССОР КАФЕДРЫ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ; **Л.Н. МАЗАНКОВА¹**, Д. М. Н., ПРОФЕССОР, ЗАВ. КАФЕДРОЙ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ; **И.Д. МАЙКОВА²**, К. М. Н., ЗАМ. ГЛАВНОГО ВРАЧА; **О.И. ДЕМИНА¹**, АСПИРАНТ КАФЕДРЫ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ; **Е.П. КОВАЛЬ¹**, КЛИНИЧЕСКИЙ ОРДИНАТОР КАФЕДРЫ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

¹ ФГБОУ ДПО «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНЗДРАВА РОССИИ

² ГБУЗ «ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА ИМ. З.А. БАШЛЯЕВОЙ ДЗМ»

Резюме. В статье отражены изменения как клеточного, так и гуморального звена иммунитета при ротавирусной инфекции, а также показана корреляция между степенью выраженности иммунологических нарушений и особенностями клинического течения заболевания в детском возрасте. Наиболее значительные изменения цитокинового статуса связаны с повышением интерлейкина-1 β , который является маркером интоксикации. Кроме того, при ротавирусной инфекции у детей снижается уровень индуцированных интерферонов α и γ , что служит обоснованием применения $\alpha 2b$ -интерферона, входящего в состав препарата ВИФЕРОН[®], содержащего также антиоксиданты витамины Е и С. Назначение препарата ВИФЕРОН[®] наряду с базисной терапией, включающей пробиотические штаммы BB12 и LGG, в комплекс лечебных мероприятий у детей с ротавирусной инфекцией позволяет улучшить динамику клинико-иммунологических показателей, а также сократить в 1,5 раза количество случаев ОРВИ в течение 6 месяцев катамнестического наблюдения после острого периода заболевания.

Ротавирусная инфекция является наиболее частой причиной диареи в детском возрасте. По оценкам экспертов ВОЗ, практически каждый ребенок в течение первых трех-пяти лет жизни переносит ротавирусную инфекцию, независимо от расы и социально-экономического статуса [1]. Актуальность данной проблемы определяется не только чрезвычайно широкой распространенностью ротавируса в популяции, но также довольно тяжелым течением заболевания с развитием эксикоза различной степени, нарушений ферментации углеводов, дисбиоза кишечника, высоким риском осложнений (гиповолемический шок, поражение ЦНС и пр.), а также возможностью внутри-

больничного инфицирования, что приводит к ухудшению состояния больного и увеличению сроков его госпитализации.

В проведенном нами ранее исследовании ротавирусная инфекция протекала в легкой форме у 9 больных (6,2%), в среднетяжелой – у 119 пациентов (82,1%) и в тяжелой форме – у 17 детей (11,7%). Длительность лихорадки оказалась достоверно менее продолжительной при легких формах заболевания по сравнению со среднетяжелыми и тяжелыми – $1,22 \pm 0,83$, $2,32 \pm 1,18$ и $3,17 \pm 1,07$ суток соответственно ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента). Рвота также была менее продолжительной у больных с легкими формами относительно пациентов с тя-

По оценкам экспертов ВОЗ, практически каждый ребенок в течение первых трех-пяти лет жизни переносит ротавирусную инфекцию

желтыми формами острой кишечной инфекции (ОКИ) – $1,22 \pm 0,66$ против $2,05 \pm 0,96$ суток ($p < 0,05$). Диарея длилась достоверно меньше при легких формах заболевания по сравнению со среднетяжелыми и тяжелыми формами – $2,0 \pm 1,0$, $3,68 \pm 1,62$ и $4,64 \pm 1,27$ суток соответственно ($p < 0,01$). Метеоризм наблюдался при осмотическом типе диареи у 85,3% детей, тогда как при отсутствии диарейного синдрома метеоризм встречался лишь у 27,7% больных.

Токсикоз с эксикозом различной степени развивался у 79,8% детей с осмотической диареей и только у 54,6% пациентов без диареи. В зависимости от топика поражения ЖКТ токсикоз с эксикозом чаще (в 75–80% случаев) отмечался при гастроэнтеритах, тогда как при гастритах обезвоживание наблюдалось реже (у 55% больных). В целом длительность ОКИ при легких формах составила в среднем $3,55 \pm 0,72$ суток, что достоверно короче относительно среднетяжелых и тяжелых форм – $5,18 \pm 1,3$ и $6,23 \pm 1,09$ суток соответственно ($p < 0,001$). Достоверно наименее продолжительным оказалось течение гастрита ($3,8 \pm 0,6$ суток) по сравнению с гастроэнтеритом ($5,2 \pm 1,3$ суток, $p < 0,05$) [2].

Основные патогенетические механизмы развития осмотической диареи при ротавирусной инфекции в настоящее время хорошо известны: прямое цитопатическое действие ротавируса на энтероциты, влияние энтеротоксина, вторичная дисахаридазная (главным образом лактазная) недостаточность и нарушение функций индигенной микрофлоры ЖКТ, в первую очередь касающихся синтеза короткоце-

почечных летучих жирных кислот [3]. Однако недостаточно изученным остается вопрос, связанный с действием ротавируса на иммунную систему, что может иметь значение для последующего формирования внекишечных проявлений заболевания, хронизации инфекции, ее рецидивов, а также являться триггером возникновения аутоиммунного поражения ЖКТ. В свою очередь, определение особенностей иммуногенеза ротавирусной инфекции позволит теоретически обосновать возможность назначения иммунопрепаратов для лечения детей с этим заболеванием.

Все острые кишечные инфекции, независимо от этиологии, как правило, протекают на фоне местной иммуносупрессии и дефицита IgA , который связывается с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами как вирусного, так и бактериального происхождения и препятствует их адгезии на эпителиоцитах кишечника [4].





Особенности функционирования иммунной системы в детском возрасте не позволяют в должной мере защитить слизистую оболочку ЖКТ и организм ребенка в целом от воздействия патогенных микроорганизмов. Доказано, что на протяжении нескольких лет после рождения иммунитет остается несовершенным: у детей количество плазмоцитов, синтезирующих sIgA, приближается к аналогичному показателю у взрослых только к 2-му году жизни, а содержание мукозального IgA – лишь к возрасту 6–8 лет.

Значительную роль в элиминации ротавируса и защите организма от повторного инфицирования играет В-клеточный иммунитет. Для изучения роли первичных плазмацитоидных дендритных клеток в иницировании реакций В-клеток были использованы модели ротавирусной инфекции *in vitro* и *in vivo* у человека и мышей. Было показано, что для опосредованной ротавирусом активации В-клеток *in vitro* и опосредованной α/β -интерфероном активации В-клеток *in vivo* у мышей с ротавирусной инфекцией необходимо присутствие плазмацитоидных дендритных клеток. Количество специфических антител к ротавирусу как в сыворотке крови, так и в слизистой оболочке кишечника мышей было недостаточным для защиты от ротавирусной инфекции в отсутствие плазмацитоидных дендритных клеток и α/β -интерферонов. Человеческих плазмацитоидных дендритных клеток было необходимое и достаточное количество для активации В-клеток, индуцированных ротавирусом. Таким

образом, мукозальные плазмацитоидные дендритные клетки способны критически влиять на течение ротавирусной инфекции через распознавание ротавируса и последующую продукцию α/β -интерферонов, имеющих сильные адъювантные свойства для гуморальной защиты от ротавирусной инфекции [5].

В другом исследовании показано, что в защите энтероцитов мышей-сосунков от ротавируса важную роль играют интерфероны I типа (α/β) и III типа (γ), обеспечивая адаптивный иммунный ответ в клетках ЖКТ. При этом у половозрелых мышей чувствительность энтероцитов к интерферонам I типа (α/β) была ниже, чем к интерферонам III типа (γ) [6].

Ротавирус стремится ускользнуть от воздействия направленных на него факторов врожденного иммунного ответа организма. Одним из таких защитных механизмов является синтез ротавирусом антагониста интерферонов – NSP1-протеина, который воздействует на клеточные белки, необходимые для продукции интерферонов, путем разрушения протеасом [7, 8].

Помимо гуморального звена, важную роль в защите от ротавирусной инфекции играет и клеточный иммунитет. В эксперименте на мышах, проведенных китайскими учеными, установлено, что незрелые NK-клетки обладают низкой цитотоксичностью к холангиоцитам, инфицированным ротавирусом, что вызывает персистенцию последнего в желчных путях мышей. По мере старения мышей NK-клетки созревали, их цитотоксичность по отношению к инфицированным ротавирусом клеткам увеличивалась, что в итоге приводило к атрезии желчных путей [9].

В исследовании на свиньях, инфицированных вирулентным штаммом ротавируса человека, показано, что это приводит к более выраженной продукции γ -интерферона Т-клетками, находящимися преимущественно в подвздошной кишке, по сравнению с заражением их вакцинным штаммом ротавируса [10]. В аналогичном эксперименте изучались различные цитокины у свиней, инфицированных вирулентным и аттенуированным штаммами ротавируса. Оказалось, что уровни фактора некроза опухоли (ФНО) достигали максимума раньше и оставались повышенными в сыворотке крови животных, инфицированных вирулентным штаммом ротавируса, но достигали своего пика позже в группе свиней, которым вводили аттенуированный штамм. Ин-



терлейкин-6 (провоспалительный цитокин) в сыворотке крови был достоверно выше через сутки после инокуляции вирулентного ротавируса и на 3-й день у животных обеих групп. Интерлейкин-12 был значительно повышен в сыворотке крови всех инфицированных свиней, что указывает на его важную роль в индукции иммунного ответа на ротавирус. Более высокий уровень γ -интерферона и более длительное сохранение его в крови наблюдалось у животных, инфицированных вирулентным штаммом ротавируса, что коррелировало с развитием у них диареи и виремии. Количество клеток, секретирующих γ -интерферон и интерлейкин-4 в подвздошной кишке, было значительно большим также в этой группе. Достоверно более высокий уровень интерлейкина-10 в сыворотке крови наблюдался до инокуляции вирулентного штамма ротавируса по сравнению с животными, инфицированными аттенуированным штаммом. Однако количество клеток, продуцирующих интерлейкин-10 в подвздошной кишке и селезенке после попадания ротавируса в организм оказалось существенно большим и в более поздние сроки в группе свиней, получивших аттенуированный штамм, что свидетельствует о задержке инициирования у них реакций Th2-клеток. Значительно более высокий процент животных, инфицированных вирулентным штаммом ротавируса, имели в сыворотке крови γ -интерферон и интерлейкин-10 по сравнению с теми, кому вводился аттенуированный штамм. Эти данные указывают на сбалансированный Th1/Th2-ответ при ротавирусной инфекции с более высоким уровнем цитокинов на ранних стадиях инфицирования вирулентным штаммом [11].

Корреляционные взаимосвязи между клиническими проявлениями, цитокиновым профилем, виремией и антигенемией были изучены в Китае у 68 детей, госпитализированных с ротавирусной инфекцией. В результате проведенных исследований установлено, что виремия и антигенемия обнаружены соответственно у 45,6 и 5,9% детей. Возраст пациентов, у которых была подтверждена антигенемия, оказался значительно больше, чем в группе пациентов без антигенемии, – 43,5 месяца против 27,3 месяца. В группе детей с антигенемией продолжительность госпитализации была существенно меньше относительно тех детей, у которых антигенемии не наблюдалось (4,8 против 5,8 суток). Достоверно более высокий уровень ФНО- β обнаружен у пациентов с антигенемией по сравнению с пациентами без антигенемии – 236,7 против 29,2 пг/мл. Тяжесть

заболевания и частота внекишечных проявлений ротавирусной инфекции между этими двумя группами не различались. Виремия ассоциировалась с более высокой лихорадкой у детей с ротавирусной инфекцией [12].

Созревание иммунной системы новорожденного происходит под влиянием контактов с пищевыми и бактериальными антигенами, в том числе с антигенами нормальной индигенной микрофлоры ЖКТ, обладающими иммуномодулирующим действием [13]. Между состоянием иммунитета и микробным пейзажем существует тесная взаимосвязь, что подтверждается участием бифидобактерий и лактобацилл в синтезе таких факторов иммунной защиты, как лизоцим, пропердин, комплемент, sIgA, активации фагоцитоза, системы цитокинов и интерферонов [14]. Установлено, что при дисбактериозе I–II степени происходит активация местного иммунитета (повышается уровень sIgA и лизоцима в копрофильтратах), тогда как при дисбиозе III степени эти иммунные механизмы истощаются, а также снижается концентрация общих IgA и IgG в сыворотке крови, угнетается фагоцитарная активность лейкоцитов.

