

С.Н. Орлова, С.А. Машин, С.В. Жамбарова

Ивановская государственная медицинская академия

Эффективность рибосомального комплекса в лечении Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей

Контактная информация:

Орлова Светлана Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии, военной эпидемиологии и дерматовенерологии Ивановской государственной медицинской академии

Адрес: 153012, Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 8, тел.: (4932) 38-43-44, e-mail: orloff3.dok@mail.ru

Статья поступила: 24.10.2011 г., принята к печати: 15.11.2011 г.

41

Представлены результаты исследования клинической эффективности препарата Рибомунил в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у 30 детей, перенесших острую Эпштейна–Барр вирусную инфекцию, и имеющих дисбиоз слизистых оболочек носо- и ротовоглотки, толстого кишечника. Показано, что применение рибосомального комплекса в течение 1–6 мес позволяет успешно проводить санацию основных локусов организма, способствовать нормализации показателей крови, уменьшать сенсибилизацию организма, препятствуя, таким образом, формированию хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции и снижая число интеркуррентных заболеваний у детей.

Ключевые слова: Эпштейна–Барр вирусная инфекция, дисбиоз основных локусов организма, рибосомальный комплекс, дети.

Эпштейна–Барр вирусная инфекция относится к наиболее распространенным инфекционным болезням детского возраста. Ежегодно во всем мире, в частности в Российской Федерации, увеличивается число таких пациентов, что связано в том числе с улучшением качества диагностики. Уровень заболеваемости острой Эпштейна–Барр вирусной инфекцией (ОЭБВИ) в нашей стране в 2003 г. составил 37,5/100 тыс. детей, что в 2 раза выше по сравнению с 1996 г. [1].

В последние годы пристальное внимание ученых привлекает проблема хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции (ХЭБВИ), при этом учитывается не только медицинская, но и социальная значимость проблемы [2–4]. Исследованиями Э.Н. Симованьян

с соавт. (2006) доказано, что длительная репликация вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и индукция вторично-го иммунодефицита приводят к высокой инфекционной заболеваемости, способствуют переходу ребенка в группу часто и длительно болеющих детей [3, 4]. Нарушаются нормальный рост и развитие больного, снижается качество жизни ребенка и его родителей, а также наносится существенный ущерб бюджету семьи и экономике страны в целом [2, 3].

Кроме того, в настоящее время доказана роль ВЭБ в развитии ряда злокачественных опухолей (лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома и др.), аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), заболеваний у ВИЧ-инфицированных лиц (лимфоидный интерстициальный

S.N. Orlova, S.A. Mashin, S.V. Zhambarova

Ivanovo State Medical Academy

Efficacy of ribosomal complex in Epstein–Barr viral infection in children

Article contains study results of clinical efficacy of ribomunil in complex treatment and rehabilitation program in 30 children, recovered from acute Epstein–Barr viral infection, with disbiosis of nasal, oropharyngeal and colon mucosa. It has been shown that application of ribosomal complex over 1 to 6 months allows successful sanitization of main body loci, it also promotes normalization of blood parametres, decrease general sensitization of the body and thus prevent Epstein–Barr viral infection from becoming chronic and decrease the amount of intercurrent diseases in children.

Key words: Epstein–Barr viral infection, disbiosis of main body loci, ribomunil, children.

пневмонит, волосистая лейкоплакия), хронического гепатита,uveита, патологии нервной системы (энцефалиты, менингиты, миелиты, полирадикулонейропатии), синдрома хронической усталости [5].

Практикующие врачи в своей повседневной практике чаще сталкиваются с клинически манифестными формами первичной Эпштейна–Барр вирусной инфекции в виде острой, как правило, неверифицированной респираторной инфекции (более 40% случаев) или инфекционного мононуклеоза (около 18% всех заболеваний) [6, 7]. В большинстве своем эти болезни протекают добротационно, могут заканчиваться выздоровлением или формированием и периодической активацией хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции с пожизненной персистенцией ВЭБ в организме [6, 8–10].

Поэтому очень важно уже на этапе острой инфекции определить имеющиеся у ребенка факторы риска по переходу ОЭБВИ в хроническую и способствовать завершению патологического процесса.

