

Синдром «часто болеющий ребёнок»

М. Г. РОМАНЦОВ¹, И. Ю. МЕЛЬНИКОВА, И. В. САРВИЛИНА²

¹ Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону

Frequently Ill Child Syndrome

M. G. ROMANTSOV, I. YU. MELNIKOVA, I. V. SARVILINA

I. I. Mechnikov North-Western Medical University, St. Petersburg

South Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don

Проведена оценка эффективности применения циклоферона у часто болеющих детей (ЧБД) на основе динамики протеомного профиля плазмы крови. Под наблюдением находилась группа из 37 ЧБД в возрасте от 4 до 10 лет. Применялись рекомендованные схемы введения циклоферона. На основе компьютерного программного комплекса выполнялся анализ результатов исследования, который включал данные анамнеза у ЧБД, клинической симптоматики, оценки инфекционного индекса, данные электрофоретического и масс-спектрометрического методов исследования плазмы крови до приёма и на фоне приёма циклоферона. Показано, что чувствительными и специфичными параметрами для оценки эффективности разрабатываемых режимов лечения и профилактики респираторной заболеваемости у ЧБД являются показатели интенсивности белков Rho- и Ras-сигнальных путей в протеомном профиле крови. Показана эпидемиологическая эффективность циклоферона как средства неспецифической иммунопрофилактики у часто болеющих детей в период сезонного подъёма респираторной заболеваемости и гриппа.

Ключевые слова: часто болеющие дети, циклоферон, лечение, профилактика.

The efficacy of cycloferon use in the treatment of frequently ill children (FIC) was estimated by the dynamics of the blood plasma proteomic profile. A group of FIC at the age of 4 to 10 years were observed. Cycloferon was administered according to the standard schemes. The results were analysed by the computer programme complex, including the anamnesis, clinical symptoms, infection index, findings of the electrophoretic and mass-spectrometric analyses of the blood plasma before and after the drug use. The intensity indices of the Rho and Ras proteins, the signal pathways, in the blood proteomic profile proved to be sensitive and specific parameters for estimating the regimens of the therapy and prophylaxis of respiratory tract infection in FIC. The epidemiologic efficacy of cycloferon, as an agent of nonspecific immunoprophylaxis for FIC during seasonal prevalence of respiratory tract infection and influenza cases was shown.

Key words: frequently ill children, cycloferon, treatment, prophylaxis.

Введение

К группе часто болеющих детей (ЧБД), как справедливо считает J. Bartlett (2001), следует относить «пациентов с рекуррентным (повторным) ОРЗ, болеющих 8 и более раз в год. Отечественная педиатрия выделяет категорию «ЧБД», которая характеризуется частыми хроническими заболеваниями ЛОР-органов, бронхолёгочной системы, вегетососудистыми дистониями и заболеваниями ЖКТ [1, 2].

Сложность профилактики и лечения основной патологии у детей, часто болеющих повторными ОРЗ, определяется множеством причин, среди которых можно выделить:

1) наличие более 200 инфекционных агентов, вызывающих ОРЗ;

- 2) вирусно-бактериальные ассоциации;
- 3) онтогенетические особенности ребёнка;
- 4) дисбаланс в работе нейроиммуноэндокринных взаимодействий;
- 5) нарушения микробиоценоза носоглотки, дыхательных путей и ЖКТ;
- 6) нерациональное назначение антибиотиков и иммуностропных лекарственных средств [3–5].

К часто болеющим относят детей в соответствии с инфекционным индексом, определяемым как отношение суммы всех случаев ОРЗ (в течение года) к возрасту ребёнка. У ЧБД инфекционный индекс составляет от 1,1 до 3,5, а у редко болеющих детей он колеблется от 0,2 до 0,3. Если наблюдение за ребёнком продолжается меньше года, то рассчитывают индекс резистентности — это отношение числа перенесённых ребёнком острых заболеваний к числу месяцев наблюдения. В соответствии с этим часто болеющим можно счи-

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект д. 47. СЗМУ им. И. И. Мечникова

тать ребёнка, если его индекс резистентности составляет 0,33 и более [2].

В настоящее время выделяют 5 групп ЧБД, достоверно различающихся по многим параметрам.

1-я группа. В неё входят дети с преобладающими явлениями аллергии и аллергической патологией в анамнезе, как по материнской, так и по отцовской линии. У родственников часто выявляются заболевания органов пищеварения, патология носоглотки и органов дыхания. У матерей чаще выявляют гестозы первой и второй половины беременности и ОРЗ в периоде беременности. У детей 1-й группы при рождении выявляют паратрофический статус, свидетельствующий о склонности к аллергии. Повторные заболевания у детей связаны с переводом на искусственное вскармливание и началом посещения детских дошкольных учреждений.

2-я группа. В группу относят преимущественно детей с неврологической патологией. Дисбаланс центральных регуляторных механизмов создает условия для проявления разнообразных органотипических диатезов, на фоне которых развиваются вирусные и бактериальные инфекции, глистно-протозойные инвазии. Дети болеют с рождения, детские дошкольные учреждения, как правило, не посещают. Родители этих детей (особенно матери) чаще нездоровы. У матерей этих детей наблюдаются обострения хронических заболеваний, часто возникают ОРЗ и воспалительные заболевания гениталий, стрессы и депрессивный синдром. Беременность сопровождается угрозой прерывания и/или кровотечениями, определяется большое количество травмирующих факторов в родах (преждевременные и/или запоздалые роды, слабость родовой деятельности, стремительные роды, роды с кесаревым сечением, тазовое предлежание плода), что приводит к острой травме ЦНС новорожденного.