Взаимодействие микробиоты и иммунной системы было изучено китайскими специалистами в эксперименте на поросятах, которым с 12 часов после рождения ежедневно в течение 3 дней давали человеческую суспензию фекалий новорожденных с целью создания модели микробиоты человека. Затем поросят вакцинировали против ротавирусной инфекции. Было показано, что вакцинация защищала животных от развития этого заболевания. При этом трансплантированная микробиота человека способствовала развитию неонатальной иммунной системы поросят, о чем

Острые кишечные инфекции, как правило, протекают на фоне местной иммуносупрессии и дефицита sIgA



свидетельствует значительное увеличение интерферонпродуцирующих Т-клеток и сокращение количества регуляторных Т-клеток и продукции цитокинов у привитых против ротавирусной инфекции животных. Введение 14 доз по 109 КОЕ LGG по сравнению с 9 дозами по 106 КОЕ данного штамма лактобацилл более эффективно увеличивало его количество в кишечном содержимом поросят и значительно усиливало специфический Т-клеточный иммунный ответ с последующей выработкой интерферонов на вакцинацию против ротавирусной инфекции. При этом ни одна из используемых доз LGG значимо не влияла на титры специфических IgA и IgG к ротавирусу в сыворотке крови поросят и титры IgA к ротавирусу в их кишечном содержимом. Таким образом, показано, что пробиотики дозозависимо регулируют как Т-клеточный, так и В-клеточный иммунный ответ на ротавирусную вакцину [15].

В другом эксперименте на гнотобиотических свиньях, трехкратно привитых против ротавирусной инфекции, установлено, что у животных с нормальной микрофлорой ЖКТ Т-клеточный иммунный ответ на вакцинацию более сильный по сравнению с животными, у которых имелся дисбиоз. Это выражалось в достоверно более высоком содержании у них в подвздошной кишке, селезенке и крови Т-клеток, продуцирующих специфический γ -интерферон к ротавирусу [16].

Преимущества пробиотиков, содержащих бифидобактерии и лактобациллы, перед другими препаратами заключаются в уникальном сочетании физиологичности и комплексности терапевтического действия, возможности комбинации с другими лекарственными средствами (в том числе антибиотиками) при практически полном отсутствии противопоказаний и побочных эффектов [17, 18]. Как показано отечественными, европейскими и американскими авторами, колонизация бифидо- и лактофлорой ЖКТ ребенка с момента рождения и поддержание экологического равновесия между макро- и микроорганизмами в дальнейшем являются залогом нормального функционирования иммунной системы [18–20]. Эти пробиотические бактерии оказывают не просто иммуностимулирующее, а иммуномодулирующее действие, по-разному влияя на здоровых и больных людей [21, 22].

Несмотря на всю сложность взаимодействия между микрофлорой и организмом хозяина (ведь состав бифидобактерий и лактобацилл у каждого человека практически уникален) [23],



установлено, что у больных с воспалительными процессами различной локализации пробиотики, содержащие эти микроорганизмы, модулируют иммунный ответ [24].

Бифидобактерии и лактобациллы оказывают влияние как на клеточное, так и на гуморальное звено иммунитета. Например, замечено, что прием бифидумбактерина восстанавливает ранее сниженное содержание Т-хелперов, Т-супрессоров и их субпопуляций (CD2, CD4, CD8, CD19), а также соотношение Тх/Тс, но не влияет на исходно нормальное количество иммунокомпетентных клеток [21]. Лактобациллы способны значительно усиливать цитотоксическую активность NK-клеток [25]. *Bifidobacterium bifidum* активирует фагоцитоз, причем это действие сохраняется даже спустя 6 недель после окончания его введения [26, 27].

Данные микроорганизмы являются адъювантами гуморального иммунного ответа, поскольку они способствуют нарастанию общего количества сывороточного Ig и специфического IgA к бактериальным возбудителям [28]. Кроме того, лактобациллы способствуют интенсивной продукции интерферонов, в особенности α -интерферона, которая начинается с 2 суток от момента введения пробиотика и продолжается на протяжении 2–4 недель и более [25, 29].

Различные виды лактобацилл, в том числе *Lactobacillus plantarum*, увеличивают синтез моноцитами периферической крови таких цитокинов, как TNF- α , интерлейкин-6, интерлейкин-10 и интерлейкин-12, причем по своей активности они



превосходят липополисахариды, являющиеся основной частью бактериальных эндотоксинов, что свидетельствует о стимуляции ими неспецифического клеточного иммунитета [30, 31].

Пероральный способ введения пробиотиков и колонизация бифидобактериями и лактобациллами преимущественно толстого кишечника не ограничивают их влияние на иммунитет лишь иммунокомпетентными клетками ЖКТ [27]. Установлено, что бифидобактерии и различные виды лактобацилл, включая *L. plantarum*, взаимодействуя с М-клетками пейеровых бляшек и эпителиальными клетками в кишечнике, способны индуцировать специфический иммунный ответ на различные антигены; при этом повышалось содержание В-лимфоцитов и титров продуцируемых ими антител класса IgA в слизистой оболочке дыхательных путей [32, 33].

Таким образом, механизм иммуномодулирующего действия бифидо- и лактофлоры, как считает большинство авторов, обусловлен усилением активности клеток моноцитарно-макрофагального ряда, NK-клеток, процессов фагоцитоза, увеличением продукции сывороточных Ig и γ -интерферонов, стимуляции Т-лимфоцитов. Установлено, что клеточная стенка этих бактерий содержит мурамилдипептид, который активирует лимфопролиферативный ответ на Т- и В-клеточные митогены, стимулирует генерацию цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцию Ig. Мурамилди-

пептид усиливает цитотоксичность естественных киллеров и макрофагов, стимулирует синтез интерлейкина-1, интерлейкина-6, TNF- α и прочих цитокинов [34].

Для коррекции указанных особенностей иммунной системы у детей раннего возраста и негативного воздействия на иммунитет ротавирусов наряду с пробиотиками представляется целесообразным использование препаратов интерферона, которые оказывают иммуномодулирующее и противовирусное действие, положительно влияют на динамику клинических проявлений заболевания [35, 36]. Одним из широко применяемых препаратов данной группы в настоящее время является ВИФЕРОН® – человеческий рекомбинантный $\alpha 2b$ -интерферон в виде ректальных суппозиториях, содержащий также высокоактивные антиоксиданты (витамины Е и С).

Цель: изучить иммунологические нарушения при ротавирусной инфекции у детей и оценить эффективность применения препарата интерферона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено обследование 145 детей в возрасте от 5 месяцев до 14 лет с ОКИ, протекающими по типу водянистой диареи. Из них детей 1-го года жизни было 10,3%, в возрасте 1–3 лет – 29%, старше 3 лет – 60,7%; мальчиков – 74 (51%), девочек – 71 (49%). Пациенты были госпитализированы в 1–2-е сутки от начала заболевания. В анамнезе у них отсутствовали пищевая аллергия, лактазная недостаточность, а также факт приема непосредственно перед настоящим эпизодом ОКИ пробиотиков и иммуномодуляторов.

Все пациенты получали стандартное лечение оральными регидратационными растворами, энтеросорбентами, ферментными препаратами в возрастных дозах. При необходимости проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, назначались жаропонижающие средства. Дополнительно к базисному лечению 33 ребенка (I группа) получали пробиотик, содержащий штаммы BB12 и LGG, в возрастных дозах в течение 5 дней; 34 детям (II группа) вводили ректально ВИФЕРОН®, содержащий человеческий рекомбинантный $\alpha 2b$ -интерферон и высокоактивные антиоксиданты (витамины Е и С), по 1 суппозиторию дважды в сутки курсом 5 дней (в возрасте до 7 лет –

Особенности функционирования иммунной системы в детском возрасте не позволяют в должной мере защитить слизистую оболочку ЖКТ и организм ребенка в целом от воздействия патогенных микроорганизмов



РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Этиологию ОКИ удалось установить у 81,4% больных, в том числе у 53,8% причиной заболевания оказался ротавирус, у 9,7% – норовирус, у 3,4% – астровирус, в 9,7% случаев зарегистрирована микст-вирусная инфекция и у 4,8% был сальмонеллез. Диарея осмотического типа встречалась у 109 пациентов (75,2%), секреторного – у 13 детей (8,9%), инвазивного – у 12 больных (8,3%), у 11 детей (7,6%) заболевание протекало без диареи. По топике поражения ЖКТ чаще всего регистрировался гастроэнтерит – 76,6%.

Результаты проведенных иммунологических исследований показали, что в острый период ОКИ независимо от типа диареи в сыворотке крови у 70,6% больных снижался уровень IgA в среднем до $0,71 \pm 0,45$ г/л при норме $0,93 \pm 0,3$ г/л и у 94,1% пациентов повышался уровень IgM в среднем до $1,3 \pm 0,74$ г/л при норме $0,56 \pm 0,2$ г/л, тогда как содержание IgG у 94,1% детей оставалось в пределах нормальных значений и составило в среднем $8,55 \pm 2,99$ г/л. Указанные изменения свидетельствуют об активации гуморального звена иммунитета в острый период заболевания в ответ на антигенную стимуляцию. В период ранней реконвалесценции у всех пациентов наблюдалось спонтанное повышение в сыворотке крови концентрации IgA в среднем до $1,09 \pm 0,63$ г/л при сохранении высокой концентрации IgM и нормальной концентрации IgG (табл. 1). Эти изменения коррелировали со снижением уровня sIgA в копрофильтратах с 0,58 до 0,42 мг/мл, что отражает

по 150 000 МЕ, старше 7 лет – по 500 000 МЕ); 35 пациентов (III группа) получали комбинированное лечение указанными пробиотическими штаммами и человеческим рекомбинантным $\alpha 2b$ -интерфероном; 43 ребенка составили контрольную (IV) группу, которым назначалась только базисная терапия. Группы формировались методом случайной выборки и оказались сопоставимы по возрасту, степени тяжести заболевания, типу диареи и топике поражения ЖКТ.

Таблица 1. Динамика уровня сывороточных иммуноглобулинов и показателей фагоцитоза у детей с ОКИ

Иммунологический показатель	1–2-й день болезни, n = 17	5–6-й день болезни, n = 17
IgA, г/л	$0,71 \pm 0,44$	$1,09 \pm 0,63^*$
IgM, г/л	$1,3 \pm 0,74$	$1,54 \pm 0,66$
IgG, г/л	$8,55 \pm 2,99$	$9,99 \pm 4,24$
Фагоцитарный индекс, %	40,0	49,5
Фагоцитарное число (количество клеток на один лейкоцит)	3,0	3,1

* – $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента

процесс купирования местной воспалительной реакции в кишечнике на фоне формирования гуморального иммунного ответа.

У 77,8% детей выявлено снижение фагоцитарного индекса в среднем до 40% при норме 50–70% и у 100% больных – снижение фагоцитарного числа до 3 микробных тел при норме 4–7. **При ротавирусной инфекции дефицит фагоцитоза коррелирует со слабой системной продукцией интерферонов α и γ , что обусловлено, вероятно, иммуносупрессивным действием ротавируса в острый период заболевания [2].** В динамике у 72,8% пациентов фагоцитарный индекс в среднем достигал нижних значений нормы (49,5%), тогда как фагоцитарное число сохранялось на низком уровне – 3,1 (табл. 1). Подобные изменения свидетельствуют о дефиците клеточного звена иммунитета.

