

© Коллектив авторов, 2015

М.С. Савенкова, Л.В. Вашура, А.К. Абдулаев, А.Е. Анджель, Г.М. Балакирева,
И.Г. Румянцева, Е.С. Кузнецова

ЗНАЧЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

M.S. Savenkova, L.V. Vashura, A.K. Abdulayev, A.E. Andzhel, G.M. Balakireva,
I.G. Rumyantseva, E.S. Kuznetsova

MEANING OF HERPESVIRUS INFECTIONS IN CHILDREN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В статье представлены клинические особенности течения герпесвирусных заболеваний. Заболевания, вызываемые герпесвирусами, широко распространены среди детей и взрослых. К отличительным особенностям герпесвирусных инфекций относятся рецидивирующее их течение, формирование иммуносупрессивных состояний. В настоящее время герпесвирусы рассматриваются в качестве триггеров многих соматических и хромосомных заболеваний. Выделены особенности течения заболеваний в зависимости от той группы, к которой принадлежат герпесвирусы (альфа-, бета-, гамма-). Представлены классификация, диагностика герпесвирусных заболеваний, а также новые данные по поражению желудочно-кишечного тракта, современные возможности лечения.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, дети, классификация, диагностика, клинические проявления, поражение различных органов и систем организма, лечение.

The article presents clinical characteristics of herpesvirus diseases course. Diseases caused by herpesviruses, are widespread among children and adults. The distinctive features of herpesvirus infections are recurrent course and formation of immunosuppressive states. Currently herpesviruses considered as triggers of many somatic and chromosomal disorders. The authors identify characteristics of the disease, depending on the group to which herpesviruses belong (alpha, beta, gamma); present classification, diagnosis of herpesvirus diseases, new data on gastrointestinal tract disorders and modern treatment options.

Keywords: herpesvirus infection, children, classification, diagnosis, clinical manifestations, different organs and body system disorders, treatment.

Вирусы герпеса (известно 8 серотипов) широко представлены в человеческой популяции, способны поражать практически все органы и системы человека. По данным ВОЗ, смерт-

ность от герпетических инфекций (ГИ) занимает второе место после гриппа. К сожалению, на сегодняшний день, в связи с необходимостью кодировать основное заболевание по МКБ 10,

Контактная информация:

Савенкова Марина Сергеевна – д.м.н., проф.
каф. клинической функциональной диагностики
ФДПО ГБОУ ВПО Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва,
ул. Островитянова, 1
Тел.: (916) 608-27-32,
E-mail: mpsavenkov@mail.ru
Статья поступила 24.12.15,
принята к печати 11.01.16.

Contact Information:

Savenkova Marina Sergeevna – MD., Prof.
of Clinical functional diagnostics Department,
Pirogov Russian National Research
Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow,
Ostrovityanova str., 1
Tel.: (916) 608-27-32,
E-mail: mpsavenkov@mail.ru
Received on Dec. 24, 2015,
submitted for publication on Jan. 11, 2016.

большинство заболеваний герпесвирусной этиологии «уходит» в сопутствующий диагноз, и поэтому точной статистики данной патологии в России нет.

О распространенности герпесвирусов (ГВ) свидетельствуют данные статистики. Известно, что среди взрослого населения, 60–90% жителей нашей планеты в разные периоды жизни инфицируются хотя бы одним, а чаще несколькими типами вирусов, относящимися к семейству ГВ. У половины из них заболевание протекает с рецидивирующим течением. Особенностью ГИ являются сохранность вируса в организме в течение всей жизни и развитие транзиторных нарушений иммунной регуляции, обусловленных недостаточностью различных звеньев иммунной системы [1, 2]. В случае развития иммуносупрессивного состояния герпесвирусные заболевания способны вызывать тяжелые осложнения с летальным исходом.

По данным ВОЗ, частота инфицирования ГВ уступает только гриппу и другим возбудителям ОРВИ, а в структуре смертности ГИ занимают также лидирующее место. В США и странах Западной Европы проводят учет и регистрацию заболеваний, вызванных ГВ. В Российской Федерации ведется учет генитального герпеса, введенный в 1993 г., ветряной оспы (ВО), инфекционного мононуклеоза (ИМН) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) [3].

Различные ГВ рассматривают в качестве одних из основных патогенов при инфицировании беременных женщин, плаценты, плода, новорожденных, развитии внутриутробных инфекций, энцефалитов. Инфицированность ГВ изучалась при многих соматических, аутоиммунных и онкологических заболеваниях. В последнее десятилетие подтверждена этиологическая взаимосвязь ГВ в развитии гломерулонефрита, гепатита с формированием пороков желчевыводящих путей, билиарного цирроза печени, заболеваний респираторного тракта (ОРЗ, бронхиальной астмы), фебрильной нейтропении [4–6].