3-я группа. Ее составляют дети с вегетососудистыми дистониями, обусловленными наследственным характером. Все матери этих детей страдают различными формами вегетососудистой дистонии. ОРЗ проявляется длительным субфебрилитетом и периодами длительного (до нескольких месяцев) кашля. Часто встречаются заболевания ЖКТ.

4-я группа. В неё входят дети с преимущественным поражением лимфатической системы с рождения, что обуславливает возможность большой частоты различных болезней с выраженной клинической симптоматикой, гипертермией, сменяющейся субфебрилитетом. Аллергозы у этих детей проявляются дерматореспираторным синдромом. Подобная патология выявляется у отцов детей и родственников по отцовской линии. Беременность матерей этих детей сопровож-

дается угрозой прерывания с маточными кровотечениями во II триместре. Роды стремительные. Дети рождаются с признаками лимфатизма, болеют с рождения, частота повторных ОРЗ нарастает при встрече с антигенной нагрузкой.

5-я группа. Включает детей с преимущественным обменно-конституциональным нарушением. У детей наблюдаются заболевания инфекционной природы, чаще бактериальной, на фоне обменно-конституциональных нарушений с вовлечением в патологический процесс органов мочевого выделения. Заболевания непрерывно рецидивируют. ОРЗ затяжные, продолжительностью до 5 недель, отмечается гипертермия с субфебрилитетом. Дети начинают болеть при переводе их на искусственное вскармливание и при посещении детских дошкольных учреждений. Во всех семьях у родителей выявляются обменные заболевания и хроническая патология органов мочевого выделения. Беременность у матерей сопровождается гестозом первой половины и обострением хронического пиелонефрита. Роды патологические [1–2].

Выделяют также «условно» и «истинно» ЧБД. «Условно» ЧБД болеют не более 4–5 раз в год, их индекс резистентности составляет 0,33–0,49. У «истинно» ЧБД индекс резистентности выше 0,5. У таких детей отмечается: выраженная наследственная отягощённость; высокая частота острых заболеваний в течение года (от 6–7 раз, при индексе резистентности 0,5 и выше) с продолжительным и осложнённым течением; сопутствующие морфофункциональные отклонения в различных органах и системах; быстрое формирование хронических заболеваний и хронических очагов инфекции.

«Истинно» ЧБД представляют собой группу высокого риска по формированию хронических форм патологии. По клиническим особенностям выделяют 3 основных клинических типа «истинно» ЧБД.

Соматический тип. Формирование данного типа происходит на фоне перинатальной энцефалопатии, аллергического диатеза. Частота острых заболеваний высокая (до 8 раз и более в течение года, индекс резистентности 0,67 и выше). Заболевания сопровождаются выраженной интоксикацией, высокой температурой, фебрильными судорогами. В периоде реконвалесценции отмечается длительный затяжной кашель. Осложнения проявляются в виде простых, обструктивных бронхитов и пневмоний.

Оториноларингологический тип. Формирование данного типа происходит на фоне лимфатического диатеза. Часто отмечается длительный, затяжной, волнообразный характер заболевания (4–6 раз в год).

Смешанный тип. К этому клиническому типу относится наиболее тяжёлый контингент «истин-

но» ЧБД с полисистемными и полиорганными отклонениями в состоянии здоровья. Наиболее часто у детей этого клинического типа выявляются неврологические нарушения вследствие перенесённого перинатального поражения ЦНС (минимальная мозговая дисфункция, гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, синдром повышенной возбудимости). Часто выявляются отклонения функции сердечно-сосудистой системы (систолический шум, пролапсы митрального и трикуспидального клапанов и др.), нарушения функционирования ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, верхних отделов дыхательных путей. Обращает на себя внимание высокая частота поведенческих нарушений (повышенная тревожность, преобладание отрицательных эмоций, неадекватная внутренняя картина заболевания, нарушение сна, аппетита, двигательная расторможенность), а также нервно-психические нарушения преимущественно невротического уровня. Число отклонений возрастает на 3-м и 7-м году жизни, совпадая с возрастными кризисами.

Нервно-психическое развитие «истинно» ЧБД замедлено. Наблюдается задержка активной речи, сенсорики, конструирования как основы формирования логического и наглядно-образного мышления, нарушена моторика мелких мышц, что проявляется в трудностях с одеванием, застегиванием пуговиц, завязыванием шнурков.

Не вызывает сомнения, что патогенетической причиной частых и длительных заболеваний является изменение иммунологической реактивности организма ребенка. Изменения при этом неспецифичны, разнонаправлены и могут затрагивать все звенья иммунитета. Согласно наблюдениям Г. Ф. Железниковой, В. В. Ивановой и Н. Е. Монаховой сведения о цитокинах при ОРВИ носят фрагментарный характер, не позволяя оценить реально цитокиновый ответ при инфицировании респираторными вирусами [6, 7].

Ведущую роль в защите против респираторных вирусов играют IFN 1-го и 2-го типов. Этиологический фактор в виде конкретного вируса-возбудителя ОРВИ играет определенную роль в формировании иммунного ответа у детей, который реализуется в 4 вариантах, различающихся выраженностью, динамикой неспецифической иммуномодуляции, специфического антителообразования и уровнем продукции цитокинов. При этом различна и выраженность инфекционного стресса, если судить по интенсивности выброса в кровь стресс-ассоциированных гормонов (кортизол). Цитокины действуют местно, вызывая реакции воспаления, направленные на ограничение и элиминацию возбудителя инфекции, а «дистанционно» обуславливают развитие общеинфекци-

онного синдрома острой фазы в виде лихорадочной реакции и интоксикации [8, 9].

