

# Сравнительная оценка эффективности противовирусных препаратов в комплексной терапии детей с герпесвирусной инфекцией

**Т.Г. Подгорная<sup>1</sup>**, к.мед.н., врач-педиатр,  
**Н.Б. Кирпичева<sup>1</sup>**, врач-невролог,  
**А.Г. Шаповалов<sup>1</sup>**, врач-кардиолог,  
**А.В. Звездина<sup>1</sup>**, врач-лаборант-иммунолог,  
**В.С. Бирюков<sup>2</sup>**, к.мед.н., доцент кафедры социальной медицины,  
медицинского права и менеджмента,

<sup>1</sup> Одесская городская детская больница имени академика Б.Я. Резника,  
<sup>2</sup> Одесский национальный медицинский университет.

Применение терапии препаратами, индуцирующими интерферон (ИФН), у 140 детей в возрасте от 2 до 14 лет с герпесвирусной инфекцией в острой фазе и в течение следующего месяца улучшает клиническую эффективность и иммунологические показатели. Наиболее выражено на ИФН-статус влияют эргоферон и изопринозин. Более выраженный эффект на репликацию герпесвирусов и уровень IgA выявляется у изопринозина и циклоферона.

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, дети, противовирусные препараты.

**Р**азличные исследования свидетельствуют о том, что от 65 до 70% всей патологии детского возраста приходится на инфекции верхних дыхательных путей [7, 8]. Общие респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) характеризуются полиэтиологичностью и продолжают занимать лидирующую позицию в структуре инфекционной заболеваемости вне зависимости от возраста. Среди возбудителей вирусных инфекций особое место занимают герпесвирусы, что связано с их широкой распространенностью, многообразием клинической манифестации, высокой частотой хронизации. Нередко герпесвирусные инфекции (ГВИ) протекают латентно, выступая в качестве оппортунистов, приводящих к более тяжелому течению основного заболевания и развитию осложнений [1, 2]. У этой категории больных ОРВИ повторяются от 7 до 10 раз в год, чаще выявляются хронические заболевания ЛОР-органов и дыхательной системы, преморбидный фон имеет общность клинической характеристики: длительный субфебрилитет, лимфоаденопатия, отсутствие должного эффекта от стандартной терапии. Несмотря на разнообразие лекарственных препаратов, используемых для

лечения ГВИ, высокоэффективных средств, обеспечивающих полное выздоровление, не существует ввиду выраженной мимикрии ГВИ с последующим формированием резистентности.

**При большинстве вирусных инфекций отмечается снижение иммунитета, обусловленное иммуносупрессией с ключевым эффектом в виде угнетения системы синтеза интерферонов (ИФН). В контексте данной концепции активация естественного иммунитета с помощью систематической комплексной иммунореабилитации представляется достаточно перспективной.**

С целью снижения частоты тяжелых и осложненных форм ГВИ в схемы лечения включаются противовирусные иммунорегулирующие препараты: от аналогов нуклеозидов, специфических иммуноглобулинов, экзогенных интерферонов

до индукторов интерферогенеза (ИИ) [3, 5, 6] (с доказанным преимуществом последних). Синтез ИФН с помощью ИИ сбалансирован и контролируется такими защитными механизмами, как отсутствие антигенности собственных ИФН и способность включения синтезированного ИФН в определенные популяции клеток и тканей [4]. Экзогенный же ИФН является поликлональным стимулятором активности иммуноцитов с потенциально малопредсказуемыми отдаленными эффектами. В контексте данной доктрины нами была предпринята попытка использования нескольких ИИ с подтвержденной эффективностью у детей с ГВИ. Цель исследования: выявить наиболее действенные для организма ребенка препараты циклоферона, эргоферона, изопринозина и тилорона в соответствии с общепринятыми схемами дозирования.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу (ОГ) составили 140 детей в возрасте от 2 до 14 лет с ГВИ; контрольную группу (КГ) – 40 детей аналогичного возраста с частотой ОРВИ до 2-3 раз в год.