При исследовании цитокинового статуса анализировалась продукция провоспалительных интерлейкинов- 1β , 6, 8, фактора некроза опухоли α , являющихся медиаторами клеточного звена иммунитета, а также интерферонов α и γ – спонтанных и индуцированных. Показано, что в острый период ротавирусной инфекции отмечалось повышение содержания в сыворотке крови интерлейкина- 1β и интерлейкина-6 соответственно до 272,18 и 86,9 пкг/мл, тогда как содержание интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли α не превышало ординарных значений – 27,7 и 32,0 пкг/мл соответственно (норма для всех показателей – до 50 пкг/мл). В период ранней реконвалесценции наблюдалось отсутствие существенной динамики в уровне фактора некроза опухоли α , интерлейкинов-6, 8, тогда как уровень интерлейкина- 1β достоверно возрастал по сравнению с острым периодом заболевания и достигал 357,85 пкг/мл (табл. 2),

Применение у пациентов с ротавирусной инфекцией препарата ВИФЕРОН® способствует положительной клинико-иммунологической динамике в острый период заболевания

что отражает степень местной воспалительной реакции в ЖКТ и активацию антителообразования.

В 1–2-е сутки заболевания количество сывороточных интерферонов α и γ сохранялось в пределах нормы (соответственно 19,05 и 12,0 пкг/мл при норме до 50 пкг/мл), тогда как индуцированная продукция интерферонов α и γ оказалась снижена, соответственно до 63,45 и 508,2 пкг/мл (нормы: 100–500 и 1000–5000 пкг/мл), что свидетельствовало о недостаточности противовирусного иммунитета в ответ на нагрузку антигенами ротавируса [2]. При динамическом исследовании существенных изменений количества данных цитокинов не произошло: уровень сывороточных интерферонов α и γ не превышал нормальных значений, а индуцированная продукция интерферонов α и γ оставалась сниженной у 75,2 и 80,4%

Таблица 2. Динамика показателей цитокинового статуса у детей с ротавирусной инфекцией

Иммунологический показатель	1–2-й день болезни, n = 43	5–6-й день болезни, n = 43
Интерлейкин- 1β , пкг/мл	272,18	357,85*
Интерлейкин-6, пкг/мл	86,9	87,27
Интерлейкин-8, пкг/мл	27,7	18,7

* — $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона



детей соответственно. Такое сохранение в период ранней реконвалесценции дефицита индуцированной продукции интерферонов α и γ говорит о снижении возможностей интерфероногенеза и длительности иммуносупрессии.

Поскольку наиболее выраженные нарушения из всех изучаемых иммунологических показателей отмечались со стороны интерлейкина- 1β , нами была проанализирована клиническая картина ротавирусной инфекции у детей в зависимости от уровня этого цитокина (табл. 3). Достоверно чаще у больных с высоким уровнем интерлейкина- 1β на-

блюдались рвота 6–10 раз/сутки и токсикоз с эксикозом II степени, соответственно 30 против 11,6% и 30 против 9,3% ($p < 0,05$ по критерию Фишера), что позволяет рассматривать данный цитокин в качестве маркера синдрома интоксикации в острый период ротавирусной инфекции. В подтверждение этого факта свидетельствует то обстоятельство, что высокий уровень интерлейкина- 1β выявлен у пациентов всех возрастных групп и при любом течении заболевания, однако степень его повышения оказалась при этом разной. Так, у детей в возрасте старше 7 лет диапазон количества интерлейкина- 1β в сыворотке крови был значительно

Таблица 3. Особенности клинического течения ОКИ у детей в зависимости от уровня интерлейкина- 1β в сыворотке крови

Клинические признаки	Интерлейкин- 1β		
	Норма n = 43	Увеличен в 2 раза n = 42	Увеличен в 4 раза n = 60
Лихорадка, %			
37–38 °C	65,1	47,6	53,3
38–39 °C	18,6	35,7	36,7
39–40 °C	2,3	7,1	10,0
Рвота, %			
1–5 раз в день	76,7	61,9	63,3
6–10 раз в день	11,6	30,9	30,0*
10–15 раз в день	—	2,4	3,3
Диарея %			
1–5 раз в день	72,0	71,4	63,3
6–10 раз в день	18,6	21,4	26,6
10–15 раз в день	—	—	3,3
Клиническое течение, %			
легкое	9,3	7,1	3,3
средней тяжести	81,4	81,0	83,4
тяжелое	9,3	11,9	13,3
Эксикоз, %			
I степень	40,4	54,7	68,4
II степень	9,3	21,4	30,0*
III степень	—	—	1,6
Тип диареи, %			
осмотическая	67,4	78,5	78,3
секреторная	9,3	9,5	8,3
инвазивная	13,9	7,1	5,0

* — $p < 0,05$ по критерию Фишера к группе с нормальным уровнем интерлейкина- 1β

шире, чем у детей младшего возраста, и колебался в пределах 123–2073 пкг/мл. При легком течении ротавирусной инфекции уровень данного цитокина повышался в 2–4 раза выше нормы (в среднем 201,56 пкг/мл), при среднетяжелом течении – в 4–6 раз (в среднем 304,27 пкг/мл) и при тяжелом течении – в 6–8 раз (в среднем 406,97 пкг/мл).

Выявленные отклонения в цитокиновом статусе у детей с ротавирусной инфекцией послужили обоснованием для включения иммунотерапии в комплекс лечебных мероприятий при данной нозологии. У детей в I группе, получавших пробиотические штаммы BB12 и LGG, достоверных различий в выраженности и длительности различных симптомов заболевания не наблюдалось, однако было отмечено положительное влияние этих пробиотиков на показатели иммунитета: достоверно повышался фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и уровень сывороточного IgA ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента). Уровень IgM в сыворотке крови хотя и оставался повышенным, но был достоверно ниже аналогичного показателя в контроле.

У пациентов в II группе, находившихся на базисной терапии в сочетании с человеческим рекомбинантным $\alpha 2b$ -интерфероном, достоверно быстрее купировались симптомы интоксикации по сравнению с IV (контрольной) группой ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента). При этом в 2 раза нарастало содержание интерферонов α и γ соответственно у 37,5 и 46,1% больных, что превосходило показатели контрольной группы, но эти различия не были достоверны, что объясняется низкой интерферогенной активностью ротавируса в острый период заболевания [2].

У детей в III группе, получавших наряду с базисным лечением пробиотические штаммы BB12 и LGG и человеческий рекомбинантный $\alpha 2b$ -интерферон, как и в II группе, зарегистрировано достоверное сокращение симптомов интоксикации относительно контроля, а также отмечена положительная динамика иммунологических показателей: снижение уровня провоспалительного цитокина – интерлейкина-6 – и повышение содержания интерферона γ , индуцированного до нормы, у 66,7% пациентов по сравнению с IV группой ($p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента).

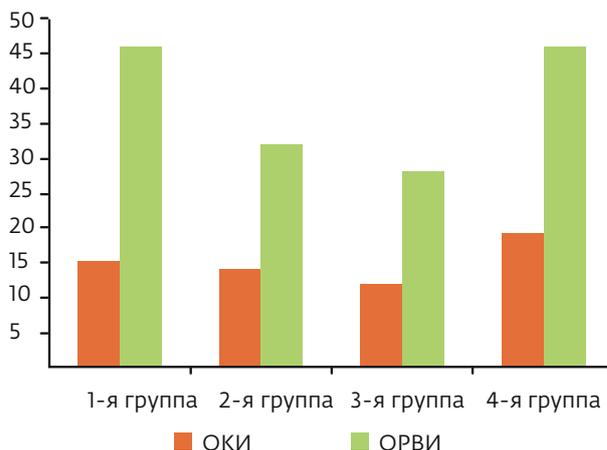
Длительность заболевания во всех группах составила в среднем 5 суток. Таким образом, существенного влияния ни один из изучаемых способов лечения на продолжительность ротавирусной инфекции у детей не оказывал. Однако, несмотря на клиническое выздоровление к этому сроку, полной

нормализации показателей клеточно-опосредованного противовирусного иммунитета и интерфероногенеза не происходит. Катамнестическое наблюдение в течение 6 месяцев 74 пациентов, перенесших ротавирусную инфекцию, показало, что дети, получавшие в острый период человеческий рекомбинантный $\alpha 2b$ -интерферон и его комбинацию с BB12 и LGG, в отличие от пациентов, находившихся лишь на базисной терапии или лечившихся по стандарту в сочетании с пробиотиком, в 1,5 раза реже болели ОРВИ (рис. 1). При этом заболевание у них протекало в легкой и среднетяжелой формах (у 53,2 и 46,8% детей соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, острый период ОКИ независимо от типа диареи характеризуется активацией гуморального звена иммунитета в ответ на антигенную стимуляцию, что выражается в снижении уровня сывороточного IgA и повышении IgM, а также дефицитом клеточного звена иммунитета, проявляющимся снижением показателей фагоцитоза. В период ранней реконвалесценции ОКИ при повышении в сыворотке крови концентрации IgA и сохранении высокой концентрации IgM снижается уровень sIgA, что свидетельствует о купировании местной воспалительной реакции в кишечнике на фоне формирования гуморального иммунного ответа. Из всех провоспалительных цитокинов как в острый период заболевания, так и период ранней реконвалесценции наиболее выраженное повышение содержания отмечается для интерлейкина-1 β , что может рассматриваться как маркер синдрома интоксикации в острый период ротавирусной ин-

Рисунок 1. Заболеваемость ОКИ и ОРВИ детей, перенесших ротавирусную инфекцию, при катамнестическом наблюдении в зависимости от проводимого в острый период лечения





фекции. Иммуносупрессивное действие ротавируса подтверждается снижением индуцированной продукции интерферонов α и γ на протяжении всего течения инфекции, что служит обоснованием включения иммунотерапии в комплекс терапевтических мероприятий у больных ротавирусной инфекцией.

Применение у пациентов с ротавирусной инфекцией наряду с базисным лечением препарата