Известно, что формирование пороков развития в прежние годы в основном ассоциировалось с хромосомными aberrациями. Знания в этой области значительно расширились. На основании изучения маркеров инфекций у детей с синдромом Дауна было сделано предположение о возможном влиянии вирусной инфекции (вирусы простого герпеса – ВПГ, ЦМВИ, краснухи) на возникновение хромосомной патологии [7].

Из всех известных ГВ чаще у детей встречаются ЦМВ, вирус Эпштейна–Барра (ЭБВ), ВПГ 1-го, 2-го (ВПГ 1, 2) и 6-го типов (ВГЧ 6). Инфицирование происходит в большинстве случаев в первые 2–3 года жизни детей воздушно-капельным и контактно-бытовым путем, а также внутриутробно от больной матери. Внутриутробная ГИ может быть причиной самопроизвольных выкидышей, многих пороков развития плода, особенно головного мозга, а также перинатальных летальных исходов. Длительная

персистенция ГВ в организме человека связана с их способностью «ускользать» от иммунного ответа, приводить ко вторичному иммунодефициту, уменьшению продукции ИНФа и ИНФγ, что способствует активации вирусов [8], а также интеграции ДНК вируса в геном клеток.

У детей с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта нами была выявлена высокая частота герпесвирусного инфицирования (44,9%), причем большинство детей было инфицировано ЭБВ (63,5%) и ЦМВ (59,1%). Частота инфицирования при респираторной патологии вирусами ВПГ 1, 2 и ВГЧ 6 была значительно ниже (33,9 и 8,7%) [6]. ГВ в организме человека способствуют микст-инфицированию, вступая в различные взаимоотношения с другими вирусами, бактериями, внутриклеточными паразитами. Продолжительное хроническое течение заболевания приводит к вторичной иммунной недостаточности и активации вирусной инфекции.

ГИ могут протекать в различных формах – острых и хронических.

Особое значение принадлежит вирусам герпеса в структуре поражений ЦНС, которые протекают в виде острых и хронических менингоэнцефалитов, являются кофакторами канцерогена, триггерами развития онкологических заболеваний, дебюта эпилепсии и ДЦП.

Следует особо подчеркнуть, что все ГИ способны к рецидивированию и могут неоднократно на протяжении жизни проявлять свою активность по ряду причин (реинфицирование, стресс, оперативное вмешательство, инфицирование другим вирусом и др.). После перенесенного герпесвирусного энцефалита возможно обострение этой инфекции в отдаленные сроки – спустя месяцы и даже годы.

На сегодняшний день имеет значение инфицирование одновременно несколькими возбудителями, что создает сложности при выборе комбинированной терапии.

Показания к обследованию детей на герпесвирусные инфекции:

- отягощенный анамнез матери и ребенка;
- угроза прерывания беременности, гестоз;
- вирусные заболевания во время беременности;
- преждевременные роды, зеленые околоплодные воды;
- малый вес и рост при рождении;
- наличие дефектов плаценты;
- оказание реанимационных мероприятий;
- травма головного мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния, гидроцефалия;
- судорожный синдром;
- аномалии развития;
- задержка психического развития, прибавки массы тела и роста;
- длительный фебрилитет (или субфебрилитет);
- больные с резистентными формами заболевания;
- органическое поражение ЦНС, ДЦП.

В настоящее время изучено более 80 представителей семейства ГВ, однако патогенными для человека являются только 8. Согласно классификации, их подразделяют на 3 группы: альфа-, бета- и гамма-герпесвирусы:

Альфа-герпесвирусы:

- Вирус простого герпеса человека 1-го типа (ВПЧ 1);
 - Вирус простого герпеса человека 2-го типа (ВПЧ 2);
 - Варицелла зостер вирус 3-го типа (ВЗВ 3).
- Бета-герпесвирусы:**
- Цитомегаловирус 5-го типа (ЦМВ);
 - Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6);
 - Вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ 7).

Гамма-герпесвирусы:

- Вирус Эбштейна–Барра 4-го типа (ВЭБ);
- Вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ 8).

В таблице представлены основные формы заболевания, вызываемые ГВ.

Для α -герпесвирусов характерен быстрый рост. Вирусы размножаются в эпителиальных клетках, вызывая цитолитическое действие. В нейронах вирусы данной группы вызывают латентную, персистирующую инфекцию.