Описанные иммунологические особенности способствуют повышению восприимчивости к новой инфекции и снижают работоспособность ребёнка.

В основе снижения противоинфекционной резистентности детей лежат транзиторные и функциональные изменения не только иммунной системы, но и всего гомеостаза, что необходимо учитывать при составлении реабилитационных программ. Именно транзиторные (пограничные) состояния связаны с высоким риском формирования хронической патологии и требуют организации своевременных реабилитационных мероприятий с использованием новых медицинских технологий [1, 10, 11].

Так, иммунный дисбаланс, приводящий к развитию тяжёлых и осложнённых форм заболеваний, поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника. Супрессия синтеза sIgA и выраженные дисбиотические нарушения в кишечнике у ЧБД обуславливают длительную персистенцию условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к усилению клинических симптомов дисбиоза. Установлена тесная взаимосвязь иммунной перестройки у детей с дисбиозом кишечника и респираторной патологией, а при дисбиозе кишечника у детей чаще регистрируются повторные респираторные заболевания [12, 13].

В детском возрасте дисбактериозы формируются под действием вирусных инфекций (ОРЗ, гриппа), а самые тяжёлые формы нарушения микробиоценоза происходят под воздействием активной терапии антибиотиками и химиопрепаратами. Развитию кишечного дисбактериоза способствует и прямое токсическое действие антибиотиков на эпителий и ретикулоэндотелиальную строму слизистой оболочки кишечника [14].

В 88,1% случаев у ЧБД выявляются нарушения микрофлоры толстой кишки, а в 92% — функциональные нарушения ЖКТ и дисбиоз с изменениями в системе иммунитета (повышение уровня CD3+, CD8+, снижение IgA) [13, 15, 16].

Поражение дыхательных путей и кишечника у детей остается недостаточно изученным как с точки зрения этиологии, особенностей клинического течения, механизмов патогенеза, так и принципов лечения. Чаще всего ОРЗ с гастроинтестинальным синдромом регистрируется у детей 1-го года жизни (33,7%), реже у детей от 1 до 2 лет (30,4%), в возрасте 3—7 лет (27,2%), у школьников — в 21,2% случаев. Акушерская патология матери (нефропатия беременных) способствует формированию повышенной склонности детей к повторным ОРЗ, нарушениям иммуногенеза на

уровне клетки, формируя вторичное иммунодефицитное состояние [17].

Для ЧБД особое значение приобретает неспецифическая сопротивляемость организма, одним из наиболее рациональных способов повышения которой является неспецифическая же профилактика. Она включает целый комплекс мероприятий, требующих времени и внимания не только со стороны медицинских работников, но и родителей. Но именно такой метод является наиболее щадящим и безопасным для организма ребёнка и, в конечном счёте, наиболее эффективным. К основным составляющим неспецифической профилактики относятся: нормализация режима дня; закаливающие процедуры; полноценное, богатое белками и витаминами питание; применение витаминно-минеральных средств, адаптогенов, антиоксидантов и иммуномодуляторов [1, 2].

Респираторные инфекции, которые ребенок переносит в раннем возрасте, способствуют формированию иммунитета, однако при их частоте более 6 раз на протяжении года не происходит полное восстановление иммунной функции. Активное вмешательство в работу иммунной системы, исправление дефектов её функционирования входят в задачи иммунокоррекции. Препараты, действующие на процессы созревания и миграции фагоцитирующих клеток, на их функциональную активность влияют прежде всего на уровень неспецифической противoinфекционной защиты. Через влияние на мононуклеарные фагоциты могут быть опосредованы и другие иммуномодулирующие эффекты. Препараты, влияющие на процессы взаимодействия иммунокомпетентных клеток, оказывают разнообразное действие на клеточный и гуморальный иммунитет.

Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2 -иммунного ответа, основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов, а хроническая несбалансированность их активации приводит к развитию иммунной патологии. От баланса двух форм иммунного ответа — клеточного и гуморального решающим образом зависит эффективность элиминации возбудителя. Ведущую роль в защите против вирусов играют IFN 1-го и 2-го типа: IFN- α/β и IFN- γ [18, 19].

Обозначенные эффекты IFN позволяют рассматривать их в качестве важных компонентов иммунокорректирующей терапии при различных патологиях. Однако применение IFN в терапии, как и любого другого препарата, сопровождается не только побочными эффектами, но также развитием резистентности к применяемым дозам, что приводит к их последующему повышению, например из-за образования антиинтерфероновых аутоантител против экзогенного рекомбинантного IFN, особенно при длительно текущих

заболеваниях, требующих многократного введения IFN в высоких концентрациях. Другим немаловажным фактором при использовании рекомбинантных IFN является высокая стоимость препаратов, что делает их недоступными для широкого применения [6, 20].

Индукторы IFN представляют собой семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, которые стимулируют пролиферацию, дифференцировку клеток костного мозга, используя механизмы естественного (врождённого) и адаптивного иммунитета, а также способны самостоятельно «включать» систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов. Обладая универсально широким диапазоном фармакологической активности, с выраженным иммуномодулирующим эффектом, индукторы интерферона успешно используются для терапии широкого круга вирусных и бактериальных заболеваний [20].