В формировании хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции существенную роль играет нарушение регуляции иммунного ответа Т хеллерами 1-го и 2-го типов (Th1, Th2) [11]. Известно, что Th1 секретируют интерферон (ИФН) γ и направляют иммунный ответ по клеточному типу. Th2 выделяют ИЛ 4, который стимулирует выработку иммуноглобулинов, прежде всего IgE [12].

У детей с хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией зарегистрировано нарушение функциональной активности Th1, что документировано снижением содержания ИФН γ . О недостаточности иммунного ответа по клеточному типу при данной патологии свидетельствует уменьшение общего пула Т клеток (CD3), числа лимфоцитов с рецепторами к ИЛ 2 (CD25) и NK клеток (CD16). Содержание цитотоксических CD8 лимфоцитов у детей с ХЭБВИ повышенено. Однако сохранение маркеров репликации ВЭБ у данной категории пациентов на протяжении длительного времени свидетельствует о нарушении элиминации вируса факторами клеточного иммунного ответа, прежде всего специфическими CD8 лимфоцитами.

С другой стороны, при хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции повышена функциональная активность Th2, что документировано увеличением содержания ИЛ 4. Отмечается поликлональная активация В лимфоцитов (CD20), которая сопровождается повышением их числа, а также содержанием IgA, IgM, IgG и циркулирующих иммунных комплексов в крови.

У пациентов с ХЭБВИ возникают нарушения и со стороны нейтрофильного звена — снижение содержания в крови хемотаксического фактора нейтрофилов (ИЛ 8), активация кислородзависимого метаболизма этих клеток по данным теста восстановления нитросинего тетразолия и редукция его адаптационных возможностей [12].

Нарушения иммунного статуса являются тем патогенетическим фоном, который приводит к длительной персистенции ВЭБ в клетках-мишениях. В условиях иммунодефицитного состояния происходит активация условно-патогенной микрофлоры, вирусных и грибковых заболеваний. Формирование микст-инфекции, часто наблюданной у пациентов с хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией, способствует углублению иммунодефицитного состояния,

что замыкает «порочный круг» иммунопатогенетических механизмов, приводящих к формированию и реактивации ХЭБВИ. В условиях недостаточности специфического иммунного ответа, прежде всего по клеточному типу, не происходит полного подавления репликации ВЭБ. Заболевание переходит в стадию неполной ремиссии. При действии иммуносупрессирующих факторов (углубление иммунодефицитного состояния, присоединение микст-инфекции и др.) происходит повторная реактивация возбудителя [12]. Поэтому первоочередной задачей в лечении детей с острой Эпштейна–Барр вирусной инфекцией является снижение интенсивности антигенного и аллергического воздействия, увеличение резистентности макроорганизма для повышения эффективности иммунных факторов защиты [13]. С этой целью перспективным представляется применение иммуномодуляторов, содержащих бактериальные лизаты.

Рибомунил представляет собой рибосомально-протеогликановый комплекс, состоящий из рибосом четырех наиболее распространенных возбудителей инфекции болезней ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*), а также содержит в качестве адьюванта протеогликаны клеточной стенки *K. pneumoniae*.

Использование рибосом для приготовления препарата обусловлено результатами научных исследований, подтверждающих, что применение для изготовления вакцин очищенных фракций бактериальных рибосом в ряде случаев позволяет добиться более выраженного вакцинального эффекта и избежать негативных реакций, обусловленных действием компонентов клеточной стенки бактерий [14]. Высокая иммуногенность рибосомальных препаратов объясняется наличием в рибосомах иммуногенных детерминант, связанных с рибосомальной РНК и схожих по антигенней структуре с детерминантами клеточной поверхности бактерий.

1 мкг рибосомальной фракции препарата эквивалентен по своей иммуногенности 1 мг бактериального лизата [14]. Включенные в состав препарата мембранные протеогликаны усиливают выраженность антителного ответа в 5 и более раз по сравнению с изолированным приемом рибосом, а также оказывают стимулирующее влияние на неспецифический иммунитет за счет усиления фагоцитарной активности макрофагов, полинуклеарных лейкоцитов, повышения концентрации факторов неспецифической резистентности. При этом антигенная нагрузка протеогликанами ниже, чем в препаратах на основе бактериальных лизатов, что снижает риск побочных реакций [15].