ВИФЕРОН®, содержащего $\alpha 2b$ -интерферон и высокоактивные антиоксиданты (витамины Е и С), и комбинации препарата ВИФЕРОН® с пробиотическими штаммами BB12 и LGG способствует положительной клинико-иммунологической динамике в острый период заболевания, а также в 1,5 раза снижает частоту ОРВИ у детей при катamnестическом наблюдении в течение 6 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhoea: guidelines for policy makers and programme managers // WHO. – 2006. – 36.
2. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д., Горбунов С.Г. // Цитокиновый статус и эффективность цитокинотерапии при ротавирусной инфекции у детей // Фарматека. – 2015. – 4. – 73–77. [Mazankova L.N., Chebotareva T.A., Maykova I.D., Gorbunov S.G. // Cytokine status and effectiveness of cytokinotherapy in rotavirus infection in children // Pharmateca. – 2015. – 4. – 73–77. (In Russ)].
3. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. // Диагностика и лечение ротавирусной инфекции у детей раннего возраста // Фарматека. – 2017. – 4. – 24–28. [Mazankova L.N., Gorbunov S.G. // Diagnosis and treatment of rotavirus infection in young children // Pharmateca. – 2017. – 4. – 24–28. (In Russ)].
4. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Сироткин А.К. // Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии // Детские инфекции. – 2003. – 3. – 7–11. [Tikhomirova O.V., Sergeyeva N.V., Sirotkin A.K. // Viral diarrhea in children: features of the clinical course and tactics of therapy // Detskie Infektsii = Children's Infections. – 2003. – 3. – 7–11. (In Russ)].
5. Deal E.M., Lahl K., Narvaez C.F., Butcher E.C., Greenberg H.B. // Plasmacytoid dendritic cells promote rotavirus-induced human and murine B cell responses // J. Clin. Investigation. – 2013. – 123. – 2464–2474.
6. Lin J.-D., Feng N., Sen A., Balan M., Tseng H.-C., McElrath C., Smirnov S.V., Peng J., Yasukawa L.L., Durbin R.K., Durbin J.E., Greenberg H.B., Kotenko S.V. // Distinct roles of type I and type III intestinal immunity to homologous and heterologous rotavirus infections // PLOS Pathogens. – 2016. – 12 (4). – 1–29.
7. Lutz L.M., Pace C.R., Arnold M.M. // Rotavirus NSP1 associates with components of the cullin ring ligase family of E3 ubiquitin ligases // J. Virology. – 2016. – 90 (13). – 6036–6048.
8. Davis K.A., Morelli M., Pattona J.T. // Rotavirus NSP1 requires casein kinase II-mediated phosphorylation for hijacking of cullin-ring ligases // mBio. – 2017. – 8. – Issue 4. – 01213–01217.
9. Qiu Y., Yang J., Wang W., Zhao W., Peng F., Xiang Y., Chen G., Chen T., Chai C., Zheng S., Watkins D.J., Feng J. // HMGB1-promoted and TLR2/4-dependent NK cell maturation and activation take part in rotavirus-induced murine biliary atresia // PLOS Pathogens. – 2014. – 10. – Issue 3. – 1–15.
10. Yuan L., Wen K., Azevedo M.S.P., Gonzalez A.M., Zhang W., Saif L.J. // Virus-specific intestinal IFN-producing T-cell responses induced by human rotavirus infection and vaccines are correlated with protection against rotavirus diarrhea in gnotobiotic pigs // Vaccine. – 2008. – 26 (26). – 3322–3331.
11. Azevedo M.S.P., Yuan L., Pouly S., Gonzalez A.M., Jeong K.I., Nguyen T.V., Saif L.J. // Cytokine responses in gnotobiotic pigs after infection with virulent or attenuated human rotavirus // J. Virology. – 2006. – 80 (1). – 372–382.
12. Yu T.H., Tsai C.N., Lai M.W., Chen C.C., Chao H.C., Lin C.W., Chiu C.H., Chen S.Y. // Antigenemia and cytokine expression in rotavirus gastroenteritis in children // J. Microbiology, Immunology and Infection. – 2012. – 45. – 265–270.
13. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Постникова Е.А., Донских Е.Е. // Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста // Детские инфекции. – 2006. – 1. – 6–12. [Kafarskaya L.I., Yefimov B.A., Postnikova E.A., Donskikh E.E. // Features of formation of microflora in young children // Detskie Infektsii = Children's Infections. – 2006. – 1. – 6–12. (In Russ)].
14. Мазанкова Л.Н., Новокшионов А.А., Майкова И.Д. // Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Детские инфекции. – 2007. – 1. – 9–12. [Mazankova L.N., Novokshonov A.A., Maykova I.D. // The intestinal microbiota and the immune system // Detskie Infektsii = Children's Infections. – 2007. – 1. – 9–12. (In Russ)].
15. Wen K., Tin C., Wang H., Yang X., Li G., Giri-Rachman E., Kocher J., Bui T., Clark-Deener S., Yuan L. // Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG enhanced Th1 cellular immunity but did not affect antibody responses in a human gut microbiota transplanted neonatal gnotobiotic pig model // PLOS one. – 2014. – 9. – Issue 4. – 1–10.
16. Twitchell E.L., Tin C., Wen K., Zhang H., Becker-Dreps S., Azcarate-Peril M.A., Vilchez S., Li G., Ramesh A., Weiss M., Lei S., Bui T., Yang X., Schultz-Cherry S., Yuan L. // Modeling human enteric dysbiosis and rotavirus immunity in gnotobiotic pigs // Gut Pathogens. – 2016. – 8 (51). – 1–18.



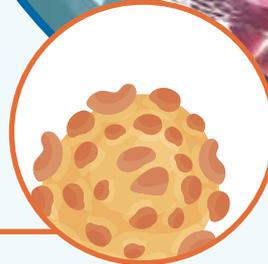
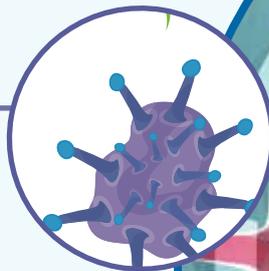
17. Волкова Р.С., Комарова О.Н. // Эффективность применения бифидумбактерина форте // Med. Market. – 2000. – 1. – 13–14. [Volkova R.S., Komarova O.N. // Efficiency of application of Bifidumbacterin Forte // Med. Market. – 2000. – 1. – 13–14. (In Russ)].
18. Костюк О.П., Чернышова Л.И., Волоха А.П. // Физиологические и терапевтические свойства лактобактерий // Педиатрия. – 1998. – 1. – 71–76. [Kostyuk O.P., Chernysheva L.I., Volokha A.P. // Physiological and therapeutic properties of lactobacillus // *Pediatrics*. – 1998. – 1. – 71–76. (In Russ)].
19. Collins M.D., Gibson G.R. // Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 1999. – 5. – 1052S–1057S.
20. Gronlujul M.M., Arvilommi H., Kero P. et al. // Importance of intestinal colonization in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0–6 month // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2000. – 3. – 186–192.
21. Лопатина Т.К., Бляхер М.С., Николаенко В.Н. // Иммуномодулирующее действие препаратов-эубиотиков // Вестник РАМН. – 1997. – 3. – 30–34. [Lopatina T.K., Blyakher M.S., Nikolayenko V.N. // Immunomodulatory drugs-eubiotiks // *Bulletin of RAMS = Vestnik RAMN.* – 1997. – 3. – 30–34. (In Russ)].
22. Pelto L., Isolauri E., Lilius E.M. et al. // Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects // *Clin. Exp. Allergy.* – 1998. – 12. – 1474–1479.
23. Kimura K., McCartney A.L., McConnell M.A., Tannock G.W. // Analysis of fecal populations of bifidobacteria and lactobacilli and investigation of the immunological responses of their human hosts to the predominant strains // *Appl. Environment. Microbiol.* – 1997. – 9. – 3394–3398.
24. Савицкая К.И., Воробьев А.А., Русанова Е.В. // Роль неспорообразующих анаэробов в формировании микробного пейзажа содержимого толстой кишки у больных с воспалительными процессами разной локализации // Вестник РАМН. – 1996. – 2. – 15–23. [Savitskaya K.I., Vorobiev A.A., Rusanova E.V. // The role of nonporous anaerobes in the formation of the microbial landscape of the colon contents in patients with inflammatory processes of different localization // *Bulletin of RAMS = Vestnik RAMN.* – 1996. – 2. – 15–23. (In Russ)].
25. Цой И.Г., Сапаров А.С., Тимофеева И.К. // Иммуностимулирующее действие лактобактерий на цитотоксичность естественных клеток-киллеров и продукцию интерферона // ЖМЭИ. – 1994. – 6. – 112–113. [Tsoy I.G., Saparov A.S., Timofeyeva I.K. // Immunostimulatory effect of lactobacillus on cytotoxicity of natural killer cells and interferon production // *JMEI.* – 1994. – 6. – 112–113. (In Russ)].
26. Shiffrin E.J., Rochat F., Link-Amster H. et al. // Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria // *J. Dairy Sci.* – 1995. – 3. – 491–497.
27. Donnet-Hughes A., Rochat F., Serrant P. et al. // Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose // *J. Dairy Sci.* – 1999. – 5. – 863–869.
28. Link-Amster H., Rochat F., Saudan K.Y. et al. // Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1994. – 1. – 55–63.
29. Kishi A., Uno K., Matsubara Y. et al. // Effect of the oral administration of *Lactobacillus brevis* subsp. *coagulans* on interferon-alpha producing capacity in humans // *J. Amer. Coll. Nutr.* – 1996. – 4. – 408–412.
30. Hesse C., Hanson L.A., Wold A.E. // Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production // *Clin Exp. Immunol.* – 1999. – 2. – 276–282.
31. Miettinen M., Vuopio-Varkila J., Varkila K. // Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria // *Infect. Immunol.* – 1996. – 12. – 5403–5405.
32. Perdigon G., Vintini E., Alvarez S. et al. // Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria // *J. Dairy Sci.* – 1999. – 6. – 1108–1114.
33. Yasui H., Nagaoka N., Hayakawa K. // Augmentation of anti-influenza virus hemagglutinin antibody production by Peyer's patch cells with *Bifidobacterium breve* YIT4064 // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 1994. – 2. – 244–246.
34. Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. // Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков // ЖМЭИ. – 1998. – 5. – 107–112. [Bondarenko V.M., Rubakova E.I., Lavrova V.A. // Immunostimulatory effect of lactobacillus used as the basis of probiotic preparations // *JMEI.* – 1998. – 5. – 107–112. (In Russ)].
35. Малиновская В.В. // Новый комплексный препарат Виферон и его применение в иммунореабилитации в педиатрической и акушерской практике // *International Journal of Immunorehabilitation.* – 1998. – 10. – 76–84. [Malinovskaya V.V. New complex drug Viferon and its application in immuno rehabilitation in pediatric and obstetric practice // *International Journal of Immunorehabilitation.* – 1998. – 10. – 76–84. (In Russ)].
36. Виферон: комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых // Руководство для врачей // Под ред. В.В. Малиновской. – М., 2006. – 87. [Viferon: a comprehensive antiviral and immunomodulatory drug for children and adults // *Guide for doctors* // Ed. of V.V. Malinovskaya. Moscow, 2006. – 87. (In Russ)].



5 фактов об инфекциях

ВЕТРЯНАЯ ОСПА

1. Инфекция исключительно легко переносится на значительные расстояния (20 м и более): в соседние помещения, с этажа на этаж по вентиляционным и иным ходам.
2. Абсолютное большинство случаев заболевания наблюдается среди детей – 80% переносят ветрянную оспу до 7 лет.
3. Н.Ф. Филатов очень образно и точно писал, что взаимное расположение и величину пузырьков при ветряной оспе можно сравнить с разбросом разной величины капель, если пролить воду на раскаленную поверхность плиты.
4. Особую опасность представляет ветряная оспа для беременных, так как возможна трансплацентарная передача возбудителя.
5. До 1955 года в США проводились «ветряночные вечеринки». Родители стремились, чтобы ребенок переболел в раннем возрасте, когда заболевание протекает легче, и приводили детей в семьи, где малыши болели ветряной оспой.



ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

1. Чаще всего заболевание диагностируется у подростков, причем девочки болеют раньше (в 14–16 лет), мальчики позже (в 16–18).
2. После 30 лет практически все люди обладают антителами к возбудителю инфекционного мононуклеоза, отсюда редкость явных форм болезни среди взрослых.
3. Если человек заражается инфекционным мононуклеозом в раннем возрасте, то болезнь напоминает респираторную инфекцию, но чем старше пациент, тем больше вероятность, что клинических симптомов не будет.
4. Возбудителем инфекции является ДНК-содержащий вирус Эпштейна – Барр. Он способен реплицироваться в В-лимфоцитах и в отличие от других вирусов герпеса активирует пролиферацию клеток.
5. Человек, однажды перенесший инфекционный мононуклеоз, обычно не заболевает повторно, но остается вирусноносителем и потенциальным источником инфекции для окружающих.



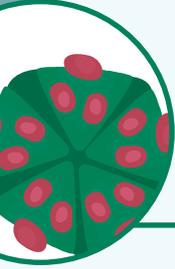
ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПАРОТИТ

1. Эпидемический паротит известен как свинка, так как заболевание поражает в том числе слюнные железы, вызывая отек в области шеи и за ушами.
2. Эпидемический паротит может протекать бессимптомно – в 20–30% случаев, преимущественно это отмечается у подростков или взрослых.
3. Первые симптомы, как правило, неспецифичны, например головная боль, недомогание и лихорадка, сопровождающиеся в течение дня характерным набуханием околоушной (слюнной) железы.
4. Осложнения эпидемического паротита могут включать менингит (до 15% случаев), орхит и глухоту.
5. Человек – единственный естественный хозяин для вируса эпидемического паротита, который передается при прямом контакте или воздушно-капельным путем.



КОКЛЮШ

1. Масштабная эпидемия произошла в середине XVIII века в скандинавских странах, на протяжении почти 15 лет ежегодно от коклюша умирали более 3 тыс. детей. С 1858 по 1865 год в Великобритании от коклюша скончались 120 тыс. человек, преимущественно детей.
2. До того как вакцины стали широко доступными, коклюш был одной из наиболее распространенных детских болезней в мире.
3. Коклюш иногда называют «100-дневный кашель», так как приступы кашля из-за болезни могут продолжаться до 10 недель и более.
4. Долгое время коклюш лечили кровопусканиями, так как природа заболевания не была ясна. Первые антибиотики от инфекции появились в годы Второй мировой войны.
5. В многолетней динамике заболеваемости коклюшем наблюдаются выраженные циклические колебания с периодом 3–4 года.



