

УДК 616.523:616.98-092:575-036.22-07-08:615.37

Савчук А.И.¹, Гайдей В.Р.¹, Мовлянова Н.В.¹, Слободниченко Л.Н.²

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

² Одесская городская клиническая инфекционная больница, Одесса, Украина

Savchuk A.¹, Haydey V.¹, Movlyanova N.¹, Slobodnichenko L.²

¹ Odessa national medical university, Odessa, Ukraine

² Odessa city clinical infectious hospital, Odessa, Ukraine

Клинические особенности течения герпетических инфекций у детей и оптимизация их лечения

Clinical peculiarities of herpetic infection in children
and its therapy optimization

Резюме

Оценена эффективность использования рекомбинантного α -2b-интерферона Витаферона® в лечении гепатитов, вызванных вирусами семейства герпеса. Установлено, что применение препарата в составе комплексной терапии способствует сокращению продолжительности основных симптомов заболевания и сроков лечения.

Ключевые слова: вирусная инфекция Эпштейна – Барр, цитомегаловирусная инфекция, гепатит, дети, Витаферон®.

Abstract

Recombinant α -2b-interferon Vitaferon® has been prescribed to the children with hepatitis, caused by herpetic viruses. The use Vitaferon® in the therapy leads to earlier reverse dynamics of disease clinical symptoms and recovery time of treatment.

Keywords: EBV-infection, CMV-infection, hepatitis, children, Vitaferon®.

■ ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения герпесвирусных инфекций (ГИ) заключается в широком распространении возбудителей, пантропности к органам и тканям, пожизненной персистенции и способности вызывать многообразные манифестные острые и хронические формы заболевания, сопровождающиеся иммуносупрессией. Согласно многочисленным исследованиям, около 90% всего населения планеты инфицировано одним, но чаще несколькими типами герпесвирусов, причем почти треть из них страдают хроническими рецидивирующими формами заболевания [1].

Инфицирование вирусами герпеса у половины населения происходит обычно в манифестной форме в детском и подростковом возрасте.

Другая часть населения переносит ГИ в атипичной, стертой или латентной форме. ГИ могут протекать тяжело с поражением печени, головного мозга, глаз у детей раннего возраста и пожилых лиц в силу физиологической иммуносупрессии, в частности недостаточности системы интерферона [2].

Печень при герпетических инфекциях может поражаться как непосредственно самим вирусом в силу его гепатотропности, так и опосредованно, вследствие активации иммунопатологических реакций. Гепатиты, вызванные вирусами герпеса, могут иметь тяжелое течение и склонны к хронизации [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинических особенностей герпетических инфекций IV–VI типов у детей на основе современной диагностики с использованием ПЦР и ИФА и усовершенствование их терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением было 195 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, которые находились на лечении в Одесской городской клинической инфекционной больнице в 2015–2016 гг. Диагноз ГИ устанавливался путем определения специфических антител в сыворотке крови классов IgM и IgG к капсидному (VCA) и раннему (EA) антигену, IgG к позднему антигену EBNA вируса Эпштейна – Барр (EBV), а также IgM и IgG к CMV, авидности IgG к CMV и IgG к VCA EBV. Методом ПЦР определялись ДНК EBV, цитомегаловируса (CMV) и вируса герпеса VI типа (HHV-6) в сыворотке крови, слюне и моче. Кроме того, оценивались клинические анализы крови, мочи, биохимические показатели крови, по показаниям УЗИ брюшной полости. Все пациенты были тестированы на наличие в крови маркеров вирусных гепатитов, токсоплазмоза, энтеровирусов, вирусов простого герпеса и антител к ВИЧ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным клинико-лабораторных исследований, у 108 (77,1%) детей с EBV-инфекцией (n=140) заболевание протекало в форме инфекционного мононуклеоза, сопровождавшегося лихорадкой (100%), достигавшей фебрильных цифр (62,0%), явлениями тонзиллита и лимфопролиферативным синдромом в виде увеличения шейных и подчелюстных лимфоузлов, поражения носоглоточной миндалины. Увеличение печени отмечалось у 84 (77,8%) пациентов в большинстве случаев на 3–4 см ниже края реберной дуги. При пальпации отмечалась мягкоэластическая консистенция и умеренная болезненность. У 100 (92,6%) обследованных отмечалось увеличение селезенки, чаще всего по данным УЗИ. Увеличение печени сопровождалось повышением активности трансаминаз у 31,5% (n=34) детей (АЛТ $2,25 \pm 0,37$; АСТ $1,10 \pm 0,14$ ммоль/чхл) и увеличением тимоловой пробы ($8,05 \pm 0,58$ ед.). При этом увеличения уровня билирубина не наблюдалось. Изменение биохимических показателей сопровождалось жалобами на умеренную боль в животе, чувство тяжести в правом подреберье, тошноту, отсутствие аппетита. Имела место безжелтушная

форма EBV-гепатита. Изменения гемограммы характеризовались лейкоцитозом с повышением содержания лимфоцитов (92,6%) и появлением атипичных мононуклеаров (83,3%).