В исследованиях [16] было доказано, что рибосомально-протеогликановый комплекс влияет:

- на **гуморальный иммунитет**: способствует синтезу специфических антител (вакцинальный эффект) против *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*;
- **клеточный иммунитет**: стимулирует функциональную активность Т и В лимфоцитов; нормализует содержание зрелых Т лимфоцитов, Т хелперов, цитотоксических супрессорных Т лимфоцитов; приводит к повышению

- активности естественных киллеров и возрастанию индекса Т хелперы/Т супрессоры;
- **неспецифическую резистентность:** стимулирует выработку некоторых интерлейкинов (ИЛ 1, ИЛ 6) и интерферонов, нормализует показатели перекисного окисления липидов, активизирует хемотаксис и фагоцитоз (макрофагальный и полинуклеарный) [15];
 - **местный иммунитет:** инициирует выработку сывороточного и секреторного IgA; способствует возрастанию в слизистых оболочках дыхательных путей популяций плазмоцитов, синтезирующих антитела против антигенов *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*.

Кроме того, у препарата высокий профиль безопасности, он не имеет выявленных лекарственных взаимодействий с другими лекарственными средствами и разрешен к применению у детей с 6-месячного возраста [17, 18].

Таким образом, с учетом иммунокорригирующих свойств рибосомально-протеогликановый комплекс можно рассматривать как вакцину с иммуномодулирующим эффектом, формирующую длительную иммунную память. Средняя продолжительность терапевтического эффекта после проведения трехмесячного курса лечения может продолжаться до 1,5–2 лет [19]. С учетом вакцинального эффекта этот препарат может применяться как для профилактики респираторных инфекций, так и в структуре схем их комплексного лечения, при этом нет необходимости в определении исходного иммунного статуса пациента.

Препарат имеет хорошую доказательную базу эффективности и безопасности [19].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности рибосомального комплекса в лечении дисбиотических нарушений слизистых оболочек верхних дыхательных путей и толстого кишечника у детей с Эпштейна–Барр вирусной инфекцией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Открытое контролируемое в параллельных группах исследование проводилось на базе Городской клинической больницы № 1 г. Иваново в 2007–2011 гг. Критерии включения в исследование:

- развитие верифицированной острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции;
- возраст пациентов от 6 месяцев до 15 лет;
- отсутствие у больного с острой Эпштейна–Барр вирусной инфекцией хронических лимфопролиферативных болезней, ВИЧ-инфекции.

В исследование не включали детей с обострением хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции, инфекционным мононуклеозом, вызванным другими вирусами.

Клинический диагноз ОЭБВИ устанавливается в соответствии с классификацией, предложенной В. Н. Тимченко с соавт. (2004) [20]. Для верификации диагноза ОЭБВИ проводилась диагностика методом иммуноферментного анализа для обнаружения специфических антител к структурам вируса Эпштейна–Барр (EBV–VCA–IgM, EBV–VCA–IgG, EBV–NA–IgG, EBV–EA–IgG) с использованием тест системы компании ЗАО «ВЕКТОР–БЕСТ», Россия.

Перед включением пациентов в протокол исследования выполнялся анализ историй развития ребенка (форма № 112/у).

Все пациенты, включенные в исследование, во время острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции находились на стационарном лечении в инфекционном отделении и им проводилась стандартная терапия, включавшую гипоаллергенную диету; антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов III поколения — цефтриаксон или цефотаксим; полоскание ротоглотки антисептическими растворами 3–4 раза в день; по показаниям назначались жаропонижающие, антигистаминные, сосудосуживающие препараты. Всем детям назначалось ректальное введение суппозиториев, содержащих человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2. Дозировки: в возрасте младше 7 лет — 150 тыс. МЕ, старше 7 лет — 500 тыс. МЕ.

В дальнейшем пациентов в соотношении 1:1 распределяли в группы реабилитации: в 1-й (основной) ($n = 15$) всем детям назначался рибосомальный протеогликановый комплекс, разовая доза которого составляла 3 таблетки (с 1/3 разовой дозы — 250 мкг) утром натощак. В первый месяц лечения ребенок получал препарат ежедневно в первые 4 дня каждой недели, в течение 3 недель. В последующие 5 месяцев — в первые 4 дня каждого месяца (всего 8 курсов). Во 2-й группе (группе сравнения) ($n = 15$) дети не получали иммуномодулятор.