КОРЬ

1. Тяжелые эпидемии возникали в Германии в 1823–1824 годах; в Европе в 1834–1836 годах; в Северной Америке в 1846–1847 годах. Датский врач-физиолог и патолог П. Панум описал в 1846 году тяжелейшую эпидемию кори на Фарерских островах, завезенную из Копенгагена. Из 7 782 жителей островов заболели 6 000 человек, причем наряду с маленькими детьми болели и старики.
2. В 1895 году русский врач Н.Ф. Филатов описал характерный симптом при кори на слизистой оболочке щек (напротив вторых нижних моляров) образовывались отрубевидные беловатые шелушащиеся папулы. Одновременно с ним два педиатра, американец Н. Коплик и русский врач А.П. Бельский, описали патогномичный симптом кори, который позже был назван пятнами Филатова – Бельского – Коплика, как ранний признак кори.
3. Потери от кори за 10 лет (1900–1910 годы) только в Европе составили более 1 млн человек. В России (1919–1924 годы) корь по заболеваемости и летальности занимала 1-е место среди детских инфекций. Больничная летальность была 20–30%, а у детей первых лет жизни – 50%.
4. В лабораториях ВОЗ при изучении генома вирусов кори, выделенных от больных в различных странах мира, были определены 23 отличных друг от друга генотипа.
5. Вирус кори погибает мгновенно при температуре 60 °С. Способствуют гибели вируса УФО-излучение и солнечный свет.



«Иммунитет после кори настолько снижен, что для лечения важно использовать комплексные препараты»

ПО ДАННЫМ ВОЗ, В 2018 ГОДУ В ЕВРОПЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНА 41 ТЫС. СЛУЧАЕВ ЗАРАЖЕНИЯ КОРЬЮ, 37 ИЗ НИХ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ. КАК ОТМЕЧАЮТ СПЕЦИАЛИСТЫ, ЭТО САМАЯ СИЛЬНАЯ ВСПЫШКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 20 ЛЕТ. ЧЕМ ТАК ОПАСНА КОРЬ, КАК РАСПОЗНАТЬ ЗАБОЛЕВАНИЕ НА РАННИХ СТАДИЯХ, ПРЕДОТВРАТИТЬ ОСЛОЖНЕНИЯ, А ГЛАВНОЕ, ЗАЩИТИТЬСЯ ОТ ЗАРАЖЕНИЯ, РАССКАЗАЛ ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ ТИМЧЕНКО, Д. М. Н., ПРОФЕССОР, ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА М.Г. ДАНИЛЕВИЧА ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ДЕКАН ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА, ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ У ДЕТЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РОССИИ И КОМИТЕТА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА, ЗАСЛУЖЕННЫЙ ВРАЧ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.



Владимир Николаевич, почему заболевание корью именно сейчас вызвало ажиотаж?

В окружающих нас странах несколько лет подряд регистрируют резкое увеличение заболеваемости корью, в том числе с летальными исходами. Бурное развитие туризма способствует распространению инфекции и в России. В то же время в нашей стране ситуация относительно благополучная. По данным Роспотребнадзора, с начала 2018 года в Москве зарегистрировано несколько сотен случаев заболеваний корью,

в Петербурге – десятки случаев в абсолютных цифрах.

Чем так опасна корь?

Корь («детская чума») – общее инфекционное заболевание, которое может вызвать эпидемии, так как вирус кори очень летуч, передается преимущественно воздушно-капельным путем. Болеют корью люди, независимо от возраста, социального положения, все, у кого отсутствует специфический иммунитет. Почти у каждого человека

При кори резко снижается иммунитет, специалисты даже говорят, что это заболевание притягивает к себе другие инфекции, как губка – воду

болезнь протекает тяжело: высокая температура тела, выражены специфическая интоксикация и катаральный синдром. Корь очень опасна своими грозными осложнениями (пневмония, миокардит, энцефалит и др.). При этом заболевании резко снижаются защитные возможности организма (иммунитет), существует даже такое выражение, что корь притягивает к себе другие инфекции, как губка – воду.

Каким образом распознать корь на ранних стадиях заболевания?

В первую очередь надо помнить об этом заболевании и учитывать, привит ли пациент против кори. Эта инфекция антропонозная, то есть болеет только человек, поэтому важно найти источник заражения, тщательно собирать эпиданамнез. Следует выяснить контакты пациента с людьми, у которых были какая-то сыпь, лихорадка, катаральные явления (кашель, насморк, конъюнктивит).

Кроме того, природа дала нам, клиницистам, три «подсказки» – синдромы, характерные только для данного заболевания. Во-первых, это участки микронекроза эпителия слизистых оболочек щек, губ, десен, которые появляются еще до сыпи в катаральном периоде, так называемые пятна Бельского – Филатова – Коплика. Это самая ранняя стадия заболевания, когда корь можно обнаружить. Пятна Бельского – Филатова – Коплика

сохраняются в течение одного-двух дней до момента появления сыпи.

Второй синдром, характерный только для кори, – это этапность распространения сыпи. Только у больных корью сыпь появляется в течение 3–4 суток сверху вниз. В первые сутки – на лбу, переносице, щеках, шее, верхней части груди и верхней части плеч. На вторые сутки сыпь появляется на груди, животе, спине, руках, не захватывая кисти, на 3–4-е сутки распространяется на кисти и ноги.

Третий патогномичный синдром – этапность пигментации сыпи. Сыпь начинает темнеть, буреть в той же последовательности, как появляется. Сначала – на лбу, щеках, шее и т.д. На вторые сутки бурют элементы на груди, животе, спине и т.д. Если осматривать ребенка на 4–5-е сутки периода высыпания, то на ногах сыпь еще будет ярко-красная, крупнопятнисто-папулезная, а на лице – уже бурая, темная, исчезает папулезность.

Известно, что из-за плохой экологии, скученности населения заболевания могут давать неспецифическую картину. Относится ли это к кори?

Плохие показатели экологии в целом влияют на состояние здоровья популяции. Среди детей можно выделить группы неболеющих, часто и длительно





болеющих и детей с отягощенным аллергическим фоном. Корь особенно опасна для детей последних двух групп по развитию тяжелых осложнений, инвалидизации, летальным исходам. Иммуитет после кори настолько снижен, что для лечения (я немного забегаю вперед) очень важно использовать комплексные препараты, которые одновременно с противовирусным действием обладают иммуномодулирующим эффектом.

Можно ли защититься от кори?

Единственным эффективным средством борьбы с корью является вакцинация против данной инфекции, которая защищает от заболевания, как правило, на протяжении всей жизни. Надо четко соблюдать национальный календарь профилактических прививок России. Педиатры-инфекционисты объясняют это всем: и родителям, и нашим коллегам, голосуя двумя руками за вакцинацию, прививая своих детей и внуков.

Однако, к сожалению, часть врачей, особенно так называемых узких специальностей, относятся к прививочной работе несерьезно и не проявляют должной настойчивости в этом разделе работы. Да, это очень непростая задача, но только вакцинация против кори дала нам сейчас благоприятную картину в эпидемиологическом плане. Особенно важно, чтобы были привиты против кори ослабленные, часто и длительно болеющие дети, дети с внутриутробной инфекцией. Для них это заболевание может быть смертельно опасным. Кроме того, таким группам детей после введения коревой вакцины с иммулотропной целью



Для лечения очень важно использовать комплексные препараты, которые одновременно с противовирусным действием обладают иммуномодулирующим эффектом

рекомендуется назначать препарат ВИФЕРОН® в возрастной дозе по 1 свече на ночь через день в течение 2–3 недель. Применение препарата ВИФЕРОН® способствует более качественному специфическому иммунному ответу, гладкому течению вакцинального процесса, предупреждению наложения интеркуррентных инфекций вирусной и бактериальной природы.

Как предотвратить заражение людей, контактировавших с больным корью?

Надо учитывать ряд факторов: возраст пациента, прививки, наличие хронических заболеваний, сколько времени прошло с момента контакта и прочее. В одной клинической ситуации (если ребенок не болел, не привит, ранние сроки предполагаемого заражения) рекомендуется сделать прививку против кори по эпидпоказаниям. Если же ребенок не здоров, вакцинация противопоказана, тогда ему вводится специфический противокоревой иммуноглобулин, который уже содержит специфические антитела. Это обеспечивает пациенту пусть временную, до одного месяца, но защиту против кори.

Вы сказали, что для лечения кори очень важно использовать комплексные препараты, которые одновременно с противовирусным действием обладают иммуномодулирующим эффектом. Что это за лекарства?

Как распознать корь

1-й синдром

Пятна Бельского –
Филатова – Коплика

2-й синдром

Распространение
сыпи сверху вниз

3-й синдром

Переход сыпи
в пигментацию

Детские инфекционисты и педиатры широко используют в практике комбинированный препарат ВИФЕРОН®. Он снижает выраженность всех клинических симптомов: лихорадки, интоксикации (слабости, вялости, головной боли), катаральных явлений, уменьшает частоту развития осложнений. Кроме этого, при кори не обойтись без назначения антибиотика, потому что на фоне ослабления организма происходит активация собственной и наложение вторичной бактериальной флоры. Применение уникального препарата ВИФЕРОН® позволяет уменьшить длительность антибактериальной терапии и повысить ее эффективность. При этом ВИФЕРОН® прекрасно сочетается с жаропонижающими и нестероидными противовоспалительными средствами, которые используются

для лечения кори. Сотрудники нашей кафедры совместно с иммунологами провели очень много исследований по этой теме, которые подтвердили высокую эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН® в терапии кори у детей различного возраста, а также у взрослых. Наши коллеги в различных регионах страны (в Москве, Саратове, Нижнем Новгороде, Великом Новгороде, Сибири, на Дальнем Востоке и др.) также широко используют препарат ВИФЕРОН® в качестве противовирусного и иммуностропного лекарственного средства как при кори, так и при других широко распространенных вирусных инфекциях (грипп и другие ОРВИ, ветряная оспа и другие герпес-вирусные инфекции, парвовирусная В-19 инфекция, энтеровирусная инфекция и пр.).

**ВИФЕРОН® снижает
выраженность
всех клинических
симптомов: лихорадки,
интоксикации
(слабости, вялости,
головной боли),
катаральных явлений,
уменьшает частоту
развития осложнений**





«Энтеровирусная инфекция может стать источником новых форм непредсказуемых заболеваний»

ЭНТЕРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ЯВЛЯЕТСЯ ОДНОЙ ИЗ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ И ОПАСНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ПОРАЖАЮЩИХ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ ДЕТСКОЕ НАСЕЛЕНИЕ. ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ЕГО КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ, А ТАКЖЕ О СПОСОБАХ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАССКАЗАЛА ЗАВЕДУЮЩАЯ КАФЕДРОЙ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ, С КУРСОМ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФГБУ ВО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МЗ РОССИИ, ЗАСЛУЖЕННЫЙ РАБОТНИК ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, Д. М. Н., ПРОФЕССОР ГАЛИНА ПЕТРОВНА МАРТЫНОВА.



Галина Петровна, энтеровирусы человека представлены четырьмя видами (А, В, С, D), к каждому из них отнесены различные серотипы: энтеровирус, Коксаки и ЕСНО. Расскажите, пожалуйста, какой из этих видов наиболее опасен, в чем особенности каждого из них.

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) – это группа заболеваний, вызываемых различными серотипами энтеровирусов, которые характеризуются полиморфизмом клинических проявлений с вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем, в том числе и центральной

нервной системы. ЭВИ отличается широкой распространенностью, высокой контагиозностью и имеет выраженный сезонный характер. На сегодняшний день изучено более 100 энтеровирусов, каждый из которых может вызвать те или иные полиорганные поражения. Определить, какой из них является преобладающим в том или ином регионе, очень непросто. Поэтому предсказать развитие вспышки заболевания, вызванной тем или иным серотипом вируса, просто невозможно.

Еще одно свойство энтеровирусов – их чрезвычайная изменчивость, когда благодаря обмену



генетической информацией вирусов появляются совершенно новые, ранее неизвестные серотипы, вызывающие новую клиническую форму заболевания. При этом одни и те же серотипы вызывают развитие совершенно разных клинических вариантов болезни даже в одной и той же семье, и, напротив, разные серотипы могут явиться причиной однотипных клинических проявлений. На сегодня известно более 30 клинических форм ЭВИ.