Для β -герпесвирусов характерен медленный рост (латентная инфекция) в клетках эпителия слюнных желез, миндалин, почках, лимфоцитах. Вирусы оказывают цитомегалическое, пролиферативное действие. Инфекция может принимать генерализованную и латентные формы.

К подсемейству γ *herpes virinae* относится ВЭБ и ВГЧ 8. ВЭБ растет в лимфоцитах человека, оказывает лимфопролиферативное действие. Вирус вызывает латентную инфекцию в лимфоидной ткани, лимфоцитах, эпителиальных клетках полости рта и глотки, слюнных железах. ВЭБ вызывает размножение В-лимфоцитов и персистирует в них. ВГЧ 8 – вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV), который по геномной организации является наиболее близким обезьяньему ГВ Саймири (HVS).

Классификация герпетической инфекции:

- по механизму заражения:
приобретенная: первичная, рецидивирующая (вторичная), врожденная;
- по форме течения инфекционного процесса:
латентная, локализованная, распространенная, генерализованная;
- по локализации поражений: кожа, слизи-

Таблица

Клинические формы заболеваний, вызываемых ГВ [8]

Группа	Вирусы	Первичная инфекция	Реактивация после латенции
Альфа	ВПЧ 1	Первичный HSV гингивостоматит HSV-энцефалит (редко) Неонатальная HSV-инфекция Генитальная HSV-инфекция	Рецидивирующий орально-лабиальный герпес Рецидивирующий аногенитальный герпес HSV-энцефалит HSV-эзофагит HSV-гепатит
	ВПЧ 2	Генитально-ректальный герпес Неонатальный герпес Менингоэнцефалит Крестцовый радикулит	Генитальный герпес HSV-менингит HSV-энцефалит (редко) Хроническая кожно-слизистая форма
	ВЗВ	Субклиническая инфекция (ВО, опоясывающий лишай)	Постгерпетическая невралгия, язвенно-некротическая форма (СПИД-индикаторный признак)
Бета	ЦМВ	Субклиническая инфекция Гетерофильно-негативный мононуклеоз	CMV-ретинит CMV-колит/холангит CMV-пневмония (редко) CMV-адреналовая недостаточность Нарушение функции костного мозга
	ВГЧ 6	Розеолезная сыпь	Возможен гепатит Возможна интерстициальная пневмония у лиц с иммунодефицитом Рассеянный склероз
	ВГЧ 7	У детей возможна экзантема	Не идентифицирована
Гамма	ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз Саркома мышц Энцефалит у новорожденных Лимфоидная интерстициальная пневмония у детей	EBV-ассоциированный лимфопролиферативный синдром EBV-обусловленная лимфома ЦНС
	ВГЧ 8	Неизвестно	Ассоциация с саркомой Капоши Лимфома Болезнь Коссельмана

стые оболочки, дыхательные пути, глаза, урогенитальные органы, нервная система, внутренние органы;

- по тяжести: легкая, среднетяжелая, тяжелая.

Диагностика герпетической инфекции:

1) основной метод – серологическое исследование крови (метод ИФА) с определением классов антител IgG и IgM (ВПГ 1, 2, ВЗВ 3, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6, ВГЧ 7, ВГЧ 8);

2) при необходимости, для углубленной диагностики, или в случае не совсем ясных для понимания результатов, применяют метод ПЦР: крови, ликвора, мочи, слюны, материал из операционной раны (выбор зависит от локализации и генерализации процесса); определяется авидность к ЦМВ, количество копий вируса;

3) в случае летального исхода (при вскрытии) рекомендуется ПЦР-диагностика из органов-мишеней при подозрении на ГИ.

Среди 8 представителей семейства ГВ, поражающих человека, на сегодняшний день особое место принадлежит ГВ человека 6-го типа.

ГВ 6-го типа (HHV-6, ВГЧ 6) недавно был внесен в список известных человеческих патогенов и является возможной причиной развития таких заболеваний, как рассеянный склероз, энцефалит, лихорадка у детей с судорожным синдромом, ИМН, «внезапная экзантема». Существуют данные о том, что HHV-6 является кофактором СПИДа, некоторых форм карцином шейки матки и назофарингеальных карцином [9]. Выделяют также заболевания, ассоциированные с персистентной HHV-6-инфекцией, к которым относятся: лимфопролиферативные (иммунодефицит, лимфоаденопатия, поликлональная лимфопролиферация); злокачественные лимфомы (неходжкинская лимфома, периферическая Т-клеточная лейкемия, В-клеточная лимфома,

дерматопатическая лимфоаденопатия, болезнь Ходжкина, синусоидальная В-клеточная лимфома, плеоморфная Т-клеточная лимфома).

