

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНОВ ПРИ МЕТАПНЕВМОВИРУСНОЙ И БОКАВИРУСНОЙ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Харламова Ф.С.¹, Кладова О.В.¹, Учайкин В.Ф.¹, Чешик С.Г.², Вартанян Р.В.², Зверева Н.Н.¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

Благодаря новым методам диагностики инфекционных заболеваний накопилось много данных о новых пневмотропных вирусах - метапневмовирусе и бокавирусе, вызывающих инфекции, часто с осложнениями в виде тяжелых бронхолитов, альвеолитов и пневмоний, особенно у детей с ослабленной иммунной системой. Нередко при бокавирусной инфекции имеет место сочетанное поражение дыхательных путей и ЖКТ в форме гастроэнтерита. В настоящее время не существует разработанного этиотропного лечения метапневмо- и бокавирусной инфекций. Развитию острых инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей и их осложнений, таких как пневмония, гайморит, отит и др. способствуют различные нарушения в иммунной системе, одним из важнейших компонентов которой является система интерферонов. Индуктор интерферонов Кагоцел хорошо зарекомендовал себя в ряде экспериментальных и клинических исследований: у детей, получавших терапию Кагоцелом, независимо от этиологии выделенных вирусов, достоверно быстрее купировались лихорадка и признаки интоксикации, сокращались длительность катарального и воспалительного синдромов со стороны верхних и нижних дыхательных путей.

ключевые слова острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), метапневмовирус, бокавирус, индукторы интерферонов

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают в структуре детской инфекционной заболеваемости лидирующее положение. Дети в 3-4- раза чаще, чем взрослые болеют ОРВИ.

Особую группу составляют часто и длительно болеющие дети. С помощью новых методов изучения инфекционных заболеваний в ряде зарубежных стран и в России с начала 21 века накопилось много данных о новых пневмотропных вирусах - метапневмовирусе и бокавирусе. Первые сообщения о человеческом метапневмовирусе поступили из Нидерландов в конце 2001 г. [1,2]. Вирус был идентифицирован как новый тип метапневмовируса (MPV) подсемейства Pneumovirinae семейства Paramyxoviridae [1,2]. Человеческий HMPV и птичий пневмовирус выделены в отдельный род Metapneumovirus. HMPV является РНК-содержащим вирусом. Вирионная РНК кодирует 9 структурных и неструктурных белков, а сходство аминокислотных последовательностей между метапневмовирусом и респираторно-синцитиальным вирусом составляет от 23 до 43%. [3,4]. В настоящее время идентифи-

цированы две эволюционные линии (генотипы А и В) и два генетических кластера (субтипа) в пределах каждой линии. По данным Vicente D. и его коллег генотип А является более патогенным и вызывает более тяжелую клинику у детей, чем генотип В. Уже не вызывает сомнений, что HMPV занимает одно из лидирующих мест в этиологии ОРЗ, особенно у детей раннего возраста, у которых HMPV является следующим, после респираторно-синцитиального вируса, причинным фактором развития бронхолита [5,6]. Большинство респираторных заболеваний, ассоциированных с HMPV, встречается у детей первых 2-3 лет жизни. Данная возрастная категория представляет группу риска по развитию тяжелой инфекции, ассоциированной с этим вирусом в виде тяжелых бронхолитов, альвеолитов и пневмоний, особенно у детей первого года жизни и у лиц с ослабленной иммунной системой [6,7]. Имеются данные о том, что HMPV инфекция, перенесенная в младенчестве, может быть ответственной за формирование бронхиальной астмы и рецидивирующего крупа у детей более старшего возраста. Среди осложнений HMPV инфек-