География ЭВИ чрезвычайно широка и охватывает различные страны, где могут наблюдаться как спорадические случаи, так и вспышки и крупные эпидемии инфекции. В последние годы отмечается тенденция к активизации ЭВИ в мире, о чем свидетельствуют регистрируемые в разных странах эпидемиологические подъемы заболеваемости. Особого внимания на сегодняшний день заслуживают крупные вспышки ЭВИ, обусловленные ЭВ 71-го типа, часто протекающие с летальными исходами вследствие выраженной нейротропности серотипа.

Подъемы заболеваемости, обусловленные ЭВ71, регистрируются в странах Азии с периодичностью 5–10 лет с пиком в июне-июле, преимущественно среди детского населения. В России такая вспышка была зарегистрирована в июне 2013 года среди детей детского дошкольного учреждения Ростова-на-Дону, когда заболели 189 детей в возрасте от 1 до 5 лет.

Расскажите о механизме передачи энтеровирусных инфекций. Кто находится в группе риска?

Единственный источник ЭВИ – человек, больной или носитель. Механизм передачи – фекально-оральный (основной) и аэрозольный (вероятный). Пути передачи – водный, пищевой, контактно-бытовой и воздушно-капельный. Относительная роль каждого из путей варьируется в зависимости от сроков начала инфицирования, характеристик вируса и конкретных условий жизнедеятельности населения.

Восприимчивость к ЭВИ всеобщая, однако большую часть заболевших (80–90%) составляют дети, притом половина из них – это дети младшего возраста.

Часто наблюдается внутрисемейное распространение инфекции, и, конечно, в группу риска попадают дети, организованные в детские коллективы

(детские сады, школы, пионерские лагеря). Также возможно и внутрибольничное инфицирование.

Вы сказали, что энтеровирусные инфекции имеют выраженный сезонный характер. С чем это связано?

Для ЭВИ в средней полосе Северного полушария характерна летне-осенняя сезонность. На сегодняшний день толкового научного обоснования, почему это происходит именно в данный период, нет. Можно предположить, что именно в это время года при организации летнего отдыха у детей увеличивается число контактов во вновь сформированных детских коллективах (пионерские лагеря, оздоровительные детские площадки, спортивные школы, купание в открытых водоемах и бассейнах), что, в свою очередь, приводит к возникновению очагов ЭВИ.

При формировании очагов ЭВИ наиболее яркой клинической формой является серозный менингит. Заболевание имеет узнаваемую симптоматику, появление которой требует госпитализации. В последние годы при эпидемиологических подъемах серозного менингита доминирующими штаммами являются энтеровирусы ЕСНО (чаще всего 4, 6, 14, 30, 11, 19, 22 и 71), вирусы Коксаки В5-серотипов. Кривая заболеваемости менингитом полностью повторяет кривую заболеваемости в целом ЭВИ. Энтеровирусный менингит также имеет летне-осеннюю сезонность, с преимущественным поражением детей школьного и дошкольного возраста, дети до 3 лет болеют редко. Особенностью ЭВИ последних лет является ее «омоложение».

Какие существуют методы профилактики?

Методы специфической профилактики ЭВИ не разработаны, что, конечно, обусловлено эпидемиологическими особенностями заболевания. Вряд ли удастся создать вакцину, которая могла бы защитить от всех серотипов, в связи с чем профилактика ЭВИ базируется на общих противоэпидемиологических мероприятиях, присущих всем капельным и респираторно-вирусным инфекциям. Главным направлением профилактики ЭВИ является своевременная диагностика заболевания с последующей изоляцией больного, а также проведение противоэпидемических мероприятий, направленных на локализацию, с целью максимального недопущения возможного распространения



инфекции. В очаге ЭВИ также важно проводить систематическую влажную уборку помещения, ультрафиолетовое облучение и тщательное проветривание.

Длительность карантинных мероприятий в очаге ЭВИ при отсутствии случаев заболеваний с поражением ЦНС или каких-то других органных поражений составляет 10 суток, при их наличии – 20 дней.

С профилактической целью в очаге инфекции можно применять человеческий лейкоцитарный интерферон (закапывать или распылять в носовые ходы), рекомбинантные интерфероны (ВИФЕРОН® Гель, ВИФЕРОН® Суппозитории). Также рекомендуется назначение препаратов, способствующих санации слизистых оболочек и нормализации микробиоценоза (деконгестанты, пробиотики и др.). Важно понимать, что лечатся не только заболевшие, но и контактные лица.

Одним из эффективных методов борьбы с ЭВИ является антагонистическое действие на болезнетворный энтеровирус аттенуированных штаммов Сэбина (оральной живой полиомиелитной вакциной). Принцип действия оральной живой полиомиелитной вакцины при купировании эпидемии ЭВИ основан на очень быстром (в течение 2–3 дней) заселении кишечника у 80–90% детей от 1 года до 14 лет вакцинным полиовирусом и, как следствие, вытеснении из циркуляции энтеровирусов – возбудителей ЭВИ. Вакцинацию проводят на подъеме заболеваемости, не дожидаясь, когда количество заболевших достигнет нескольких сотен человек. Вакцинация проводится однократно, независимо от ранее проведенных профилактических прививок против полиомиелита, по распоряжению территориального управления Роспотребнадзора.

Около 85% случаев энтеровирусных инфекций протекает бессимптомно, 12–14% случаев диагностируются как легкие лихорадочные заболевания и около 1–3% имеют тяжелое течение, особенно у детей раннего возраста и лиц с нарушениями иммунной системы. Существуют ли сейчас способы выявить энтеровирусные инфекции на ранних стадиях?

Представленная статистика связана с недооценкой заболеваемости ЭВИ, что обусловлено

Если у пациента диагностирован энтеровирусный менингит, то лечение обязательно проводится рекомбинантным интерфероном α-2b

выраженным клиническим полиморфизмом, отсутствием патогномичной симптоматики, осложняющих своевременную клиническую диагностику заболевания, особенно его спорадических случаев. Часть детей не обращаются за медицинской помощью, а еще часть, несмотря на основные положения существующих санитарно-эпидемиологических правил, не обследуются должным образом. Поэтому для своевременной постановки диагноза ЭВИ необходимо тщательно собрать эпидемиологический анализ и обязательно провести лабораторное исследование. Важно помнить, что диагноз ЭВИ устанавливается только на основании лабораторного подтверждения, основанного на обнаружении энтеровирусов или РНК энтеровирусов в биологических материалах, нарастании титра антител в парных сыворотках.

Чем опасна энтеровирусная инфекция? Какие последствия могут быть для ребенка и взрослого, если ее не лечить?

О значимости ЭВИ свидетельствует тот факт, что с 2006 года в России утверждена обязательная регистрация этой инфекции, а надзор за ЭВИ включен в Национальный план действий по поддержанию статуса РФ как страны, свободной от полиомиелита. Это связано в первую очередь с тем, что плановая профилактика полиомиелита с выведением полиовирусов из естественной циркуляции может привести к активизации эпидемиологического процесса других (не полио) энтеровирусов с последующим ростом заболеваемости ЭВИ.



Энтеровирусы также являются причиной до 30% случаев сепсис-подобного заболевания новорожденных и играют существенную роль в младенческой заболеваемости и смертности (>1%). Пациенты, которые переносят паралитический полиомиелит энтеровирусной этиологии, навсегда остаются инвалидами. Коварство ЭВИ заключается еще и в том, что она может стать источником новых форм заболеваний человека. Ярким примером непредсказуемости эпидемического процесса этого заболевания явилась вспышка ЭВИ с поражением сосудистой оболочки глаза (uveитом), вызванная энтеровирусами Echo-19, Echo-11, впервые в мире зарегистрированная в Красноярском крае в 1981–1982 годах, когда более 500 маленьких пациентов, ранее абсолютно здоровых, остались инвалидами по зрению на всю жизнь.

Как происходит лечение?

Лечение большинства больных проводится в домашних условиях. Пациенты с поражением нервной системы и других органов (сердца, легких, печени, глаз) при наличии сопутствующего иммунодефицита, а также вне зависимости от клиники заболевания все дети в возрасте до 7 лет (во время вспышки ЭВИ) подлежат госпитализации.

В остром периоде заболевания лечение пациентов с ЭВИ, протекающей без поражения центральной нервной системы и внутренних органов, проводится по принципам терапии острых респираторных инфекций с назначением постельного режима, обильного питья, легкоусвояемой калорийной

и богатой витаминами пищи. Терапевтические мероприятия проводятся с учетом тяжести состояния, выраженности интоксикации и отдельных клинических синдромов и включают этиотропные, иммунокорректирующие и симптоматические средства.

К сожалению, средств специфической противовирусной терапии, направленной конкретно на энтеровирусы, нет. На сегодняшний день с учетом клинических рекомендаций, подготовленных ФГБОУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» (СПб), в качестве средств этиотропной терапии рекомендовано применение рекомбинантного интерферона α -2b. Лидером этой группы препаратов продолжает оставаться ВИФЕРОН®, который может быть использован в виде ректальных суппозиториях (2 раза в сутки в течение 10 дней: дети первых 3 лет жизни – 150 тыс. МЕ, от 3 до 7 лет – 500 тыс. МЕ, от 8 до 14 лет – 1 млн МЕ). При клинических формах ЭВИ, протекающих с поражением кожи и слизистых оболочек (экзантема, герпетическая ангина), используется еще одна форма рекомбинантного интерферона α -2b – гель для наружного применения (ВИФЕРОН® Гель).

В тяжелых случаях в первые 2–5 дней применяются внутривенные иммуноглобулины. В план терапии включается также санация слизистых оболочек, которая достигается путем орошения полости носа растворами антисептиков. При развитии миалгического синдрома используются нестероидные противовоспалительные средства. Для восстановления микробиотоза назначаются пробиотики.

Лечение пациентов ЭВИ, протекающей с поражением ЦНС, проводится по принципам, направленным на предупреждение или ограничение формирования необратимых церебральных расстройств. Это обязательная госпитализация, строгий постельный режим в течение 14 дней, назначение этиотропной (противовирусной) и патогенетической терапии, направленной на уменьшение черепного давления, улучшение кровоснабжения и нормализацию метаболизма мозга. В этом случае большое значение имеет противовирусная терапия, поэтому если у пациента диагностирован энтеровирусный менингит, препаратом выбора также является рекомбинантный интерферон α -2b (ВИФЕРОН® Суппозитории, ВИФЕРОН® Гель), при этом дозы препарата в 2–3 раза превышают дозы, используемые при лечении ЭВИ без органических поражений.





Зинаида Виссарионовна Ермольева: великий ученый и новатор

ОЛЬГА ЧИЖОВА

АНТИБИОТИКИ ВОШЛИ В НАШУ ЖИЗНЬ НАСТОЛЬКО ПРОЧНО, ЧТО СТАЛИ ПРИВЫЧНЫМ ЯВЛЕНИЕМ. НО МАЛО КТО ЗНАЕТ, ЧТО СОЗДАТЕЛЕМ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПЕНИЦИЛЛИНА В СОВЕТСКОМ СОЮЗЕ БЫЛА ЗИНАИДА ВИССАРИОНОВНА ЕРМОЛЬЕВА, УЧЕНЫЙ-МИКРОБИОЛОГ. ОНА НЕ ТОЛЬКО ОБНАРУЖИЛА БОЛЕЕ ПРОДУКТИВНЫЙ, ЧЕМ У ЗАПАДНЫХ КОЛЛЕГ, ШТАММ АНТИБИОТИКА, НО И В ТРУДНЫХ УСЛОВИЯХ ВОЕННОГО ВРЕМЕНИ ОРГАНИЗОВАЛА ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ВАЖНЕЙШЕГО ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЛЮДЕЙ, СТРАТЕГИЧЕСКИ НЕОБХОДИМОГО ЛЕКАРСТВА.

Интересно, что З.В. Ермольева была не только выдающимся ученым, но и «музой» Вениамина Александровича Каверина: именно с нее он писал свою героиню – доктора Татьяну Власенкову в трилогии «Открытая книга». Писатель был братом первого мужа З.В. Ермольевой Льва Александровича Зильбера и преданным другом Зинаиды Виссарионовны, поэтому стал свидетелем череды событий, которые в дальнейшем нашли место на страницах его книги. И это не единственное произведение, посвященное З.В. Ермольевой. Она стала героиней пьесы Александра Ильича Липовского «На пороге тайны». По трилогии В.А. Каверина в 1973 году был снят одноименный телевизионный фильм, а в 1977 году – 9-серийный телевизионный фильм. В 2013 году на экраны вышел телесериал «Черные кошки», где роль Зинаиды Виссарионовны исполнила Анна Александровна Дьяченко.