Согласно международной классификации, HHV-6 – это ДНК вирус подсемейства *Betaherpesvirinae* рода *Roseolovirus*, имеет два серологических подтипа – 6А и 6В. Инфекция, индуцированная HHV-6А, наблюдается реже, и роль данного варианта вируса в патологии человека недостаточно ясна. Предположительно штаммы HHV-6А являются нейровирулентными, тогда как HHV-6В является основным этиопатогеном внезапной экзантемы, он чаще выделяется у пациентов с лимфопролиферативными и иммуносупрессивными заболеваниями [10]. Размножение вируса происходит довольно быстро. В экспериментах *in vitro* было показано, что ростовой цикл вируса длится 4–5 дней, причем репродукция вируса сопровождается деструкцией и лизисом клеток. К 5–10-му дню почти 90% всех клеток поражаются вирусом [11]. Основным путем передачи вируса в естественных условиях является воздушно-капельный.

Известно, что основными причинами поражения ЦНС являются ГВ, в т.ч. в 20–27% – ЦМВ, в 10–15% – ВЭБ, в 15–20% – ВПГ [12–15].

Однако сведения, касающиеся влияния HHV-6 в возникновении судорог у детей, крайне малочисленны и противоречивы.

Нами было изучено значение HHV-6 в структуре возникновения судорожного синдрома у 114 детей. Для диагностики HHV-6 было предложено использовать комплекс методов, однако более информативным является метод ПЦР с определением ДНК вируса в крови. На частоту повторных судорог данный вирус не оказывает влияния и обнаруживается у детей как при впервые возникших судорогах, так и при повторных.



Достоверно чаще ННВ-6 выявлялся при судорогах с фебрильной провокацией, чем при нейроинфекции и эпилепсии. Выздоровление у детей с судорожным синдромом, обусловленным ННВ-6, наблюдалось лишь в 28% случаев, при этом у них чаще в исходе заболевания развивалась эпилепсия (у 38,8%) [16].

На протяжении 4 лет (2010–2014 гг.) в НПЦ нами проводилась работа по изучению инфицирования внутриклеточными патогенами (хламидиями, микоплазмами) и ГВ (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1, 2) детей с ДЦП, эпилепсией, гидроцефалией. С этой целью была разработана программа, которая включала: комплексное обследование (ИФА и ПЦР-диагностика в разных средах – крови, слюне, моче), соматическое и функциональное обследование больных, консультации специалистов и выбор противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Следует отметить, что данная группа детей требует динамического наблюдения многих специалистов, поскольку у большинства герпесвирусные заболевания являются результатом врожденной патологии, затрагивающей многие органы, и связаны с нарушением их функций (легких, сердца, паренхиматозных органов, мозга). Это не только неврологи и нейрохирурги, но и педиатр, инфекционист, отоларинголог, кардиолог, неонатолог, окулист, логопед.

Из 86 детей с патологией ЦНС маркеры ГВ выявлены у большинства (ЦМВ – у 94%, ВЭБ – у 64,7%, ВПГ 1, 2 – у 76%). Дебют заболевания с судорожного синдрома отмечался у 58,3%. Анализ клинического течения заболевания, данных серологических исследований позволил высказать предположение о том, что внутриклеточные инфекции не являются причиной развития внутриутробных инфекций. Значение хламидийной и микоплазменной инфекций за последние 2 года значительно уменьшилось. Они могут быть триггерами, принимать участие в микст-инфекциях, наслаиваясь на ГИ. Микст-инфицирование на сегодняшний день является преобладающим у данного контингента детей.

По результатам этого исследования следует в ранние сроки предусмотреть назначение этиотропной (противовирусной, иммуномодулирующей) терапии, так как ГИ непосредственно влияют на исходы заболевания. Смешанные варианты инфекции, а также хроническое течение требуют назначения более продолжительных курсов терапии – 14–21 день, введения иммуноглобулинов (как внутривенно – нецитотекта, интраглобина, октагама, так и внутримышечно – антицитомегаловирусного, против ВЭБ, ВПГ 1, 2 и ВГЧ 6), а также антибиотиков.

Положительная серологическая динамика отмечалась при лечении ВЭБ-инфекции (у 62,5% детей). Менее значимые результаты получены при лечении ЦМВИ и ВПГ 1, 2. Дети с тяжелым поражением ЦНС нуждаются в динамическом серологическом контроле, а также более длительном катamnестическом наблюдении.