ции описаны острые средние отиты, легочные ателектазы и перикардиты [8]. O. Schildgen et al. (2005) указывают на то, что метапневмовирусная инфекция не ограничивается патологией респираторного тракта, этот вирус способен проникать и в ЦНС с развитием тяжелых энцефалитов [9]. Изучение иммунного ответа при HMPV-инфекции обнаружило, что к 10 годам все дети приобретают антитела к этому вирусу [10]. В последнее время активно изучаются вопросы патогенеза HMPV-инфекции. Прямое инфицирование эпителиоцитов дыхательных путей сопровождается дегенерацией, некрозом, нейтрофильной инфильтрацией зоны воспалительной реакции. Повышается продукция слизи, возникают локальные геморрагии, образуются гиалиновые мембраны. На поздних стадиях формируется гиперплазия перибронхиальной лимфоидной ткани и внутриальвеолярное накопление макрофагов, свидетельствующие о хроническом воспалении дыхательных путей [11].

В иммунном ответе на HMPV-инфекцию основную роль играют CD4+ Т-лимфоциты и дендритные клетки [12,13]. Существуют прямые тесты для определения HMPV в выделениях из носоглотки. Наиболее чувствительный тест для идентификации HMPV – метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (принято обозначать как RTPCR, reverse transcription polymerase chain reaction) [14].

В 2005 году Allander T. с сотрудниками клиники Каролинского университета в Стокгольме (Швеции) был описан новый респираторный вирус – бокавирус (HBoV), полученный из носоглоточных образцов от детей с острыми заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей неясной этиологии. Вирус классифицирован как ДНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству Parvoviridae, подсемейству Parvovirinae, роду Bocavirus. Вирионы бокавируса (HBoV) имеют те же структурные характеристики, что и все члены семейства Parvoviridae [15]. В настоящее время известно 4 генотипа бокавируса HBoV 1–4). HBoV1 является причиной респираторных заболеваний у детей, HBoV 2–4 наиболее часто выявляются у пациентов с

симптомами гастроэнтерита. Вирус широко распространен в мире, в т.ч. в Европейских странах (Швеции, Франции, Германии, Великобритании, России), в США, Австралии, Японии и т.д. и встречается с частотой 1,5–19% у больных ОРВИ и у 1% здоровых лиц [16].

Ретроспективное исследование респираторных образцов, собранных за период 2002-2009 гг. от детей, находившихся на лечении в стационарах г.Москвы по поводу ОРЗ, показало, что в столице Российской Федерации HBoV циркулирует круглогодично с пиком активности в осенние месяцы [17]. Нередко при бокавирусной инфекции имеет место сочетанное поражение дыхательных путей и ЖКТ в форме гастроэнтерита. В 2007 году появились сообщения об обнаружении ДНК HBoV в фекалиях у детей с гастроэнтеритами, как правило, с существенно меньшей частотой, чем в респираторном тракте при ОРЗ. Среди клинических проявлений при гастроэнтеритах, ассоциированных с HBoV, помимо диареи отмечены повышение температуры тела у 62 - 68% пациентов, рвота у 32 - 38%, ринорея и кашель у 25 - 56%. J.I. Lau et al. наблюдали у 7 пациентов в дополнение к гастроэнтериту ОРЗ нижних дыхательных путей (у 3 пациентов - пневмонию, у 4 - бронхолит) [18-19]. В небольшом проценте случаев при HBoV-инфекции отмечено развитие эритемы (6%) либо экзантемы в сочетании с признаками системной инфекции. К настоящему моменту большинство исследователей склоняются к мнению, что HBoV - возбудитель острых респираторных и, возможно, кишечных заболеваний у детей младшего возраста, преимущественно от 6 мес. - 2-х лет [20]. В назальном секрете детей с бронхолитами, позитивных по HBoV, определяются повышенные уровни ИЛ-2 и ИЛ-4, а также пониженные уровни ИЛ-10 и ФНО- α , по сравнению с HRSV-инфицированными пациентами. [21]. Наиболее надежным методом идентификации HBoV в клинических образцах является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Tozer S.J. с соавт. установили высокую чувствительность ПЦР и способность выявлять HBoV не только в респираторных образцах, но и в кале и цельной крови [22].