Пациентам проводилось обследование до начала лечения, и дважды в ходе проведения терапии рибосомально-протеогликановым комплексом или в ходе наблюдения за пациентом — спустя 1 и 6 мес после выписки из стационара. Эффективность проводимого лечения оценивалась по результатам клинико-лабораторных исследований состава микрофлоры респираторного тракта и толстого кишечника до и после лечения, показателей общего иммуноглобулина Е в плазме крови, уровня содержания лимфоцитов и атипичных мононуклеаров в крови.

На основании полученных результатов выставлялись оценки в баллах, которые учитывали частоту острых респираторных инфекций, перенесенных наблюдаемыми пациентами в ближайшие 6 мес после острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Пациенту, у которого на протяжении всех 6 мес не было зафиксировано ни одного случая ОРИ, присваивалось 0 баллов; 1 балл — при регистрации 1 случая; 2 балла — при 2 эпизодах острых респираторных инфекций и т.д. Максимально у ребенка зафиксировано 7 случаев ОРИ на протяжении ближайших 6 месяцев после ОЭБВИ.

Исследование состава микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей и толстой кишки проводилось общепринятыми методами бактериологического исследования, которое включало посевы отделяемого носоглотки и ротоглотки и испражнений у детей на питательные среды с последующей идентификацией выделенной чистой культуры микроорганизмов.

Проводилась не только качественная, но и количественная оценка состава микрофлоры с учетом существующих возрастных норм, рассчитанных в КОЕ/тампон, по методике, изложенной в приказе МЗ СССР № 535 от 22.04.85 г. «Об унификации микробиологических

(бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» [21]. В соответствии с методическими рекомендациями были приняты следующие нормативы: *S. aureus* — 10^1 – 10^2 ; *S. haemolyticus* — 10^3 – 10^4 ; *Enterococcus* — 10^1 – 10^2 ; *E. coli* — 10^1 – 10^2 ; *Candida spp.* — 10^1 ; *Klebsiella* — 10^1 – 10^2 ; *Streptococcus* — 10^3 – 10^4 ; *S. saprophyticus* — 10^1 . Регистрировались только те колонии микроорганизмов, количественное содержание которых было выше указанных, что является диагностическим и подтверждает этиологическую значимость и патогенность изолятов.

При анализе состава микрофлоры толстой кишки определяли число колониеобразующих единиц в 1 г исследуемого материала и выражали в Ig KOE/г.

Для оценки степени имеющихся дисбиотических нарушений приняты критерии, предложенные Т.И. Гаращенко с соавт. (2005): высев ассоциаций патогенных грамположительных микробов или золотистого стафилококка в монокультуре на фоне умеренного снижения нормальной микрофлоры характеризует развитие дисбиоза I степени; определение патогенных грамположительных микроорганизмов в ассоциации с патогенными грамотрицательными на фоне снижения нормальной микрофлоры свидетельствует о формировании дисбиоза II степени. Дисбиоз III степени характеризуется обнаружением патогенной монокультуры при резком снижении количества или полном отсутствии представителей нормальной флоры; дисбиоз IV степени регистрируется при наличии ассоциаций патогенных видов бактерий с дрожжеподобными грибами [22, 23].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты исследований представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ) изучаемых показателей. Для ряда наиболее значимых показателей рассчитывался 95% доверительный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходных клинико-демографических характеристик детей, включенных в исследование, показал, что группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст пациентов 1-й группы составил $6,2 \pm 1,6$ года, 2-й группы — $5,7 \pm 1,3$ года), полу (46% девочек, 53% мальчиков), у всех регистрировалась среднетяжелая форма острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Все пациенты с ОЭБВИ посещали детское образовательное учреждение или школу.