ОТ МУЗЫКИ К МЕДИЦИНЕ

Зинаида Виссарионовна Ермольева родилась 24 октября 1898 года. Ее отец, подъяесаул Виссарион Васильевич Ермольев, был войсковым старшиной. Детство она провела на хуторе Фролово Усть-Медведицкого округа Донской губернии (ныне Волгоградская область) и считала себя казачкой,



несмотря на то что большую часть жизни прожила в Москве. Зинаида с детства любила петь, танцевать, обожала классическую музыку. Особенно ей нравились произведения Петра Ильича Чайковского, и, когда однажды З.В. Ермольева прочитала, что композитор умер от холеры, это так ее потрясло, что она решила непременно стать врачом.

Зинаида училась в Новочеркасске, окончила Мариинскую женскую гимназию с золотой медалью. В 1917 году поехала в Ростов-на-Дону и поступила на медицинский факультет Северо-Кавказского университета. Уже в студенческие годы начала серьезную научную работу. Ее преподаватель Владимир Александрович Барыкин

изучал холерных и холероподобных вибрионов, под его руководством З.В. Ермольева увлеклась новым направлением в микробиологии – биохимией микробов – и приступила к исследованиям.

«ЖИВАЯ ВОДА» ПРОТИВ ХОЛЕРЫ

В 1922 году в Ростове-на-Дону свирепствовала холера. З.В. Ермольева получила обширный материал для исследований. Ей удалось выделить из организма одного из пациентов неизвестный светящийся холероподобный вибрион. Позднее этот вибрион был назван ее именем.

Зинаида Виссарионовна предположила, что не только классический *Vibrio cholerae*, но и холероподобные вибрионы могут вызывать заболевание. З.В. Ермольева провела невероятное количество экспериментов по дифференциации холерных и холероподобных (неагглютинирующихся) вибрионов. Однако окончательно доказать, какую роль играют последние в холерной инфекции, можно было, только поставив опыт на человеке. Тогда Зинаида Виссарионовна ввела себе холероподобные вибрионы. Предположение З.В. Ермольевой подтвердилось: она заболела. Болезнь протекала в тяжелой форме и едва не привела к летальному исходу. Таким образом было доказано, что в кишечнике человека холероподобные вибрионы могут превратиться в истинные холерные вибрионы и вызвать заболевание, а резистентность к инфекции зависит от общей сопротивляемости организма и pH желудочного сока. Это было серьезное научное открытие. Продолжая эксперименты, З.В. Ермольева предложила оригинальные дифференциально-диагностические методы для определения холерных и холероподобных вибрионов, а также метод быстрой диагностики холеры.

Однако очевидно, что для молодого ученого недостаточно найти способы обнаружения смертоносного врага. Необходимо было его обезвредить. Опыты по изучению хлороустойчивости микробов дали хороший результат: хлор моментально убивал всех вибрионов. Впоследствии в основу санитарных норм было заложено наличие в водопроводной воде остаточного хлора как важного средства профилактики опасных заболеваний.

В 1941 году Зинаида Виссарионовна отправилась на борьбу с эпидемией холеры в регионы на границе с Афганистаном. В качестве профилактики впервые был использован холерный бактериофаг – новый препарат, созданный З.В. Ермольевой. Помог в этой непростой «схватке»

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ПУТЬ

С 1925 года З.В. Ермольева возглавляла отдел биохимии микробов в Биохимическом институте им. А.Н. Баха в Москве. Этот отдел в 1934 году вошел в состав Всесоюзного института экспериментальной медицины.

С 1945 по 1947 год З.В. Ермольева – директор Института биологической профилактики инфекций.

В 1947 году на базе этого института был создан Всесоюзный научно-исследовательский институт пенициллина (в последующем – Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков), где З.В. Ермольева заведовала отделом экспериментальной терапии. Одновременно с 1952 годом и до конца жизни Зинаида Виссарионовна возглавляла кафедру микробиологии и лабораторию новых антибиотиков Центрального института усовершенствования врачей (ныне – Российская медицинская академия последипломного образования).

С 1956 года и до конца жизни Зинаида Виссарионовна возглавляла комитет по антибиотикам. Была главным редактором журнала «Антибиотики», членом редколлегии международного «Журнала антибиотиков», издаваемого в Токио. Ее перу принадлежит 535 научных работ.

и многолетний опыт борьбы с холерой: в лаборатории Зинаиды Виссарионовны был разработан ускоренный метод диагностики, позволявший получить первые результаты через 5–6 часов, и метод групповых посевов, ускоривший работу баклабораторий в 5–10 раз.

Некоторое время Зинаида Виссарионовна работала в Ташкентском институте вакцин и сывороток, где сумела создать комплексный препарат бактериофага, включавший 19 видов «пожирателей» микробов. Новое лекарство справлялось не только с возбудителями холеры, но и с брюшным тифом и дифтерией. Препарат сразу прозвали «живой водой».

Созданный З.В. Ермольевой холерный бактериофаг позволил избежать эпидемии этого заболевания во время Великой Отечественной



войны. Смертельно опасную болезнь занесла в Сталинград немецкая армия. По поручению Наркомздрава СССР З.В. Ермольева работала в Сталинграде в составе группы, организованной с целью предотвращения эпидемии. Однако холерного бактериофага, привезенного Зинаидой Виссарионовной, было немного, а эшелон с препаратом, отправленный из Москвы, уничтожили фашистские бомбардировщики. В прифронтовой полосе З.В. Ермольева сумела организовать сложное микробиологическое производство и наладить изготовление необходимого препарата. Все это – в осажденном Сталинграде, под налетами, бомбежками, артобстрелами... Ежедневно лекарство принимали 50 тыс. человек. Эпидемии удалось избежать. Такого опыта в истории еще не было. В прифронтовой полосе Зинаида Виссарионовна провела почти полгода.

В 1943 году Зинаиде Виссарионовне Ермольевой и ее коллеге из Всесоюзного института экспериментальной медицины Лидии Михайловне Якобсон была присуждена Сталинская премия I степени. Государство наградило микробиологов за организацию и проведение большой профилактической работы во время войны, за разработку новых методов лабораторной диагностики и фагопрофилактики холеры.

ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ АНТИБИОТИК

Зинаида Виссарионовна постоянно интересовалась новостями науки, и, конечно, информация об открытии пенициллина А. Флемингом в 1929 году не прошла мимо нее. Однако целебные свойства плесени были известны в России и раньше. Еще в 60-х годах XIX века ученый-микробиолог А.Т. Полотебнов, пытаясь доказать, что бактерии зарождаются из плесневых грибов (пенициллов), провел несколько опытов и получил удивительные результаты. На раны наносили эмульсию с плесневым грибом, и они быстро заживали. Смесь плесени с бактериями, нанесенная на глубокие кожные язвы, не вызывала осложнений. Сделав вывод о благотворном влиянии плесени на раны, А.Т. Полотебнов прекратил свои опыты. Его современник, профессор петербургской военно-медицинской академии В.А. Манассеин доказал, что коллега ошибся и бактерии не порождаются плесенью. При этом он заметил, что бактерии не развиваются там, где растет плесневой грибок *Penicillium glaucum*. Тогда эксперименты ученых не привлекли широкого внимания. Но уже в XIX веке врачи констатировали, что раненые погибают не от ран, а от послераневых осложнений.

С началом Великой Отечественной войны проблема послераневых/послеоперационных осложнений стала невероятно актуальной. Для борьбы с раневой инфекцией срочно нужно было найти, разработать и внедрить в медицинскую практику высокоэффективные препараты. Занималась поиском бактерицидного средства и лаборатория З.В. Ермольевой. Зинаида Виссарионовна очень надеялась на положительные результаты по получению антибиотиков из плесени. Отечественные исследования к началу войны были весьма обнадеживающими, но... В институте получение препарата из зеленой плесени назвали «антинаучным бредом» и исключили из плана, а заниматься внеплановой работой в атмосфере подозрительности и арестов было опасно.

В итоге в 1941 году первую порцию лекарства сумел получить профессор Оксфордского университета Говард Флори. Однако в Англии наладить промышленный выпуск препарата не смогли. Зато в Америке ученым Говарду Флори и Эрнсту Чейну предложили все условия для производства нового лекарства, и пальма первенства по выпуску пенициллина досталась не англичанам, а американским коллегам.

Понимая, что на западные лекарства рассчитывать не стоит, Зинаида Виссарионовна возобновила работу по созданию отечественного препарата. Лаборатория З.В. Ермольевой в 1941 году начала активнее исследовать плесень в поиске нужного штамма. Даже в осажденном Сталинграде эта работа не прекращалась. Наконец опыты увенчались успехом: плесень, найденная на стене бомбоубежища, дала долгожданный результат. В 1942 году во Всесоюзном институте эпидемиологии и микробиологии З.В. Ермольева вместе с коллегами выделила активное вещество, которое назвали кристозином. Это был отечественный пенициллин.

Работая практически круглосуточно, З.В. Ермольева вместе со своими учениками Т.И. Балезиной, Л.М. Левитовым, В.А. Севериным, А.П. Уразовой, Ф.Ф. Цуриковым, М.И. Жилабо в 1943 году подготовила препарат для клинических испытаний. Они создали технологию производства антибиотика, изготавливали, проверяли на безвредность, активность, стерильность и отправляли полученное лекарство в больницы. Клинические эксперименты, которыми руководил профессор И.Г. Руфанов, проводили сразу в шести московских клиниках. Но основным испытательным «полигоном» стала Яузская больница, где размещался эвакогоспиталь с самыми тяжелыми ранеными. Врачи разных специальностей – хирурги, терапевты, дерматологи – были



в восторге от препарата. Это было похоже на фантастику: больные, еще вчера не надеявшиеся выжить, после нескольких уколов уверенно шли на поправку. А если антибиотик успевали ввести через час-два после ранения, то рана не воспалялась.

Когда в начале 1944 года английский профессор Г. Флори с группой зарубежных ученых привез созданный им препарат в СССР, он был потрясен успехами русского микробиолога. В восхищении он назвал Зинаиду Виссарионовну «Госпожа Пенициллин». Отечественный препарат оказался активнее англо-американского: 28 единиц против 20 в 1 мл. Для проверки эффективности антибиотиков было решено провести клинические испытания в Яузской больнице. Результаты были ошеломляющими: при лечении больных с сепсисом крустозина потребовалось до 10 раз меньше, чем заморского лекарственного средства.

Отличные результаты продемонстрировал отечественный антибиотик на фронте уже осенью 1944 года. Бригада ученых и врачей, в числе которых была и З.В. Ермольева, под руководством главного хирурга Советской армии Николая Ниловича Бурденко устроила препарату проверку в боевых условиях. Пенициллин успешно прошел боевое крещение, эффективно предотвращая инфекционные осложнения при ранениях.

Несмотря на это, чиновники от медицины пытались организовать закупку заграничного лекарства. Зинаиде Виссарионовне удалось доказать, что дешевле (а денег катастрофически не хватало: война!) производить крустозин на месте. К концу года в Москве был открыт цех по производству пенициллина.

За первым антибиотиком последовало создание новых препаратов этого ряда: стрептомицина, левомицетина, бициллина, тетрациклина, экмолина, экмоновоциллина. Были изготовлены комбинированные препараты: дипасфен, эрициклин и другие. З.В. Ермольева стала основателем отечественной науки об антибиотиках и сыграла большую роль в создании новой отрасли промышленности – биотехнологии антибиотиков.

До последнего дня своей жизни З.В. Ермольева трудилась на благо людей. Она умерла 2 декабря 1974 года, проведя в этот день научную конференцию. Своим неустанным трудом и научным поиском в самое трудное для нашей страны время З.В. Ермольева спасла многие и многие жизни. Зинаида Виссарионовна останется в памяти потомков врачом-новатором, смелым ученым, сумевшим победить холеру, и создателем отечественных антибиотиков и других препаратов.