Одним из наиболее эффективных и перспективных низкомолекулярных индукторов интерферона является **циклоферон** (меглумина акридон-ацетат, метилглукамина акридон-ацетат) [21—22].

Способностью индуцировать IFN под действием циклоферона обладают исключительно иммунокомпетентные клетки организма: моноциты, макрофаги, лимфоциты и купферовские клетки печени. Циклоферон индуцирует IFN в селезёнке, лёгких и скелетных мышцах. Препарат преодолевает гематоэнцефалический барьер, о чем свидетельствует обнаружение IFN в мозге, а умеренные титры IFN обнаруживаются и в кишечнике. Циклоферон начинает индуцировать IFN через 4—8 часов, пик достигается к 8 часу, постепенно снижаясь к 24 часам (от момента введения препарата) и полностью исчезает после 48 часов.

Противовирусное действие препарата связано с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса. Прямое действие циклоферона нарушает репликацию вируса, блокирует инкорпорацию вирусных ДНК или РНК в капсиды, увеличивая количество дефектных вирусных частиц, снижает вирус-индуцированный синтез белков в клетках. Препарат воздействует на иммунный статус организма, нормализуя выработку IFN как при иммунодефицитных, так и при аутоиммунных состояниях. Именно поэтому циклоферон включен в стандарт лечения состояний, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита. Его иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию IFN- γ , при повышении выработки которого циклоферон способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+, CD72+-(Т-лимфоцитов).

Курсовое применение циклоферона достаточно эффективно у больных при хронических и рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекциях, а также у больных с вторичным иммунодефицитным состоянием, ассоциированным с вирусами герпеса, цитомегаловируса, вирусами гепатита. Циклоферон корригирует синтез иммуноглобулинов, приводит к повышению биосинтеза высокоаффинных, т. е. функционально полноценных антител, способствующих более эффективной терапии. Препарат является индуктором цитокинов, активирует клеточный и гуморальный иммунный ответ (Th1/Th2). Усиливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, активирует фагоцитоз, повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками. Противовоспалительное действие циклоферона обусловлено дозозависимым ингибирующим влиянием на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1- β , IL-8 и TNF- α), а также индуцированием мононуклеарами продукции противовоспалительного цитокина (IL-10 и/или TGF- β). Кроме этого, циклоферон восстанавливает клеточную чувствительность к иммунокорректорам (интерферонам, индукторам интерферона и иммуномодуляторам) [4, 5, 8, 20, 22].

К настоящему времени имеется достаточно большой выбор иммуотропных препаратов [18, 19]. Часто болеющим детям рекомендуются бактериальные иммуномодуляторы: рибомунил, лизаты капсульных микроорганизмов (бронхомунал, ИРС-19, имудон и др.), включающие лизаты основных пневмотропных возбудителей и оказывающих вакцинирующее действие. Они стимулируют ответ Th-1 типа, повышают концентрацию интерферона- γ и ИЛ-2, способствуя выработке более стойкого иммунного ответа.

Интерферониндуцирующая активность некоторых бактериальных вакцин, в частности препарата последнего поколения — рибомунила, позволяет активно применять их в лечебных целях при гриппе. Препарат активирует неспецифическую защиту дыхательных путей — макрофагов, моноцитов, лейкоцитов и естественных клеток-киллеров, что сопровождается повышением продукции интерферона, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и некоторых других цитокинов. Усиливаются хемотаксические и адгезивные свойства макрофагов. Показано, что активация микробицидной активности макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов под действием рибомунила сопровождается индукцией освобождённых активных форм кислорода-натриевых ионов и «кислородным взрывом».

Применение рибомунила в острой стадии заболевания позволяет сократить длительность лихорадки и быстрее купировать интоксикацию. Препарат сочетается с любой противомикробной и симптоматической терапией. Для профилак-

тики осложнений гриппа показаны более длительные курсы приёма (3 недели).

Вакциноподобные препараты, направленные на создание специфического иммунитета против конкретного возбудителя, формируют селективный иммунный ответ против конкретного возбудителя. Бактериальные иммунопрепараты делятся на очищенные бактериальные лизаты, иммуностимулирующие мембранные фракции и бактериальные рибосомы в комбинации с мембранными фракциями. Бактериальные лизаты — бронхомунал, ИРС-19, имудон инициируют специфический иммунный ответ на бактериальные антигены, присутствующие в препарате.

При назначении того или иного иммуномодулятора необходимо руководствоваться правилами клинического применения препаратов данной группы: назначение иммуномодуляторов проводится одновременно с антибактериальными или противовирусными препаратами (с первых дней заболевания); по возбудителю наносится «двойной удар» (антибактериальное средство снижает активность микроорганизма, а иммуномодулятор повышает функциональную активность клеток иммунной системы), позволяя добиться клинического эффекта. Комплексная терапия рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов, сопровождающих аллергические заболевания, включает применение иммуномодуляторов для снижения частоты инфекционных осложнений; иммуномодуляторы в виде монотерапии назначаются при проведении иммунореабилитационных мероприятий часто и длительно болеющим лицам, а также перед началом осенне-зимнего сезона с целью профилактики обострений воспалительных заболеваний, особенно в экологически неблагоприятных регионах.