Анализ амбулаторных карт показал, что у всех включенных в исследование детей к моменту их госпитализации с ОЭБВИ специалистами установлены диагнозы хронических заболеваний ЛОР-органов: хронический тонзиллит — у 14 детей (46,6%), аденоиды I степени — у 11 (36,6%), аденоиды II–III степени — у 17 (56,6%), хронический отит — у 1 ребенка (3,3%). В ряде случаев у 1 пациента имелось несколько хронических заболеваний.

Среди факторов, способствующих формированию хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции, большое значение придается формированию устойчивых дис-

биотических нарушений слизистых оболочек верхних дыхательных путей, формирующих очаги хронической инфекции, поддерживающих активный воспалительный процесс в организме и способствующих персистенции ВЭБ. Проведенный анализ данных о состоянии микробиоценоза слизистых оболочек носо- и ротовоглотки у пациентов с острой Эпштейна–Барр вирусной инфекцией, включенных в исследование, показал, что как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции заболевания имеются стойкие нарушения микробиоценоза слизистых оболочек носо- и ротовоглотки, толстого кишечника, характеризующие развитие дисбиоза II–III степени, у нескольких детей — IV степени. При изучении состава микрофлоры носо- и ротовоглотки из патогенных микроорганизмов наиболее часто выделялся золотистый стафилококк (в 53,3% случаев у детей 1 группы и 46,6% — у пациентов 2 группы), *b*-гемолитический стрептококк (33,3 и 40%, соответственно), грибы рода *Candida* (40 и 33,3%, соответственно), пневмококк (26,6 и 40%, соответственно), клебсиелла (20 и 26,6%, соответственно), реже энтеробактерии (13 и 6,6%, соответственно), протей мирабилис (по 13%), синегнойная палочка (по 6,6%). У всех обследованных пациентов отмечалось снижение общего количества нормальной флоры.

Помимо нарушений микробиоценоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей у всех пациентов, включенных в исследование, обнаружены нарушения состава микрофлоры толстого кишечника. Выявленные изменения в сравниваемых группах также были сопоставимы и характеризовались резким снижением общего количества кишечной палочки (более чем в 10 раз), приобретением эндогенной кишечной палочкой гемолизинпродуцирующей активности и снижением ее ферментативной способности, некоторым снижением уровня бифидобактерий (не более чем на 2 Ig), выделением золотистого стафилококка (в 46,6% случаев у детей 1 группы и 40% — у пациентов 2 группы), клебсиеллы (26,6 и 33,3%, соответственно), протея (26,6 и 20%, соответственно).

При сопоставлении характера выявленных изменений микрофлоры различных биотопов организма определена устойчивая взаимосвязь между составом микрофлоры носо- и ротовоглотки и микрофлоры толстого кишечника, характеризующаяся выделением однотипных патогенных бактерий одномоментно как из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, так и из толстого кишечника. Использование в лечении острого периода ОЭБВИ антибактериальных препаратов приводило к временной санации только слизистых оболочек ротовоглотки, но не носоглотки и не толстого кишечника, с последующим (в течении 1–6 месяцев) выделением той же самой патогенной флоры, т.е. восстановлением имеющегося ранее дисбиоза.

Проведенное исследование показало, что у детей группы сравнения спустя 6 мес по окончании курса терапии ОЭБВИ показатели, определяющие состояние микробиоценозов основных локусов организма, оставались патологически стабильными и характеризовались сохранением преимущественно дисбиоза II–III степени (табл. 1).

У детей основной группы, которым назначался рибосомально-протеогликановый комплекс, уже через 1 месяц

РИБОМУНИЛ



Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- УМЕНЬШЕНИЕ ЧИСЛА РЕЦИДИВОВ БОЛЕЗНИ
- СОКРАЩЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
- УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ



119435, Москва, Саввинская наб., д. 11
Тел.: (495) 789 95 33; Факс: (495) 789 95 34
www.pierre-fabre-russia.ru

Таблица 1. Изменение микробиоценоза основных локусов организма у детей, перенесших острую Эпштейна–Барр вирусную инфекцию в результате проведенных лечебных мероприятий