Основным клиническим диагнозом были ОРВИ герпесвирусной этиологии. Дети ОГ распределялись в зависимости от возраста и используемого ИИ на 4 подгруппы:

- 1-я подгруппа – 40 детей старше 1 года, получавших изопринозин (инозина пранобекс) 5 дней (из расчета 100 мг/кг), затем 3 раза в неделю из расчета 50 мг/кг в течение 1 мес.
- 2-я подгруппа – 37 детей старше 1 года – терапия эргофероном (антитела к ИФН-γ, гистамину и CD4) курсом 5 дней по 1 табл. 3 раза в день, затем по 1–2 табл. на протяжении 1 мес.
- 3-я подгруппа – 33 ребенка старше 4 лет лечились циклофероном в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14-й дни, затем по 1 табл. в 5 дней в течение 1 мес.
- 4-я подгруппа – 30 детей старше 7 лет, лечившиеся тилороном в течение 4 дней (1, 2, 4, 6-й дни), затем по 1 табл. в неделю в течение 1 мес.

Поддерживающая терапия на протяжении 1 мес. проводилась всем детям ОГ по окончании лечения в остром периоде. Помимо указанных препаратов, в острый период заболевания пациенты получали патогенетическую и симптоматическую терапию (антипиретики, деконгестанты, небулайзерную терапию с противовоспалительными, репаративными препаратами, экспекторантами).

Клиническую эффективность указанных ИИ оценивали по их влиянию на тяжесть течения заболевания, его продолжительность и наличие осложнений с момента обращения, через несколько дней после окончания лечения в остром периоде и по завершении поддерживающей терапии.

**Таблица 1. Показатели гуморального иммунитета у детей основной и контрольной групп до начала курсовой терапии**

Параметры		Абс. к-во детей (%)	Содержание ИФН в сыворотке крови (Ед/мл)	Референсные значения содержания ИФН (Ед/мл)	Значение p*
<b>Основная группа (n = 140)</b>					
Ig A	Норма	48 (34,28%)	0,84–2,30	0,80–2,00	< 0,01
	Понижение	90 (64,28%)	0,10–0,77		
	Повышение	2 (1,43%)	2,84–3,20		
Ig M	Норма	131 (93,57%)	0,69–1,21	0,60–1,34	< 0,05
	Понижение	1 (0,71%)	0,59		
	Повышение	8 (5,68%)	1,37–3,45		
Ig G	Норма	135 (96,43%)	8,00–11,80	8,00–12,00	< 0,05
	Понижение	3 (2,43%)	6,20–7,52		
	Повышение	2 (1,42%)	12,6–15,80		
<b>Контрольная группа (n = 40)</b>					
Ig A	Норма	38 (95,00%)	0,81–1,94	0,80–2,00	< 0,05
	Понижение	1 (2,50%)	0,69		
	Повышение	1 (2,50%)	2,3		
Ig M	Норма	37 (92,50%)	0,62–1,29	0,60–1,34	< 0,05
	Понижение	0	0		
	Повышение	3 (7,50%)	2,30–2,50		
Ig G	Норма	39 (97,50%)	8,13–11,70	8,00–12,00	< 0,05
	Понижение	0	0		
	Повышение	1 (2,50%)	13,2		

\* Достоверность различий между полученными показателями и референсными значениями.

**Таблиця 2. Показатели содержания ИФН-α и ИФН-γ в сыворотке крови у детей основной и контрольной групп**

Параметры		Основная группа (n = 140)		Контрольная группа (n = 40)		Референсные значения содержания ИФН (Ед/мл)	Значение p
		Абс. к-во детей (%)	ИФН (Ед/мл)	Абс. к-во детей (%)	ИФН (Ед/мл)		
ИФН-α	Норма	28 (19,99%)	320 ± 31,42	32 (80,0%)	480 ± 41,62	320–640	p <sup>1</sup> < 0,05 p <sup>2</sup> < 0,01 p <sup>3</sup> > 0,05
	Понижение	112 (79,99%)	160 ± 22,32	8 (20,0%)	320 ± 37,50		p <sup>1</sup> < 0,01 p <sup>2</sup> < 0,01 p <sup>3</sup> < 0,05
ИФН-γ	Норма	63 (44,99%)	32 ± 4,91	10 (25,0%)	32 ± 6,82	64–128	p <sup>1</sup> > 0,05 p <sup>2</sup> < 0,05 p <sup>3</sup> < 0,05
	Понижение	77 (54,99%)	24 ± 3,38	30 (75,0%)	32 ± 2,21		p <sup>1</sup> > 0,05 p <sup>2</sup> < 0,01 p <sup>3</sup> < 0,05

Примечания: p<sup>1</sup> – достоверность различий между основной и контрольной группами; p<sup>2</sup> – достоверность различий между основной группой и референсными значениями; p<sup>3</sup> – достоверность различий между контрольной группой и референсными значениями.