Поражения желудочно-кишечного тракта, связанные с ГВ. Вирусные диареи, описанные в литературе, в основном связаны с кишечными инфекциями (ротавирусы, энтеровирусы, аденовирусы, калицивирус и др.). Мало работ, касающихся герпесвирусного поражения кишечника. Поражение слизистых оболочек у новорожденных детей может происходить при инфицировании околоплодных вод ВПГ 1, 2 антенатально, а также при контакте с больными родителями. Везикулы (размерами 0,2 см, окруженные зоной гиперемии) могут появиться на слизистых оболочках вокруг ануса, в прямой кишке, толстом кишечнике, затем вскрываются, образуя дискретные язвы, возможно присоединение бактериальной инфекции. У новорожденных в этой связи имеется большой риск развития дисбактериоза.

При ЦМВИ воспалительные заболевания кишечника описаны в виде болезни Крона, язвенного колита [17, 18]. С помощью ПЦР-диагностики подтверждается наличие ДНК ЦМВ в прямой кишке. При ЦМВИ, как правило, первоначально поражаются слюнные железы, в которых обнаруживаются мононуклеарные инфильтраты. Одновременно с поражением слюнных желез наблюдается перерождение эпителия желудка и кишечника с развитием эрозий и язв и лимфогистиоцитарными инфильтратами в толще кишечной стенки. Имеются сообщения о развитии аутоиммунного гастрита при хроническом течении ВЭБ-инфекции. Этиология гастрита подтверждалась наличием ДНК вируса в биоптатах слизистой оболочки кишки, обнаружением аутоантител к микросомам париетальных клеток желудка в титрах 1:20 и более [18]. При язвенном колите и болезни Крона с помощью ПЦР-диагностики на поверхности пораженной слизистой оболочки кишечника обнаруживали ДНК вирусов ВЭБ и ВГЧ 6 [19].

Лечение герпетической инфекции. Выбор тактики лечения ГИ определяется следующими факторами: возрастом, тяжестью заболевания, разновидностью ГВ, наличием осложнений. Для получения оптимального терапевтического эффекта необходима высокая чувствительность вирусов к различным препаратам: антигерпетическим, иммуномодуляторам, иммуноглобулинам.

Антигерпетические препараты. Среди всех антигерпетических препаратов ацикловир часто применяется в педиатрической практике по ряду присущих ему свойств – высокой избирательности и низкой токсичности. Однако чувствительность различных вирусов к нему неодинакова. В порядке убывающей чувствительности к ацикловиру они располагаются следующим образом: ВПГ 1, ВПГ 2, ВЗВ 3, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6, ВГЧ 7. Следует учитывать также и то обстоятельство, что препараты группы ациклических нуклеозидов подавляют только активную репликацию ГВ. Для предотвращения рецидивов нередко требуется более продолжительное лечение.

Аномальные нуклеозиды:

Ацикловир 9-(2-гидроксиэтоксиметил)-гуанин, Зовиракс (Glaxo Wellcome S.A.), Виролекс (KRRA) применяют при ВПГ 1, 2, ВЗВ 3. Ацикловир блокирует синтез вирусной ДНК и защищает неинфицированные клетки.

Форма выпуска:

- флаконы по 250 мг препарата в виде натриевой соли;
- таблетки и капсулы по 0,2 и 0,4 г препарата;
- мазь-крем для наружного применения 5%;
- глазная мазь 3%.

Детям 3 мес–2 лет доза составляет 0,1 г, старше 2 лет – 0,2 г х 3 раза в день, взрослым 0,2 г х 5 раз в день (5–10 дней). При ВО и опоясывающем лишае детям (20 мг/кг х 4 раза): до 2 лет – 0,2 г х 4 раза в день, 2–5 лет – 0,4 г х 4 раза в день; старше 6 лет – 0,8 г х 4 раза в день (5–10 дней).

Новорожденным внутривенно 10 мг/кг массы каждые 8 ч в течение 10–14 дней. Взрослым и детям старше 12 лет – обычная дозировка – 5 мг/кг массы каждые 8 ч.

При тяжелых формах ГИ, опоясывающем лишае ацикловир назначают внутривенно капельно в дозе 5 мг/кг каждые 8 ч, при менингоэнцефалите – 10–15 мг/кг каждые 8 ч. При генерализованной форме ВПГ 1, 2, ВО, у новорожденных и у детей с иммунодефицитом – 60 мг/кг/сут; 3 мес–12 лет – 25–40 мг/кг/сут; 12–18 лет – 15–30 мг/кг/сут в 3 введения. Курс – 2–3 недели.