Показатели	Основная группа, %			Группа сравнения, %		
	Исходно	Через 1 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 1 мес	Через 6 мес
Показатели микробиоценоза носоглотки						
Нормальная микрофлора	0	40	93,4	6,6	0	13,4
Дисбиоз I степени	20	40	6,6	13,4	20	33,3
Дисбиоз II степени	26,6	20	0	33,3	33,3	20
Дисбиоз III степени	40	0	0	33,3	33,3	26,7
Дисбиоз IV степени	13,4	0	0	13,4	13,4	6,6
Показатели микробиоценоза ротоглотки						
Нормальная микрофлора	0	33,3	86,6	0	6,6	13,4
Дисбиоз I степени	26,7	46,7	13,4	20	13,4	26,7
Дисбиоз II степени	26,7	20	0	33,3	40	33,3
Дисбиоз III степени	26,6	0	0	33,3	26,6	20
Дисбиоз IV степени	20	0	0	13,4	13,4	6,6
Показатели микробиоценоза толстого кишечника						
Нормальная микрофлора	6,6	53,4	93,4	13,4	20	20
Дисбиоз I степени	13,4	26,6	6,6	26,7	26,7	40
Дисбиоз II степени	33,3	20	0	26,7	26,7	33,3
Дисбиоз III степени	33,3	0	0	26,6	26,6	6,7
Дисбиоз IV степени	13,4	0	0	6,6	0	0

Таблица 2. Изменения уровня общего IgE у детей, перенесших острую Эпштейна–Барр вирусную инфекцию на фоне проводимого лечения

Группы	Уровень IgE, МЕ/мл		
	Исходно	Через 1 мес	Через 6 мес
1-я	177 ± 94	137 ± 62	54 ± 33
2-я	168 ± 102	155 ± 98	122 ± 65

лечения (3 курса) положительные изменения в составе микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей и толстого кишечника проявлялись как количественно, так и качественно. Нормальный состав микрофлоры определялся в 40% случаев в носоглотке и в 33% случаев — в ротоглотке. Дисбиотические нарушения III и IV степени не регистрировались, хотя у 40% детей выявлены существенные изменения микрофлоры. Спустя 6 мес (8 курсов) терапии препаратом зафиксировано практически полное восстановление микробиоценозов основных локусов организма у данных пациентов.

Аналогичные изменения в сравниваемых группах наблюдались и в отношении уровня общего иммуноглобулина Е (табл. 2). Исходный уровень общего IgE у пациентов с ОЭВИ в большинстве случаев был повышенным (в норме < 40 МЕ/мл). У пациентов группы сравнения значительного снижения сывороточного уровня общего IgE на протяжении всего времени наблюдения не отмечалось. Напротив, уже спустя 1 мес лечения у пациентов основной группы, получавших рибосомально-

протеогликановый комплекс, наблюдалось снижение показателя общего IgE в сыворотке крови в среднем на 1/4 по сравнению с исходным значением, спустя 6 мес — в 3,5 раза. И хотя полной нормализации данного показателя у 5 (33,3%) пациентов не отмечалось, снижение сывороточного уровня общего IgE в среднем по группе свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

Анализ изменений клеточного состава периферической крови у детей, перенесших острую Эпштейна–Барр вирусную инфекцию и получавших курс лечения рибосомально-протеогликановым комплексом, показал быструю динамику снижения числа лимфоцитов и исчезновение атипичных мононуклеаров, что указывает на полное восстановление показателей периферической крови (табл. 3). У пациентов группы сравнения даже спустя 6 мес в анализах крови сохранялся лимфоцитоз, регистрировались единичные атипичные мононуклеары, что косвенно может свидетельствовать о формировании хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции.

Таблица 3. Изменения числа лимфоцитов и атипичных мононуклеаров периферической крови у детей, перенесших острую Эпштейна–Барр вирусную инфекцию на фоне проводимого лечения

Группы	Число лимфоцитов, %			Число атипичных мононуклеаров, %		
	Исходно	Через 1 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 1 мес	Через 6 мес
1-я	72 ± 36	44 ± 26	40 ± 18	15 ± 12	1 ± 2	0
2-я	68 ± 31	59 ± 26	52 ± 23	16 ± 11	4 ± 2	2 ± 2

Эффективность проведенного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий оценивали также по числу респираторных заболеваний, регистрируемых у пациентов в течение наблюдения или лечения.