Учитывались маркеры интоксикации (в первую очередь – повышение температуры тела), катаральные симптомы и наличие осложнений (гнойный синусит, ангина, гнойный средний отит, бронхит, пневмония).

Иммунологически оценивали показатели гуморального и клеточного иммунитета, ИФН-статус. Субпопуляции Т- и В-лимфоцитов определяли с помощью реакции розеткообразования с эритроцитами, на которых адсорбированы моноклональные антитела к рецепторам CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 (А. Вjym). Уровень иммуноглобулинов (Ig) А, М, G в сыворотке крови детектировали с помощью моноспецифической сыворотки к отдельным классам иммуноглобулинов методом R. Manchini. Для оценки ИФН-статуса методом иммуноферментного анализа проводилось количественное определение циркулирующих ИФН-α и ИФН-γ в сыворотке крови (с помощью расчетов ЗАО «Вектор-Бест»). Результаты оценивались по системе недостаточности ИФН-α и ИФН-γ. Количественное определение ДНК герпесвирусов (HSV 1,2, EBV, CMV, HHV 6) в крови и слюне проводилось посредством методики полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета SPSS19.0 для среды Windows. Различия считали достоверными при p < 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У детей из 1-й и 2-й подгрупп температура и интоксикация редуцировались через 24–48 часов и, соответственно, нормализовались к 3-му дню от начала проводимой терапии. В 3-й и 4-й подгруппах интоксикация и температурная реакция сохранялись до 48–72 часов и нормали-

зовались на 3-и (циклоферон) и 4-е сутки (тилорон). Таким образом, интоксикационный синдром в 1-й и 2-й подгруппах купировался на 12–24 часа быстрее, чем в подгруппах 3 и 4. Катаральный синдром регрессировал медленно в обеих группах, однако в ОГ это происходило значительно дольше. Бактериальные осложнения отмечались значительно чаще у детей ОГ, тогда как у детей КГ течение осложнений отличалось легким характером и непродолжительностью. В результате было отмечено, что все вышеупомянутые препараты обладают сопоставимой клинической эффективностью в терапии ОРВИ (справедливо относительно интоксикационного синдрома, выраженности осложнений и частоты обострений).

Результаты оценки иммунного статуса представлены в таблицах 1 и 2.

При верификации ГВИ у 140 детей ОГ доминировала стадия репликации, реже наблюдалась стадия интеграции герпесвирусов (15% детей), тогда как у детей КГ только в 20% случаев обнаруживалась исключительно стадия интеграции. Согласно нашим данным, до начала лечения у 65% детей ОГ отмечалось достоверное уменьшение уровней IgA, тогда как сочетанные изменения Т- и В-клеточного иммунитета выявляли только у 10% детей. Репрезентативное снижение содержания ИФН-α на фоне относительно нормальных значений для ИФН-γ найдено у 80% детей ОГ (у 55% оно коррелировало с дефицитом IgA). Показатели детей КГ отличались невыраженным снижением содержания ИФН-α и ИФН-γ на фоне относительно неизменных показателей Т- и В-иммунитета.

В ОГ повторно в течение месяца заболели ОРВИ в легкой форме 9 детей (6,4%). Осложнения со стороны ЛОР-органов и органов дыхания отмечались у 28,5% лиц из ОГ и у 5% из КГ, причем они

быстро купировались указанной выше терапией. Количество и выраженность осложненный варьировали в зависимости от лечения ИИ: у детей из 1-й подгруппы (изопринозин) – у 12,5%; из 2-й подгруппы (эргоферон) – у 18,9%; из 3-й подгруппы (циклоферон) – у 27,5%; из 4-й подгруппы (тилорон) – у 42,4% детей.

Что касается иммунологических показателей – через 6–10 дней от начала лечения в остром периоде ИФН-статус не нормализовался ни в одной из групп обследованных детей. Концентрация IgA обнаружила некоторую тенденцию к росту, тем не менее, оставаясь сниженной у большинства детей ОГ и КГ.