ИЗ ЛИЧНОГО АРХИВА

Писатель В.А. Каверин говорил, что З.В. Ермольева «необычайно щедрый человек и в науке, и в жизни». Зинаида Виссарионовна была поразительно работоспособной, целеустремленной, отчаянно смелой и очень чуткой. Ее коллеги вспоминали, что она могла «не замечать» сотрудника, но, если вдруг ему нужна была помощь, З.В. Ермольева всегда оказывалась рядом.

Несмотря на огромный риск, она приложила все усилия, чтобы освободить арестованного НКВД гениального ученого Льва Александровича Зильбера, своего первого мужа. Зинаида Виссарионовна очень тяжело переживала развод, долго болела.

Но когда Л.А. Зильбера арестовали в 1930 году, она тут же пришла на помощь. Благодаря неустанным хлопотам З.В. Ермольевой его освободили через четыре месяца.

Но в «награду» за блестящую работу в дальневосточных экспедициях Л.А. Зильбер был арестован вторично. Шел 1937 год... Уже начали давать сроки и высылать жен и детей арестованных, рухнула вера в то, что, если ты не виновен, тебя отпустят. Тем не менее З.В. Ермольева делала все возможное и невозможное, чтобы спасти ученого, и ей это удалось.

В этом же году вновь арестовали Л.А. Зильбера, на этот раз – с расстрельными обвинениями, по 4 пунктам 58-й статьи. «Тройкам»

НКВД уже не требовалось признания – они просто выносили приговор, часто в одно слово. Но Лев Александрович не подписал ни одного показания. В борьбе за освобождение Л.А. Зильбера Зинаида Виссарионовна использовала любую возможность. Лично поехать на испытания крустозина на фронте З.В. Ермольеву побудил прозрачный шанс получить поддержку главного хирурга, академика Н.Н. Бурденко, мнением которого НКВД не мог пренебречь. И действительно, коллективное письмо на имя Сталина, подписанное академиками Н.Н. Бурденко, Л.А. Орбели (вице-президент АН СССР), В.А. Энгельгардтом, В.А. Каверинным и другими, повлияло на решение НКВД, и Льва Александровича освободили.



Н.В. Рымаренко, Е.А. Крюгер
Корь: особенности иммунного ответа и возможности
терапии на современном этапе

ПЕДИАТРИЯ. – 2018. – Т. 97. – №3. – С. 69–74.

Корь – острая высококонтагиозная вирусная болезнь, которая протекает с развитием экзантемы, катарального и интоксикационного синдромов. Несмотря на вакцинацию, уровень смертности от этого заболевания остается высоким. Только по данным за 2016 год, от кори скончались свыше 89 тыс. человек в мире, большая часть из них – дети в возрасте до 5 лет. Высокий уровень смертности обусловлен, в частности, развитием осложнений, в том числе пневмонии, вызванной как вирусом основного заболевания, так и вторичной бактериальной флорой. Также опасность представляет коревой энцефалит. Он развивается в остром периоде болезни только в 0,1% случаев, но уровень смертности достигает 10–30%.

Вирус кори обладает патогенетическими механизмами ускользания от контроля иммунной системы, ограничивает врожденный иммунный ответ, блокируя синтез и сигнализацию интерферонов (ИФН) I типа в инфицированных клетках. Заболевание вызывает состояние иммунного подавления (временной иммуносупрессии, иммунодефицита, анергии), которое сохраняется 4–6 месяцев после окончания острого периода. Именно на период

анергии приходится большинство смертей, связанных с корью, в результате присоединения вторичных вирусных, бактериальных либо паразитарных инфекций.

В этой связи доказана целесообразность использования препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии кори и послекорьевого энцефалита, а также для предупреждения и лечения инфекционных заболеваний у детей в период после перенесенной кори, особенно для детей в возрасте до 5 лет. Препарат выпускается в форме суппозиториев, а также в форме мази и геля, что позволяет проводить эффективное лечение инфекционной патологии в педиатрической и акушерской практике. В настоящее время ИФН альфа включен в стандарт терапии больных корью детей, а оригинальный препарат ВИФЕРОН® с высокой клинической эффективностью применяется детскими инфекционистами в катаральном периоде кори и периоде высыпания. Одной из важных отличительных характеристик препарата ВИФЕРОН® является присутствие в его составе высокоактивных антиоксидантов – аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетата, которые потенцируют противовирусную активность ИФН.

**И.В. Фридман, С.М. Харит, Т.В. Черняева, Е.П. Начарова,
О.В. Голева**

Применение рекомбинантного интерферона альфа-2 при вакцинации дивакциной против кори и эпидемического паротита часто болеющих детей

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА. – 2013. – №4. – С. 13–16.

В настоящее время считается, что не только врожденные, но и приобретенные дефекты иммунной системы, развивающиеся у детей с хроническими заболеваниями и часто болеющих детей, приводят к недостаточному специфическому иммунному ответу при вакцинации. Кроме того, после прививок у этих категорий пациентов нередко развиваются острые заболевания, для профилактики которых назначаются иммуностропные препараты. Цель исследования – оценить эффективность применения рекомбинантного интерферона альфа-2 для профилактики осложненного течения поствакцинального периода и стимуляции синтеза специфических противокоревых и противопаротитных антител при вакцинации часто болеющих

детей. Наблюдалось 37 пациентов, 18 из которых назначался иммуностропный препарат. Было установлено, что применение рекомбинантного интерферона альфа-2 безопасно, сокращает частоту осложнений вакцинального периода, способствует более интенсивному антителообразованию, что может быть использовано не только при плановой вакцинации дивакциной, но и при экстренной иммунизации моновакцинами в очаге инфекции. Дети, привитые на фоне применения иммуностропного препарата, в 88,9% случаев имели гладкое течение поствакцинального периода. Таким образом, терапия рекомбинантным интерфероном альфа-2 показана при вакцинации часто болеющих детей против кори и эпидемического паротита.

С.С. Кочкина, Е.П. Ситникова

Способ лечения генерализованной цитомегаловирусной инфекции у детей грудного возраста

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ. – 2018. – Т. 17. – №1. – С. 41–45.

Интерес к изучению цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) не ослабевает последние десятилетия. Это связано с ее широким распространением и поражением иммуносупрессивных групп населения, в том числе беременных женщин, новорожденных и грудных детей. В настоящее время доказано нейротропное, эпителиотропное, гепатотропное и кардиотропное действие цитомегаловируса, что объясняет генерализованный характер заболевания и полиморфизм клинической картины у новорожденных и грудных детей. Существующие методы лечения не позволяют полностью избавиться от вируса, поэтому цель терапии – устранение симптомов острой формы и удержание вируса в неактивном состоянии.

Было пролечено 52 ребенка первых месяцев жизни с генерализованной ЦМВИ. В группе детей, получивших ганцикловир в течение 14–21 дня, затем – ВИФЕРОН® 3–6 месяцев, происходила элиминация вируса из крови и ликвора. Рецидива ЦМВИ не отмечалось. Таким образом, доказано, что использование комбинированной противовирусной терапии ганцикловиром и препаратом ВИФЕРОН® (патент на изобретение №2602953 от 27.10.2016) способствует элиминации вируса из крови и ликвора, переводу и удержанию его в неактивном состоянии у детей грудного возраста, что предотвращает развитие осложнений. Изученный способ лечения ЦМВИ успешно применяется в стационарах и поликлиниках Ярославля и Ярославской области.



Правда или нет?

НА ТЕРРИТОРИИ СКВЕРА ДЕВИЧЬЕГО ПОЛЯ В МОСКВЕ УСТАНОВЛЕН ПАМЯТНИК ВРАЧУ С НАДПИСЬЮ «ДРУГУ ДЕТЕЙ». ДОКТОР, БЕРЕЖНО ПОДДЕРЖИВАЮЩИЙ РЕБЕНКА, НИЛ ФЕДОРОВИЧ ФИЛАТОВ – ОСНОВАТЕЛЬ РУССКОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ. МЫ РЕШИЛИ ЗАДАТЬ ВАМ, НАШИ ЧИТАТЕЛИ, СЕМЬ ВОПРОСОВ О ЕГО ЖИЗНИ, НА КОТОРЫЕ НУЖНО ОТВЕТИТЬ «ДА» ИЛИ «НЕТ». В КОНЦЕ ВАС ЖДУТ ОТВЕТЫ С ПОЯСНЕНИЯМИ.



1. У Нила Федоровича было шестеро братьев, четверо из которых также посвятили себя медицине.

ДА НЕТ

3. Н.Ф. Филатов победил дифтерию – заболевание, которое в его время считалось смертельным и не поддающимся лечению.

ДА НЕТ

6. Нил Федорович был блестящим шахматистом и даже однажды обыграл Александра Алехина – чемпиона мира по шахматам.

ДА НЕТ

2. Н.Ф. Филатов после окончания Пензенского дворянского института уехал из России получать высшее образование в Вену.

ДА НЕТ

4. Долгое время корь называлась болезнью Филатова.

ДА НЕТ

7. Нил Федорович был рьяным сторонником здорового образа жизни и считал, что крайне важно соблюдать режим отдыха, поэтому никогда не работал по воскресеньям.

ДА НЕТ

5. Н.Ф. Филатов считал, что с первых минут приема важно привлечь внимание ребенка и постараться сразу наладить с ним контакт.

ДА НЕТ

ОТВЕТЫ

1. Нет. Как и большинство видных деятелей науки, Нил Федорович работал практически круглосуточно. Семья в нем не делала, более того, так как он первым ввел обучение педиатрии как самостоятельной медицинской дисциплины, Н.Ф. Филатов даже перенес свои лекции на воскресенье, чтобы их могли посмотреть все желающие. Возможно, именно такая напряженная работа позволила ему заработать, от которого он не отказывался в возрасте 55 лет.

2. Нет. Нил Федорович действительно почти год провёл в Вене, но отправился туда «впитывать» практический опыт зарубежных коллег уже после окончания медицинского факультета Московского университета.

3. Да. Нил Федорович практически первым в мире начал использовать при терпильную сыворотку в клинических случаях, что с ее помощью удалось вылечить несколько больных. Над дифтерией стала своеобразным памятником двум сыновьям профессора, которые умерли от этой болезни.

4. Нет. Болезнь Филатова называли первыми обратили внимание на лихорадочный моноуклюоз. Профессор Филатов называл ее «дифтерией Филатова».

5. Нет. В практических инструкциях для врачей-педиатров Филатов писал: «Прислушайся к ребенку... ребенка, врач должен прежде всего подумать о том, чтобы сразу не напугать своего пациента... Всегда лучше, войдя в комнату больного, до поры до времени не обрешивать на него никакого внимания, и, занявшись пока амбулаторно, дать ему возможность присмотреться к новому человеку...»

6. Нет. Хотя Н.Ф. Филатов и увлекался шахматами, но обыграл Алехина ему

1. Да. Удивительно, но родители Нила Федоровича Федор Михайлович Филатов и Анна Абрамовна (рожденная Шахова), выросли в семье сыновей, пятеро из которых стали врачами: Абрам (акusher-гинеколог), Нил (педиатр), Петр (хирург и окулист), Федор (земский врач) и Николай (врач).

2. Нет. Нил Федорович действительно почти год провёл в Вене, но отправился туда «впитывать» практический опыт зарубежных коллег уже после окончания медицинского факультета Московского университета.

3. Да. Нил Федорович практически первым в мире начал использовать при терпильную сыворотку в клинических случаях, что с ее помощью удалось вылечить несколько больных. Над дифтерией стала своеобразным памятником двум сыновьям профессора, которые умерли от этой болезни.

4. Нет. Болезнь Филатова называли первыми обратили внимание на лихорадочный моноуклюоз. Профессор Филатов называл ее «дифтерией Филатова».

5. Нет. В практических инструкциях для врачей-педиатров Филатов писал: «Прислушайся к ребенку... ребенка, врач должен прежде всего подумать о том, чтобы сразу не напугать своего пациента... Всегда лучше, войдя в комнату больного, до поры до времени не обрешивать на него никакого внимания, и, занявшись пока амбулаторно, дать ему возможность присмотреться к новому человеку...»

6. Нет. Хотя Н.Ф. Филатов и увлекался шахматами, но обыграл Алехина ему