В среднем у детей, перенесших острую Эпштейна–Барр вирусную инфекцию и нелечившихся на протяжении 6 мес было зарегистрировано $4,68 \pm 1,22$ случаев ОРИ. У пациентов, получавших рибосомально-протеогликановый комплекс, число заболеваний было значительно меньше — $1,56 \pm 1,13$.

В ходе проведенных исследований каких-либо побочных эффектов или нежелательных лекарственных реакций, связанных с применением рибосомального комплекса, отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регистрация нарушений состава микрофлоры основных локусов организма и высокие уровни общего IgE в сыворотке крови, лимфоцитоз периферической крови с определением атипичных мононуклеаров у детей, перенесших острую Эпштейна–Барр вирусную инфекцию, являются показаниями к назначению препарата Рибомунил. Применение рибосомального комплекса на протяжении от 1 до 6 мес позволяет успешно проводить санацию основных локусов организма, способствовать нормализации показателей крови, уменьшать сенсибилизацию организма, препятствуя, таким образом, формированию хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции, а также снижать число случаев интеркуррентных заболеваний у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Александрова Н.В., Левина А.С. Тактика иммунокорригирующей терапии инфекционного мононуклеоза у детей. — СПб., 2005. — С. 66.
- Straus S., Cohen J. Epstein–Barr virus infections: biology, pathogenesis and management // Ann. Intern. Med. — 1992; 118: 45–58.
- Сарычев А. М. Особенности клинических проявлений и иммунопатогенеза хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2004.
- Симованьян Э.Н., Сизякина Л.П., Сарычев А.М., Денисенко В.Б. Хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения // Доктор.Ру. — 2006; 2: 37–44.
- Anderson J. Clinical and immunological considerations in Epstein–Barr virus associated diseases // Scand. J. Infect. Dis. — 1996; 100: 72–82.
- Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein–Barr virus infected children // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2004; 42 (1): 20–22.
- Grotto I., Mimouni D., Huerta M. et al. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults // Epidemiol. Infect. — 2003; 131 (1): 683–689.
- Поляков В.Е., Лялина В.Н., Воробьева М.Л. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998; 6: 50–54.
- Gershburg E., Pagano J.S. Epstein–Barr infections: prospects for treatment // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2005; 56 (2): 277–281.
- Nelson textbook of pediatrics, 17 th Edition [edited by] R. E. Behrman, R. M. Kliegman, H. B. Jenson. — 2004; 2615–2619.
- Хайтов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. — М.: Медицина, 2000.
- Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Сарычев А.М., Григорян А.В. Хроническая инфекция вируса Эпштейна–Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения // Педиатрия. — 2006; 8 (2): 44–49.
- Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Бевза С.Л. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (2): 26–30.
- Faure G., Bene M.C. Use of bacterial ribosomal immunostimulators in respiratory tract infections // Clin. Immunother. — 1995; 4: 138.
- Youmans A.S., Youmans G.P. Immunogenic activity of ribosomal fraction obtained from *Mycobacterium tuberculosis* // J. Bacteriol. — 1965; 89: 130.
- Коровина Н.А. и др. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей. — М., 2001. — С. 5–15.
- Сорока Н.Д. Особенности иммунотерапии затяжных и рецидивирующих респираторных болезней у детей // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (5): 88–92.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М., 2002. — С. 30.
- Бойль П., Робертсон К., Балланти Дж. А. Метаанализ опубликованных клинических испытаний Рибомунила в профилактике бронхолегочных и ЛОР-инфекций // Мед. новости. — 2000; 9: 32–32.
- Тимченко В.Н. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций / В.Н. Тимченко, В.В. Леванович, И.Б. Михайлов. — СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2004. — 384 с.
- Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». — М., 1989.
- Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. и др. Профилактическое применение имудона у часто и длительно болеющих школьников / Воспалительные заболевания слизистой оболочки глотки, полости рта и пародонта: Сб. науч. трудов. — М., 2005. — С. 34–38.
- Ефимович О.И., Рабинович И.М., Рабинович О.Ф. и др. Применение имудона в комплексной терапии дисбактериозов полости рта / Воспалительные заболевания слизистой оболочки глотки, полости рта и пародонта: Сб. науч. трудов. — М., 2005. — С. 27–29.