В настоящее время не существует разработанного этиотропного лечения НВов инфекции. Одной из главных проблем лечения, в том числе и других ОРВИ, у детей следует считать поиск оптимально эффективных и безопасных средств этиотропной, иммуномодулирующей терапии, комплаентной для ребенка [23]. Развитию острых инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей и их осложнений, таких как пневмония, гайморит, отит способствуют различные нарушения в иммунной системе, одним из важнейших компонентов которой является система интерферонов.

Согласно разработанным критериям назначения препаратов ИФН и их индукторов при гриппе и других ОРВИ, таковые показаны пациентам с исходно низкими показателями спонтанной продукции ИФН- α и - γ , но с высоким индексом стимуляции ИФН- α и - γ ИКК, что имеет место у детей в возрасте от 1 до 6 лет [24]. Индуктор интерферонов Кагоцел хорошо зарекомендовал себя в ряде экспериментальных и клинических исследований на базе НИИ гриппа (СПб) и НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, проводившихся у взрослых при лечении и профилактике гриппа А(Н5N1), а также высокопатогенного штамма гриппа А Н1N1 (Калифорния). В эксперименте и в клинике доказана его противовирусная активность: за счет индукции образования смеси «поздних» ИФН α -, β - и γ - в близких к физиологическим титрах, обладающих высокой противовирусной активностью.

Кагоцел® вызывает синтез эндогенных ИФН- α -, β и γ - в близких к физиологическим титрах с пиком активности через 24-48 часов с последующей циркуляцией более 5 дней. Это растворимый препарат, действующий на уровне тонкого кишечника, безопасен, нетоксичен, без побочных эффектов [25].

В 2010-2011г. на кафедре детских инфекционных болезней педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ на базе Морозовской городской детской клинической больницы и КИБ №1г. г.Москвы – клинической базе НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского проводилось исследование клинической эф-

фективности Кагоцела у 120 детей в возрасте от 2 до 6 лет при гриппе и других ОРВИ. В результате проведенной диагностики методом ПЦР в режиме реального времени были получены данные, обратившие внимание на то, что в этиологической структуре ОРВИ более, чем у 30% наблюдавшихся нами детей верифицировались метапневмовирусная и бокавирусная инфекции (в варианте моно- и микст-инфекции), с некоторым преобладанием последней, что, наряду с ранее опубликованными данными о клинической эффективности Кагоцела при гриппе и других ОРВИ у детей с 3 лет, послужило причиной более глубокого анализа полученных данных при этих вирусных инфекциях.

Особенностью наблюдавшихся 42 детей (21- с метапневмовирусной и 21 - с бокавирусной инфекцией) являлось то, что у 24 из них заболевание протекало в варианте стенозирующего ларингита с явлениями стеноза 1 степени с одинаковой частотой при обеих инфекциях, в то время как стеноз гортани 2 степени регистрировался чаще у больных с бокавирусной инфекцией. Все 120 пациентов были распределены по случайному признаку на 2 группы: у 18 больных в *испытываемой (группе 1)* и у 24 - в *группе сравнения (группа 2)* были выявлены метапневмовирусы и бокавирусы. Дети в группах были сопоставимы по возрасту, полу и клиническим проявлениям ОРВИ.

В *первой группе* 18 детей (8 с НМРВ-инфекцией и 10 -с НВов-инфекцией) получали Кагоцел. Из них у 10 детей был стеноз гортани 1 степени; стеноз гортани 2 степени - у 2 детей; у 2 детей был обструктивный бронхит и у 4 – ларинготрахеобронхит; гастроэнтерит был у 1 ребенка с моно- НВов-инфекцией. Из сопутствующей патологии отит был зарегистрирован у 2 детей; бронхиальная астма – у 1 ребенка. Антибактериальная терапия проводилась у 4 больных в связи с отитом, бронхитом и у 1 - с пневмонией бактериальной этиологии.