Отношение к использованию иммуномодуляторов колеблется от полного отрицания до злоупотребления включением иммуотропных препаратов в терапию разных заболеваний. Необоснованное назначение иммуномодулирующей терапии не только приводит к её дискредитации, но и может служить причиной тяжёлых осложнений, обусловленных развитием дисфункции иммунной системы, и ухудшения прогноза болезни в связи с отсутствием базисной, традиционной терапии основного заболевания. Не менее серьёзные последствия имеют недооценка роли иммуномодуляторов и отказ от их включения в комплексную терапию болезней, протекающих на фоне вторичного иммунодефицита. В этих случаях также создаются условия для развития осложнений, «хронизации» заболеваний и резкого снижения качества жизни пациентов. На современном этапе заболевания часто сочетаются (более трети всей патологии) с признаками иммуно-

го дисбаланса, требующими включения в комплексную терапию иммуномодуляторов. Врач должен подобрать иммуномодулятор в зависимости от особенностей клинического течения заболевания, его тяжести и стадии, клинических проявлений заболевания, возраста, сопутствующих заболеваний.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности применения циклоферона у ЧБД на основе динамики протеомного профиля плазмы крови. Для этого были сформулированы следующие задачи: проведение масс-спектрального анализа основных белков плазмы крови — биомаркёров прогрессирования иммунокомплексной патологии у ЧБД на фоне рекомендованного приёма циклоферона в таблетках, выявление новых чувствительных и специфичных параметров оценки эффективности и безопасности применения циклоферона в популяции ЧБД.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 37 ЧБД в возрасте от 4 до 10 лет, в том числе мальчиков (21) и девочек (16). Контрольную группу составили 12 здоровых детей в возрасте от 4 до 10 лет. Рандомизация осуществлялась с использованием метода «конвертов». Продолжительность наблюдения за эффективностью циклоферона составила 12 месяцев. Дети, включённые в исследование, относились к категории «истинно» ЧБД (табл. 1).

Препарат вводился по схеме, указанной в инструкции по медицинскому применению, из расчёта 10 мг/кг массы тела: детям до 7 лет — по 300 мг (2 таблетки) на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни и далее с интервалом в 72 ч еще 5 приёмов; детям старше 7 лет — по 600 мг на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни и далее через 72 ч по 300 мг еще 5 приёмов. Пациенты не принимали других лекарственных препаратов.

Анализ результатов исследования включал использование информационно-диагностического компьютерного программного комплекса «Файл пациента» [23]. Учитывался анамнез, анализировалась клиническая симптоматика, рассчитывался инфекционный индекс (отношение суммы всех случаев ОРЗ в течение года к возрасту ребёнка). Определялась принадлежность ребёнка к одной из 5 групп ЧБД и одному из 3 основных клинических типов «истинно» ЧБД, а также данные электрофоретического и масс-спектрометрического методов исследования плазмы крови до приёма и на фоне

Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика целевой популяции ЧБД

Показатель	Целевая популяция (выборка)
Пол (мальчики/девочки)	21/16
Возраст, годы	6,2±3,0
Инфекционный индекс	2,3±0,6
Группы ЧБД:	
1 группа	22
2 группа	—
3 группа	15
4 группа	—
5 группа	—
Клинические типы «истинно» ЧБД:	
• соматический тип	—
• оториноларингологический тип	10
• смешанный тип	27

приёма циклоферона для оценки его эффективности и безопасности с учётом сопутствующего лечения.

Выделение отдельных белков плазмы крови ЧБД производилось на основе префракционирования плазмы крови с использованием метода изоэлектрофокусировки с помощью MicroRotor for Liquid-Phase IEF Cell (BioRad, Франция) и последующего двумерного электрофореза в полиакриламидном геле (2DPAGE, BioRad, Франция). Относительную электрофоретическую подвижность (Rf) определяли как отношение подвижности вещества к подвижности зоны фокуса ($Rf = u1/uf$); для определения Mr белка его подвижность сравнивали с подвижностью белков с известной Mr.

Получение масс-спектрограмм пептидных фрагментов и белков выполняли на основе время-пролётной масс-спектрометрии с ионизацией лазерной десорбцией при содействии матрицы (MALDI-TOF-масс-спектрометрия).

Идентификацию и анализ аминокислотной последовательности пептидов и белков проводили с помощью Mascot Search в интегрированных базах данных NCBI, SwissProt, MSDB («масс-фингерпринт»). Интенсивность каждого пептидного фрагмента и белка оценивалась на основе программы «PDQuest» (Bio-Rad, США). Вероятность обнаружения всех белков составила $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Назначение циклоферона, в соответствии с рекомендованными режимами приёма, сопровождалось снижением частоты ОРЗ (с 4,9 до 1,2 раза), длительности обострения (с 7,2 до 4,3 дней), минимизацией проявлений аллергического компонента (с 62,1 до 13,5%) у ЧБД, отнесённых к 1-й группе. У ЧБД со смешанным клиническим типом выявлено снижение уровня тревожности, количества отрицательных эмоций, нарушений сна, аппетита, симптомов двигательной расторможенности.

Анализ результатов MALDI-TOF-масс-спектрометрического анализа (рис. 1) пептидов и белков плазмы крови в утреннее время суток у ЧБД выявил характерные различия в качественном составе и интенсивности белков-маркёров прогрессирования иммунокомплексной патологии до назначения и на фоне приёма циклоферона (табл. 2).