Нежелательные реакции: сыпь, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, повышение активности печеночных ферментов, лейкопения, тромбоцитопения. Для предупреждения образования кристаллов в канальцах почек рекомендуется поддерживать достаточную гидратацию. При появлении симптомов нефропатии препарат отменяют.

Фамцикловир (Фамвир Novartis Farmaceutica S.A.) применяется с 18 лет. Является диацетил-6-деоксипроизводным пенцикловира. Пенцикловир является аналогом гуанозина, способного подавлять синтез вирусной ДНК. Эффективен при лечении постгерпетических ганглионитов, ганглионевритов.

Применяется при ВЗВ 3, генитальном герпесе, герпесвирусных поражениях губ ВПГ 1, ВПГ 2, ВЭБ, ЦМВ.

Дозы: 0,25–0,5 г х 3 раза в день или 0,75 х 1 р/сут (5–10 дней).

Валацикловир (Россия) (Валтрекс, Glaxo Smith Kline Pharmaceuticals S.A.) – L-валиловый эфир ацикловира. При пероральном приеме валацикловир в организме превращается в природную аминокислоту валин и ацикловир. По ингибирующему влиянию на вирусную ДНК-полимеразу ацикловир-трифосфат более чем в 100 раз превосходит Фамвир. Показанием к назначению является опоясывающий лишай, ВПГ.

Дозы: детям старше 12 лет по 1 г х 3 р/сут – 7 дней. При генитальном герпесе – 0,5 х 2 р/сут.

Ганцикловир (Цимевен JHP Pharmaceuticals LLC, США). При лечении ЦМВИ: ретинит, колит, эзофагит, пневмония, другие поражения внутренних органов или тяжелая системная инфекция у иммунокомпрометированных больных. Профилактика ЦМВИ при иммунодепрессивной терапии после трансплантации органов и костного мозга.

С осторожностью детям до 12 лет, больным с тромбоцитопенией, лейкопенией.

Внутривенно капельно 10 мг/кг/сут в 2 введения (14–21 день), затем 5 мг/кг/сут. Поддерживающая терапия – 1 г х 3 раза в день (в таблетках) или 0,5 г 6 раз в день. Профилактика ЦМВИ – по 1 г 3 р/сутки.

Противопоказания: беременность, кормление грудью, низкое содержание нейтрофилов ($<0,5 \cdot 10^9$ /л) или тромбоцитов, возраст до 12 лет.

Ванганцикловир (Вальцит Patheon Inc, Канада). При лечении ЦМВ-ретинита, профилактика ЦМВИ у пациентов после трансплантации органов.

Доза: 0,9 г /сут х 1 раз. После трансплантации – 100 суток. Взрослым с ретинитом – 0,9 г х 2 раза.

Нежелательные реакции: тошнота, лейкопения, нейтропения, тремор.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, 450 мг.

Иммуноглобулины для внутривенного введения [20, 21].

На сегодняшний день иммуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ) являются высокоэффективными, высококачественными и безопасными лекарственными средствами. В педиатрии рассматриваются два основных направления назначения ИГВВ:

1) заместительная терапия для обеспечения иммунной защиты детей со сниженным уровнем антител или их дисфункцией;

2) регуляция (или модуляция) иммунитета при заболеваниях, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы.

Классификация иммуноглобулинов на практике отражает особенность их антительного состава:

• *Первая группа – стандартные иммуноглобулины для внутривенного введения.* Содержат преимущественно антитела класса IgG (Интрафект, Интраглобин, иммуноглобулин человека нормальный, Октагам). Следует отметить, что все препараты данной группы не являются дженериками, так как у них разные способы производства, состав подклассов IgG, способы и количество стадий инактивации и элиминации вирусов. Для выбора иммуноглобулинов следует отдавать предпочтение препаратам с обеспеченной инактивацией вирусов. Методы инактивации вирусов у разных производителей варьируют. Для безопасности применения и эффективности лечения необходимо выбирать препараты как минимум с двумя методами очистки, а также

обратить внимание в инструкции на гарантию элиминации парвовируса В 19.