Через 1 месяц (после окончания поддерживающего курса) повторно в легкой форме заболели 3% детей из ОГ и ни одного из КГ.

К сожалению, оценить объективность нашего исследования через 1 месяц не представилось возможным. Повторно осмотрены практически все дети, но обследованы только 35% детей ОГ, из которых у 81% уменьшилась степень недостаточности ИФН- $\alpha$ , у 65,5% повысился уровень IgA и у 72% уменьшилась степень репликации герпесвирусов.

**На основании полученных данных можно предположить, что использование ИИ в острый период ГВИ и в течение последующего месяца повышает клиническую эффективность терапии, улучшая общее состояние детей и способствуя редукции частоты обострений и осложнений ОРВИ.**

Дефект продукции ИФН у детей с ГВИ отличается транзиторностью, демонстрируя позитивную

#### **Порівняльна оцінка ефективності протівірусних препаратів у комплексній терапії дітей із герпесвірусною інфекцією**

Т.Г. Подгорна, Н.Б. Кірпічова, О.Г. Шаповалов, А.В. Звездіна, В.С. Бірюков

Застосування терапії препаратами, що індукують ІФН, у 140 дітей віком від 2 до 14 років із герпесвірусною інфекцією в гострій фазі та протягом наступного місяця поліпшує клінічну ефективність та імунологічні показники. Найбільш виражений вплив на ІФН-статус мають ергоферон і ізопринозин. Більш виражений ефект на реплікацію герпесвірусів і рівень ІgA визначається у ізопринозину і циклоферону.

**Ключові слова:** герпесвірусна інфекція, діти, антивірусні препарати.

динамику на фоне проведенного пролонгированного курса ИИ.

Отклонения в звене гуморального иммунитета, а также значительные изменения в системе ИФН можно интерпретировать в пользу как незрелого типа иммунного реагирования на рекуррентные ОРВИ, так и напряженности и недостаточности резервных возможностей организма ребенка. И в первом, и во втором случаях для профилактики реактивации хронической ГВИ у детей имеет смысл применять схемы превентивного лечения.

Исходя из данных нашего исследования, препаратами выбора для лечения ГВИ у детей с частыми рекуррентными инфекциями являются преимущественно изопринозин, эргоферон, циклоферон, тилорон, применение которых позволит сократить сроки заболеваний, уменьшить количество рецидивов и осложнений, избежать полипрагмазии.

#### **Список литературы**

1. Бабаченко И.В., Левина А.С., Седенко О.В. и др. Возрастные особенности и оптимальная диагностика хронических герпесвирусных инфекций у ЧБД // Детские инфекции. – 2010. – № 3. – С. 7–10.
2. Боковой Г.А., Егоров А.И. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей. – М., 2014. – С. 256.
3. Дмитриева А.Н. Релиз-активные лекарственные препараты – новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы) // Практическая медицина. – 2014. – № 7 (83). – С. 14–20.
4. Ершов В.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 356 с.
5. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферона в профилактике и терапии // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 78–84.
6. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующая инфекция у часто болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии // Детские инфекции. – 2014. – № 4. – С. 41–45.
7. Савенкова М.С., Абдулаев А.К., Афанасьева А.А., Минасян В.С., Чуркина С.И. Часто болеющие дети: этиология и лечение 20 лет спустя // Детские инфекции. – 2009. – № 4. – С. 27–32.
8. Самсыгина А.Г. О рецидивирующей инфекционной заболеваемости у детей // Педиатрия. – 2012. – № 2. – С. 6–8.

#### **Comparative evaluation of the effectiveness of antiviral drugs in the complex therapy of children with herpesvirus infection**

T.G. Podgornaya, N.B. Kirpichova, A.G. Shapovalov, A.V. Zvezdina, V.S. Biryukov

IFN-inducing drugs therapy of 140 children aged 2 to 14 years with HSV infection during the acute phase and the following month improves clinical efficacy and immunological parameters. The most pronounced effect on IFN-status is provided by ergoferon and isoprinosin. A more pronounced effect on the replication of herpesviruses and the level of IgA is determined in isoprinosin and cycloferon.

**Key words:** herpesvirus infection, children, antiviral drugs.