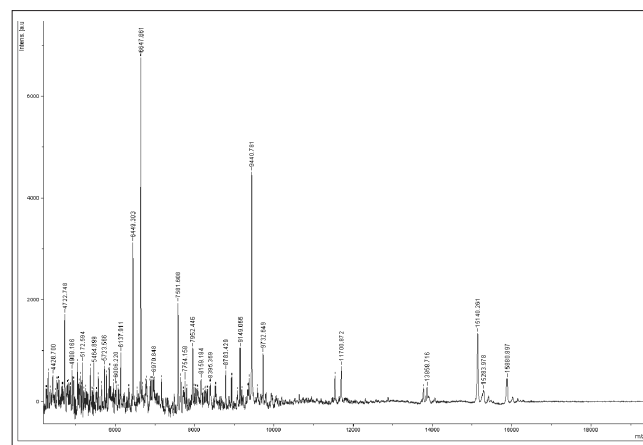


Рис. 1. Пример масс-спектрограммы пептидных фрагментов и белков плазмы крови ребёнка 6 лет исследуемой группы (диапазон Mr = 4–16 кДа),

Таблица 2. Протеомный профиль плазмы крови контрольной и исследуемой групп детей

Название белка/Мг (Da)	Контрольная группа (n=12)	ЧБД (n=37)	
		исходно $M \pm SEM$	через месяц
Белок Ras-системы, семейство малых ГТФаз / 28593	1,32±0,03	1,22±0,02 ^{1)***2)***}	1,27±0,01 ^{3)***4)***}
Белок, регулирующий Rho-ГТФ-азную систему / 132525	0,29±0,03	0,16±0,02 ^{1)***2)***}	0,21±0,03 ^{3)***4)***}
Aging-associated protein 2/41305	—	0,11±0,02	0,05±0,01 ^{3)***4)***}
Aging-associated protein 14b/28348	—	0,72±0,2	0,54±0,93 ^{3)***4)***}

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

1) — вероятность по t -критерию Стьюдента между группами пациентов контрольная/исследуемая до назначения лечения; 2) — вероятность по U -критерию Уитни между группами пациентов контрольная/исследуемая до назначения лечения; 3) — вероятность по t -критерию Стьюдента в группе пациентов исследуемая до назначения лечения/исследуемая через месяц лечения; 4) — вероятность по U -критерию Уитни в группе пациентов исследуемая до назначения лечения, исследуемая через месяц лечения.

Таблица 3. Профиль белковых маркёров микроорганизмов в плазме крови контрольной и исследуемой групп детей

Название белка/Мг (Da)	Контрольная группа (n=12)	ЧБД (n=37)	
		исходно $M \pm SEM$	через месяц
L-фукулозифосфат альдолаза — <i>Streptococcus pneumoniae</i> / 24351	—	1,25±0,02	0,14±0,04 ^{1)***2)***}
SpoB-связанный ГТФ-связывающий белок <i>Mycoplasma capricolum</i> / 48263	—	0,16±0,02	0,07±0,03 ^{1)***2)***}
Липопротеин D — <i>Mycoplasma pulmonis</i> / 37508	—	0,32±0,01	0,2±0,02 ^{1)***2)***}
UL130 — <i>Human herpesvirus 5</i> / 24765	—	0,23±0,03	—
ORF54 — <i>Human herpesvirus 8</i> / 33167	—	0,18±0,02	—
Белок B13N20.160 — <i>Neurospora crassa</i> / 14932	—	0,17±0,04	0,12±0,03 ¹⁾²⁾
Эндопептидаза — <i>Cryptococcus neoformans</i> / 44115	—	0,2±0,08	0,21±0,07 ¹⁾²⁾

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

1) — вероятность по t -критерию Стьюдента в группе пациентов исследуемая до назначения лечения/исследуемая через месяц лечения; 2) — вероятность по U -критерию Уитни в группе пациентов, исследуемая до назначения лечения/исследуемая через месяц лечения.

В условиях таксономического поиска в режиме поисковой системы Mascot Search в ряду вирусов, бактерий и грибов обнаружена динамика интенсивности структурных и функциональных белков микроорганизмов в плазме крови на фоне приёма циклоферона (табл. 3).

Обнаруженное увеличение активности ключевых компонентов Rho- и Ras-сигнального пути (белок Ras-системы, семейство малых ГТФаз, белок, регулирующий Rho-ГТФ-азную систему) в группе ЧБД на фоне назначения циклоферона указывает на эффективную работу интерферона- γ , активирующего Rho-ГТФ-азную и Ras-систему, контролируя противовирусное действие циклоферона. Одновременно снижается уровень индуцибельной синтазы оксида азота, активирующейся в респираторном эпителии в условиях наличия вирусно-бактериальных ассоциаций, при уменьшении высвобождения лизофосфотидиевой кислоты из эпителиальных клеток, тромбоцитов и фибробластов с последующим снижением повреждения клеток бронхоальвеолярного тракта.

Активность циклоферона, в отношении вирусно-бактериальных ассоциаций отразилась в отсутствии белков-маркёров вирусов (*Human herpesvirus 5*, *Human herpesvirus 8*), обнаруженных до приёма циклоферона, при достоверном уменьшении в течение месяца интенсивности белков-маркёров бактериальной (*Streptococcus pneumoni-*

ae, *Mycoplasma capricolum*, *Mycoplasma pulmonis*) и грибковой инфекции (*Neurospora crassa*, *Cryptococcus neoformans*), выявленных у ЧБД до назначения лекарственного препарата.

Уменьшение интенсивности белка 2, связанного со старением, и параллельное увеличение интенсивности белка 14b, связанного со старением, в плазме крови ЧБД на фоне приёма циклоферона отражает реставрацию активности пероксисомальных мембранных переносчиков на уровне клеток иммунной системы и трахеобронхиального дерева, где экспрессия этих белков наибольшая у здоровых лиц.