• *Вторая группа – обогащенные иммуноглобулины для внутривенного введения.* Представлена единственным препаратом – Пентаглобином, который содержит антитела всех классов – IgG (76%), IgM (12%) и IgA (12%). Пентаглобин разработан для лечения тяжелых бактериальных инфекций, сепсиса. Применяется для профилактики инфекций у пациентов с иммунодефицитными состояниями и высоким риском развития гнойно-септических заболеваний. Преимущества лечения Пентаглобином перед стандартными ВВИГ в последние годы были доказаны многочисленными клиническими исследованиями и подтверждены международными экспертами. Пентаглобин содержит широкий спектр антител против клинически ревалентных микроорганизмов. Наш опыт показал, что ГИ может протекать в смешанной форме (вирусно-бактериальная ассоциация), подтвержденной положительным прокальцитонинным тестом (ПКТ), и в этом случае показано введение Пентаглобина.

Обязательным условием правильного использования Пентаглобина является соблюдение рекомендуемой скорости введения препарата:

- новорожденным и грудным детям – 1,7 мл/кг массы тела/ч с помощью инфузомата;
- детям старшего возраста и взрослым – первые 100 мл – 0,4 мл/кг массы тела/ч, после этого непрерывно 0,2 мл/кг массы тела/ч до достижения 15 мл/кг массы тела/ч в течение 72 ч;

Форма выпуска: раствор для инфузий, 50 мг/мл (флак.) 50 и 100 мл (иммуноглобулин человека нормальный (IgG+IgM+IgA)).

• *Третья группа – специфические или гипериммунные иммуноглобулины для внутривенного введения.* Содержат антитела класса IgG в концентрациях против определенных возбудителей, значительно превышающих их в стандартных иммуноглобулинах (Неоцитотект). Неоцитотект применяется при внутриутробной инфекции, обусловленной ЦМВ. Отличается от виростатиков отсутствием токсичности, хорошей переносимостью. Основное действие базируется на нейтрализации свободных и связанных с клеткой вирусов. Продолжительность лечения должна контролироваться динамикой серологических показателей (титров антител).

НеоЦитотект (MERZ, Германия). Применяется для лечения различных форм ЦМВИ, в частности, острой – у новорожденных и недоношенных; для профилактики и лечения ЦМВИ у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами.

В Неоцитотекте концентрация антицитомегаловирусных антител увеличена в 2 раза по сравнению с Цитотектом и соответствует 100 ЕД/мл.

Разовая доза Неоцитотекта не зависит от возраста – 1–2 мл/кг массы тела с повторными

введениями каждые 48 ч до исчезновения симптомов.

Форма выпуска: раствор для инфузий, 50 мг/мл: амп. 10 и 20 мл; флак. 50 и 100 мл.

Использование иммуноглобулинов с виростатическими препаратами дает лучшие результаты.

При тяжелых формах инфекций показано введение внутривенных иммуноглобулинов. Показания: тяжелые формы вирусных и бактериальных нейроинфекций (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, энцефаломиелит, миелит), сепсис, генерализованная герпетическая инфекция, синдром Гийена–Барре, рассеянный склероз, тромбоцитопеническая пурпура, синдром Кавасаки, другие аутоиммунные заболевания.

Иммуномодуляторы

Инозин пранобекс (Изопринозин, Teva; Гроприносин, Гедеон-Рихтер). Инозин пранобекс относится к метаболитам натуральных пуринов.

Противовирусное действие инозина пранобекс связано с подавлением репликации ДНК и РНК вирусов путем связывания с рибосомой клетки и изменением ее стереохимического строения. Иммуномодулирующий эффект обусловлен стимуляцией функциональной активности Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных киллеров. Препарат увеличивает продукцию интерлейкинов, стимулирует биохимические процессы в макрофагах, повышает синтез антител, инициирует продукцию интерферонов, уравнивает баланс клеточного и гуморального иммунитета.

Назначается при ГВ (ВЭБ, ВО, ВПГ 1, 2, а также при ОРВИ, бронхиальной астме).

Применяют в дозе 50–100 мг/кг детям с 2-летнего возраста в остром периоде болезни и для профилактики. Лечение может назначаться курсами по 10 дней. При хронических формах – до 3 курсов с перерывами по 10 дней.

Пидотимод (Имунорикс, Abbott) относится к иммуномодуляторам пептидной структуры. Основное иммунологическое воздействие Имунорикса связано со стимуляцией выработки γ -интерферона и секреторного IgA; нормализацией взаимоотношений между Т-хелперами и Т-супрессорами; усилением хемотаксиса и фагоцитоза, увеличением пролиферации лимфоцитов. Одним из уникальных достоинств Имунорикса является влияние его на дендритные клетки, которые способны перерабатывать антиген и предоставлять его Т-хелперам.