Во *второй группе* 24 детей получали плацебо (13 детей с НМРВ-инфекцией и 11-с НВов-инфекцией). Проявления стеноза гортани 1 степени были зарегистрированы у 10 больных, 2 степень стеноза гортани была отмечена у 5 де-

тей. У 4 детей имел место ларинготрахеобронхит и у 1 ребенка - обструктивный бронхит. Из сопутствующей патологии: отит наблюдался у 2 детей; дисбактериоз - у 3 детей. Антибактериальная терапия проводилась у 4 больных в связи с отитом и бронхитом вирусно-бактериальной этиологии и у 1 ребенка - с пневмонией вирусно-бактериальной этиологии.

Моноинфекция была установлена у 18 детей – у 9 бокавирусная и у 9 метапневмовирусная. Микст-инфекция – у 24, из них у 12 бокавирусная и у 12 метапневмовирусная. Микст-инфекция была наиболее часто представлена сочетаниями с РС-вирусами: у 7 детей бокавирусной с РС-вирусами, у 6 детей метапневмовирусной в сочетании с РС-вирусами. Реже встречались сочетания с риновирусами, аденовирусами, единично с вирусами гриппа и парагриппа. В виду малой выборки выявленных возбудителей в каждой группе нет возможности сделать выводы о влиянии препарата Кагоцел в сравнении с плацебо на течение заболеваний, вызванных этими вирусами.

Сопоставляя данные длительности течения основных симптомов заболевания в группе детей с гриппом и ОРВИ, которые получали Кагоцел (n=60), с данными группы детей принимавших – плацебо (n=60), следует отметить, что у детей, получавших Кагоцел, независимо от этиологии выделенных вирусов, достоверно быстрее купировались лихорадка и признаки интоксикации, сокращались длительность катарального и воспалительного синдрома со стороны верхних и нижних дыхательных путей по сравнению с группой плацебо. У пациентов, получавших препарат Кагоцел, продолжительность кашля и гиперемии ротоглотки была существенно короче, чем в группе сравнения [25–26]. Кагоцел оказывал влияние на купирование синдрома крупа. Признаки стеноза гортани 1 степени достоверно быстрее ликвидировались у больных испытываемой группы по сравнению с пациентами группы сравнения [26–27]. Препарат хорошо переносился детьми, не было зарегистрировано побочных эффектов указанной терапии у детей. Применение Кагоцела вне зависимости от этиологии

заболевания сокращает сроки пребывания в стационаре. Препарат может быть рекомендован для применения в педиатрической практике для лечения указанных вирусных инфекций.

Таким образом, врачу педиатру надо помнить, что в структуре ОРВИ у детей в возрасте 2–6 лет кроме часто встречающихся вирусов гриппа, аденовирусов, риновирусов высокая роль метапневмовирусной и бокавирусной инфекций.

ВЫВОДЫ

1. На фоне терапии препаратом Кагоцел у детей, начиная с 2-х летнего возраста, при ОРВИ, в том числе с бокавирусной и метапневмовирусной этиологией достоверно сокращаются продолжительность симптомов интоксикации, лихорадки, катаральных явлений в носоглотке и основных симптомов стенозирующего ларинготрахеита (бронхита).

2. Ни в одном случае применения данного индуктора интерферонов не было зарегистрировано побочных эффектов указанной терапии у детей.

3. Препарат хорошо переносится детьми, сокращает сроки пребывания в стационаре и может быть рекомендован для применения в педиатрической практике для лечения указанных вирусных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat. Med.* 2001; 7: 719–724.
2. Hamelin ME, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 983–990.
3. Vicente D, Montes M, Cilla G, et al. Differences in clinical severity between genotype A and genotype B human metapneumovirus infection in children. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 15: e111–e113.
4. Bastien N, Liu L, Ward D, et al. Genetic variability of the G glycoprotein gene of human metapneumovirus. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 3532–37.
5. Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hubinger AM, et al. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr.* 2006; 165(7): 467–75.
6. Williams JV, Wang CK, Yang CF, Tollefson SJ, House FS. The role of HMPV in upper respiratory tract infection in children: a 20 year experience. *J. Infect. Dis.* 2008; 193(3): 387–95.
7. Jartti T, van den Hoogen BG, Garofalo RP, et al. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet.* 2002; 360: 1393–1394.