Установлена высокая эпидемиологическая эффективность циклоферона: индекс эффективности 2,9 при колебаниях от 2,4 до 3,4 при показателе защиты от 58,5 до 67,1%, снижение в 2,9 раза заболеваемости ОРВИ [24, 25]. У больных ОРВИ, осложнённой лакунарной ангиной, нормализация температуры (в первые 48 часов) отмечена у 88% больных против 24% пациентов, получавших антибиотики. Отмечали снижение (в 2,4—4,4 раза) заболеваемости ОРВИ (при использовании циклоферона) как у детей, так и у подростков. Наблюдалась смена структуры ОРВИ среди заболевших, увеличивались лёгкие, уменьшались тяжёлые и осложнённые (в 4,3 и более раза) формы заболеваний, подтвердив клиническую эффективность при ис-

пользовании экономического критерия «затраты-эффективность» [26, 27].

Отмечается уменьшение (в 1,4 раза) числа обострений бронхиальной астмы и частоты ОРВИ (в 2 раза) у детей, больных бронхиальной астмой. Содержание IFN- γ коррелирует со степенью тяжести аллергической патологии, отмечено повышение чувствительности клеток к кортикостероидам в его присутствии. Эффект от терапии циклофероном бронхиальной астмы составил 71% и сохранился в течение полугода после окончания терапии [11, 28].

В исследовании М. В. Гаращенко [29] общее число заболевших среди получавших циклоферон составило 6%, у всех наблюдалось лёгкое течение ОРЗ, число пропущенных дней по болезни в пересчёте на 1 ребенка составило 4,8 дня. Среди детей, не получавших средств неспецифической профилактики, уровень заболеваемости составил 58%, а уровень заболеваемости детей, получавших гриппол, составил 19%. Применяя циклоферон, для профилактики ОРВИ и гриппа, Е. И. Кондратьева отмечала снижение интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Ею показан цитопротективный эффект на слизистую оболочку полости носа, снижалась степень деструкции плоского и цилиндрического эпителия, наблюдалось повышение содержания лизоцима, увеличивался уровень s-IgA в слюне, а защитное действие препарата сохранялось в течение 6 месяцев [12].

Нами [30, 31] использован циклоферон в сезон подъема заболеваемости ОРЗ 2009/2010 гг., когда показатель заболеваемости колебался от 43,4 до 76,7 на 10 тысяч населения, превышая в 2 раза среднегодовое значение. Циркулировал вирус гриппа А (H1N1)/09 и H3N2, документированный по обращаемости соответственно у 14 и 4% обследованных больных на фоне циркуляции вируса парагриппа (11%), адено- и РС-вируса (4%), указывая на наличие смешанной циркуляции респираторных вирусов. Основанием для выбора циклоферона явилось проведённое нами изучение его противовирусной активности в отношении вирусов гриппа А различного происхождения в эксперименте *in vivo* на животных. Так, индекс защиты, с использованием циклоферона колебался от 35 до 41%, а среди животных, получавших тамифлю — 36,1%.

У наблюдаемых больных ОРЗ и гриппом отмечался синдром интоксикации, выраженный в первые 2 дня заболевания, усиление катарального синдрома установлено на 3 сутки наблюдения. Длительность синдромов сохранялась не более 5 дней. Второй пик лихорадки отмечен у 38,1% больных на 3-й день заболевания. По клиническим проявлениям поражения дыхательных путей в сезон эпидемического подъёма респираторной

заболеваемости 2009/2010 гг. носили характер смешанной (вирусно-вирусной) микстинфекции, чем и объясняется второй пик температурной реакции. Её нормализация установлена у подавляющего числа больных на 4-й и 5-й день наблюдения. Циклоферон при своевременно начатом лечении обеспечивал минимизацию синдрома интоксикации, катарального синдрома. Нормализация температурной реакции наступала к 4 приёму препарата, без использования антибактериальных средств.

Исследованиями Н. П. Куприной показан saniрующий эффект циклоферона в отношении условно-патогенной микрофлоры кишечника. Отмечена нормализация показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулина А, увеличивалось число детей, не болевших ОРВИ в течение 3—6 месяцев после приёма препаратов, способствуя снижению повторных ОРВИ и осложнений. Показано снижение кратности (в 2,2 раза) и длительности острых эпизодов (на 2,7 дня), уменьшение проявлений синдрома лимфаденопатии, астенического и синдрома хронической усталости, осложнённого течения заболевания, восстановление нормальной микрофлоры слизистых оболочек носа и зева [13].

Таким образом, циклоферон, являясь индуктором раннего интерферона 1-го и 2-го типов, относится к классу противовирусных препаратов, обладающих полифункциональной активностью, сочетает в себе широкий спектр фармакологических эффектов, что позволяет применять его в качестве лечебного и профилактического средства. Чувствительными и специфичными параметрами для оценки эффективности режимов профилактики иммунокомплексной патологии у ЧБД являются показатели интенсивности белков Rho- и Ras-сигнальных путей в протеомном профиле крови. На фоне приёма циклоферона в плазме крови ЧБД показана динамика качественного состава и интенсивности молекулярных маркёров прогрессирования иммунокомплексной патологии, увеличивающая интенсивность компонентов Rho- и Ras-сигнальных путей при значимом уменьшении интенсивности белков старения. Новые технологии изучения плазмы крови ЧБД, на фоне приёма иммуностропных лекарственных средств, позволяют оценить эффективность и безопасность применения препарата с учётом выявления перспективных мишеней для разработки новых средств лекарственной профилактики иммунокомплексного состояния у часто болеющих детей.