Показана иммунокоррекция при грибковых, вирусных и бактериальных инфекциях с 3 лет по 400 мг (в 1 флаконе) х 2 раза в день при острых заболеваниях, для профилактики – 400 мг х 1 раз в день. Доза для взрослых – 800 мг (по 2 флакона) х 2 раза в день. Курс лечения – от 15 до 30 дней. При ГИ курс лечения может быть продолжен под контролем серологических показателей. Может применяться как в остром периоде болезни, так и для профилактики.

Виферон (Россия) суппозитории ректальные 150 тыс МЕ, 500 тыс МЕ, 1 млн МЕ и 3 млн

МЕ в зависимости от возраста. Новорожденным назначают по 150 тыс МЕ, детям до 7 лет – по 500 тыс МЕ 1–2 раза, старше 7 лет – 1 млн МЕ 1–2 раза в день. Курс – 15–30 дней.

Ликопид – за 30 мин до еды детям по 1 мг в сутки (1 таблетка), взрослым по 10 мг в сутки (1 таблетка). Курс – 10 дней.

Таким образом, на сегодняшний день гер-

песвирусные инфекции являются междисциплинарной проблемой, знания о которой только будут пополняться в будущем. Лечение в разном возрасте требует индивидуального подхода, включая динамическое катamnестическое наблюдение не только детей, но и матерей, а нередко и других членов семьи. Именно от этих факторов будет зависеть успех лечения.

Литература

1. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Сарычев А.М., Григорян А.В. Хроническая инфекция вируса Эпштейна-Барра у детей: современные аспекты диагностики и лечения. *Consilium medicum*. 2006; 2: 29–35.
2. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения. *Педиатрия*. 2007; 86 (4): 79–85.
3. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Герпесвирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: Методические рекомендации № 41. М.: Правительство Москвы. Департамент здравоохранения, 2007: 118.
4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Спец. Лит., 2013: 667.
5. Баринский И.Ф., Шабалина Н.В., Никитина А.А. Персистирующие герпесвирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом. *Клиническая практика*. 2012; 3: 21–24.
6. Абдулаев А.К. Клинико-функциональное значение герпесвирусного инфицирования у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта: Автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 2011: 29.
7. Малкова Е.М., Тирещенко И.П., Петрова И.Д. Обнаружение маркеров внутриутробных инфекций у детей с синдромом Дауна. *Детские инфекции*. 2007; 1: 42–45.
8. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: Справочник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 311.
9. Murakami K. A study of the relations hip between initial febrile seizures and human herpes virus 6, 7 infections. *NoToHattatsu*. 2004; 36 (3): 248–252.
10. Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе. *Лечащий врач*. 2004; 5: 611.
11. Abdel-Haq NM, Asmar BI. Human herpesvirus 6 (HHV6) infection. *Indian J. Pediatr*. 2004; 71 (1): 89–96.
12. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е., Ермакова Т.М., Тебеньков А.В. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. *Детские инфекции*. 2012; 1: 60–63.
13. Протас И.И., Хмара М.Е. Современные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции центральной нервной системы Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002; 2: 73–75.
14. Хмара М.Е. Герпетическая инфекция ЦНС: клинико-морфологические и патогенетические аспекты. *Consilium medicum*. Инфекции и антимикробная терапия. 2005; 7 (4).
15. Ющук Н.Д., Степанченко А.В., Деконенко Е.П. Поражения нервной системы при герпетических инфекциях: учебное пособие. М.: Профиль, 2005: 96.
16. Ващура Л.В., Савенкова М.С. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника). *Лечащий врач*. 2014; 11: 18–24.
17. Alcala MJ, Casellas F, Pallares J, deTorres I, Malage; ada J-R. Infection por cytomegalovirus en pacientes concolitisulcerosa tratados con colectomia. *Med. Clin*. 2000; 11 (6): 201–204.
18. Волюнец Г.В., Беляев Д.Л., Виноградова Т.В., Мурашкин В.Ю., Бабаянц А.А., Шаповалова Т.Г., Семенов А.В. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007; 52 (6): 73–81.
19. Ruther U, Nunnensiek C, Muller HA, Bader H, Jipp P. Interferonalpha (INF alpha 2a) therapy for herpesvirus-associated in flammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease). *Hepatogastroenterology*. 1998; 45 (21): 691–699.
20. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике: Пособие для врачей. М.: РМАПО, 2008: 59.
21. Кондратенко И.В., Заплатников А.Л., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? *Детская больница*. 2010; 4: 56–60.