8. David P, Hirschwerk D, Goldberg S, Ginocchio C. Acute Pericarditis Caused by Human Metapneumovirus. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2009; 17(4): 283-285.
9. Schildgen O, Glatzel T, Geikowski T, et al. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(3): 467-470.
10. Leung J, Esper F, Weibel C, Kahn JS. Seroepidemiology of human metapneumovirus (hMPV) on the basis of a novel enzyme-linked immunosorbent assay utilizing hMPV fusion protein expressed in recombinant vesicular stomatic virus. *J. Clin. Microbiol*. 2005; 43: 1213-1219.
11. Vargas SO, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, McAdam AJ. Pathology of human metapneumovirus infection: insights into the pathogenesis of a newly identified respiratory virus. *Pediatr. Dev. Pathol*. 2004; 7: 478-486.
12. Liu Y, Haas DL, Poore S, Isakovic S, Gahan M, Mahalingam S, Fu ZF, Tripp RA. Human metapneumovirus establishes persistent infection in the lungs of mice and is reactivated by glucocorticoid treatment. *J. Virol*. 2009; 83(13): 6837-48.
13. Guerrero-Plata A, Kolli D, Hong C, Casola A, Garofalo RP. Subversion of pulmonary dendritic cell function by paramyxovirus infections. *J Immunol*. 2009; 182(5): 3072-83.
14. Crowe JE, Jr. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Saunders, Elsevier Inc., 2011. Chapter 253, Human Metapneumovirus.
15. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 12891-12896.
16. Lusebrink J, Wittleben F, Schildgen V, Schildgen O. Human Bocavirus – Insights into a Newly Identified Respiratory. *Viruses*. 2009; 1: 3-12.
17. Швец, Е.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей: автореф. дисс. канд. мед наук / Е.Ю. Швец. – М. 2009. – 24 с.
18. Lau SK, Yip CC, Que TL, et al. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *Infect. Dis*. 2007; 96 (7): 986 - 993.
19. Lee JI, Chung JY, Han TH, et al. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J. Infect. Dis*. 2007; 196 (7): P. 994 - 997.
20. Kozulina IS, Isaeva EI, Samsygina GA. Human Metapneumovirus and Human Bocavirus in hospitalized Russian children with acute respiratory infection. *Proceedings of the 4th Europaediatrics*; 2009; P. 279.
21. Chung JY, Han TH, Kim JS, et al. Th1 and Th2 cytokine levels in nasopharyngeal aspirates from children with human bocavirus bronchiolitis. *J Clin Virol*. 2008; 43(2): 223-5.
22. Tozer SJ, Lambert SB, Whiley DM, et al. Detection of human bocavirus in respiratory, fecal, and blood samples by real-time PCR. *J Med Virol*. 2009; 81(3): 488-93.
23. Вартамян РВ, Швецова ЮВ, Бунин СВ, и др. Бокавирусная инфекция у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2010; 3: 10–14.
24. Осидак ЛВ, Головачева ЕГ. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРВИ у детей. *Детские инфекции*. 2010; 9 (1): 35-40.
25. Пат. № 2238122 Российская Федерация. Противовирусный фармацевтический препарат / Ершов Ф.И., Сарымсаков А.А., Наровлянский А.Н., Нестеренко В.Г., Гомес П.Л., Мезенцева М.В., Рашидова С.Ш., опубл. 20.10.2004.
26. Харламова ФС, Учайкин ВФ, Кладова ОВ, Сергеева ЭМ, Нестеренко ВГ. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // *Педиатрическая фармакология*. 2012; 1 (9): 81-89.
27. Вартамян РВ, Сергеева ЭМ, Чешик СГ. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // *Детские инфекции*. 2011; 1: 36-41.