Побочные эффекты, описанные в инструкции по медицинскому применению, выявлены у 19% больных, принимавших препарат. В 87% случаях побочные эффекты купировались самостоятельно и не требовали медикаментозной терапии.

Отсутствие токсичности циклоферона, широкий спектр биологической активности, наличие иммуномодулирующей активности, хорошая растворимость в биологических жидкостях и способ-

ность легко выводиться из организма привлекают внимание всё большего круга врачей-педиатров, желающих оценить на практике эффекты индукторов интерферона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Часто болеющие дети / Под ред. М. Г. Романцова, Ф. И. Ершова. М.: 2009.
2. Макарова З.С., Годубева Л.С. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей. М.: 2004.
3. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: пособие для врачей / Под ред. М. Г. Романцова. СПб.: 2006.
4. Еришов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. М.: 2005; 244.
5. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике. СПб.: 2008; 120.
6. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб.: 2007; 45—80.
7. Вершинина Е.Н., Иванова В.В., Говорова Л.В. Иммунометаболические нарушения и способы их терапевтической коррекции при респираторных заболеваниях у детей с герпесвирусным инфицированием. Фармакотерапевтический альманах. 2009; выпуск 2 (май 2009): 73—90.
8. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Под ред. Ф. И. Ершова, О. И. Киселева. М.: 2005.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: 2008; 23—46.
10. Краснов В.В. Эффективность применения циклоферона у часто болеющих детей, имеющих маркёры активности герпетических инфекций. Вестник СГМА им.И.И.Мечникова. 2009; 1: 148—153.
11. Минаева Н.В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты. Автореф. дисс. д.м.н. Пермь. 2006; 48.
12. Кондратьева Е.И. Экстренная неспецифическая профилактика ОРВИ и гриппа препаратом циклоферон у детей в эпидемический период. Вест СГМА им. И.И.Мечникова. 2005; 1: 72—76.
13. Куприна Н.П. Актуальные проблемы инфекционной патологии у детей. Материалы конгресса педиатров-инфекционистов. М.: 2003.
14. Краснов В.В., Кулова А.А., Воробьева В.В. Терапия часто болеющих детей, имеющих маркёры активности герпесвирусов. Фармакотер альманах 2008; выпуск 1 (декабрь 2008): 71—77.
15. Дерюшева А.В., Львова И.И. Влияние инфекции, вызванной вирусами простого герпеса на соматическую патологию у детей школьного возраста. СПб.: 2008; 24.
16. Ошева Т.М. Воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта у детей. Информационно-методическое письмо для врачей. СПб.: 2007; 24.
17. Лисовская Т.Л. Клинико-иммунологическое обоснование применения циклоферона в профилактике обострений хронического тонзиллита и рецидивирующего синусита: Дисс. канд. мед. наук. СПб.: 2001.
18. Романцов М.Г. Респираторные заболевания у детей. М.: 2003; 137.
19. Ботвиньева В.В., Михайлова Е.В., Романцов М.Г. Иммуностропные препараты. Фармакотерапевтический альманах. 2008; выпуск 1 (декабрь 2008): 6—40.
20. Григорян С.С. Индукторы интерферона: итоги и перспективы. Интерферону — 50 лет. Материалы конференции. М.: 19—20 ноября 2007 г. 66—72.
21. Ботвиньева В.В., Романцов М.Г. Применение циклоферона в педиатрии. Москва — СПб.: 2004; 106.
22. Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Индуктор интерферона — циклоферон: итоги и перспективы клинического применения. СПб.: 2007; 35.
23. Горшкова Ю. В., Трегубов А. В., Сарвилина И. В. Биомедицина. 2006; 3: 121—122.
24. Применение циклоферона для экстренной профилактики ОРВИ в организованных детских и подростковых коллективах. Методические рекомендации №23 Департамента здравоохранения Москвы / Под редакцией Е.А.Дегтяревой. М.: 2008; 24.
25. Селькова Е.П. Профилактика респираторных заболеваний в период эпидемического подъёма. М.: 2003; 30.
26. Шульдякова О.Г. Клинико-иммунологическая и профилактическая эффективность циклоферона в отношении ОРВИ в организованных коллективах. Автореф. дисс. к.м.н. Саратов. 2007; 23.
27. Шульдяков А.А., Петленко С.В., Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Эффективность циклоферона при проведении экстренной профилактики ОРВИ в организованных коллективах. Методические рекомендации для врачей. СПб.: 2007; 16.
28. Балаболкин И.И., Рылеева И.В., Булгакова В.А., Ляпунов А.В. и др. Терапевтическая эффективность индукторов синтеза интерферона при бронхиальной астме у детей, страдающих частыми острыми респираторными вирусными инфекциями. Материалы IV конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)», М.: 2005; 28.
29. Гаращенко М.В. Новые технологии в медикаментозной профилактике острых респираторных заболеваний у детей школьного возраста в условиях мегаполиса. Автореф. дисс. ... к.м.н. М.: 2007; 21.
30. Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ. Лекция для врачей. СПб.: 2008; 42.
31. Романцов М.Г., Зарубаев В.В., Коваленко А.Л., Сологуб Т.В. Грипп А/Н1N1-типичная эмерджентная инфекция. Вопросы терапии и экстренной профилактики. Вест СГМА им.И.И.Мечникова 2009; 2: 168—172.