Значительные трудности для диагностики представляли формы EBV-инфекции, не сопровождавшиеся лимфопролиферативным синдромом (n=32). В таких случаях заболевание протекало с клиникой лакунарной ангины, сопровождавшейся длительной лихорадкой, или ОРВИ. Заподозрить EBV-инфекцию в этих случаях позволяли развитие токсико-аллергической реакции и появление крупно-пятнистой сыпи в ответ на назначение амоксициллина врачами участкового звена. Диагноз подтверждался наличием IgM к VCA EBV и ДНК EBV в крови. Поражение печени в таких случаях отмечалось реже – 25,0% (n=8) и сопровождалось незначительными повышением трансаминаз и тимоловой пробы.

Острая CMV-инфекция (n=48) протекала с клиникой мононуклеоза в 27 (56,2%) случаях, преимущественно у детей старше 3 лет. Отмечались субфебрильная лихорадка (100%) в сочетании с явлениями фарингита или тонзиллита и умеренным лимфопролиферативным синдромом. У трети пациентов отмечалось увеличение печени в сочетании с повышением активности трансаминаз. При анализе гемограммы у всех пациентов имел место лимфоцитоз, атипичные мононуклеары обнаруживались в 29,6% случаев.

У 21 (43,8%) ребенка с острой CMV-инфекцией отмечалась фебрильная (52,4%) или субфебрильная (47,6%) лихорадка с появлением мелко-пятнистой сыпи розового цвета, исчезающей без пигментации. Увеличение печени с повышением активности трансаминаз наблюдалось у всех пациентов. Диагноз подтверждался обнаружением IgM к CMV, низкоавидных IgG к CMV и ДНК CMV в крови.

Клиника острой HHV-6 инфекции (n=7) характеризовалась длительной субфебрильной лихорадкой, умеренным увеличением лимфоузлов и появлением пятнистой сыпи (n=5). В гемограмме регистрировался лимфоцитоз, атипичные мононуклеары отсутствовали. Диагноз был подтвержден выявлением ДНК HHV-6 в крови и слюне пациентов. У 2 пациентов младшего возраста заболевание протекало с длительной фебрильной лихорадкой и появлением крупно-пятнистой сыпи. Диагноз подтверждался выделением ДНК HHV-6 из крови. Печень у всех пациентов с острой HHV-6 инфекцией оставалась интактной.

В современных условиях в терапии герпетических инфекций стали активно использоваться рекомбинантные интерфероны, действие которых направлено на сохранение клеточного гомеостаза, когда индукторы эндогенного интерферона неэффективны, вследствие угнетения иммунной системы [4]. Одним из препаратов рекомбинантного интерферона является отечественный препарат Витаферон®, выпускаемый в виде суппозиторий и представляющий собой рекомбинантный α -2b ИФН в дозировках 250 тыс., 500 тыс., 1 млн, 3 млн МЕ в 1 свече, а также аскорбиновая кислота в дозировках 15–22 мг, обладающая мощным антиоксидантным эффектом. Механизм противовирусного действия данного препарата основан на выраженном противовирусном, антимикробном и иммуномодулирующем действии, который базируется, как на непосредственном ингибировании репликации и транскрипции вирусов, так и на активации Т-лимфоцитов и

интенсивности дифференцировки В-лимфоцитов. Комбинация рекомбинантного α -2b-интерферона с аскорбиновой кислотой способствует увеличению его противовирусной активности и усилению его иммуномодулирующего действия. Твердый жир, входящий в состав суппозиторий, позволяет избежать аллергических реакций, возможных при использовании свечей на основе масла какао. Важным достоинством препарата является нетравматический путь введения, что важно при применении его у детей раннего возраста.

Лечение Витафероном® получали 19 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, у которых острая ГИ сопровождалась поражением печени. У 8 детей безжелтушная форма гепатита развивалась на фоне острой EBV-инфекции, у 11 детей – на фоне острой CMV-инфекции.

В остром периоде дети получали препарат дважды в сутки в дозе 250 тыс. МЕ с интервалом 12 часов на протяжении 10 дней. Наряду с приемом Витаферона® пациенты получали базисную терапию согласно Протоколу диагностики и лечения инфекционных заболеваний у детей (Приказ МЗ Украины № 354 от 09.07.2004), включавшую постельный или полупостельный режим, щадящую диету, применение макролидных антибиотиков при наличии ангины, десенсибилизирующие препараты, дезинтоксикационную терапию, гепатопротекторы и витамины. Группа сравнения (n=20; 7 пациентов с EBV-инфекцией и 13 детей с CMV) получала только базисную терапию. После стихания острых клинических проявлений заболевания, но сохранения гепатоспленомегалии и повышения активности трансаминаз, дети получали препарат из расчета 250 тыс. МЕ дважды в сутки через день до нормализации биохимических показателей крови.

У 5 детей с острым EBV-гепатитом и у 2 детей с острым CMV-гепатитом биохимическая ремиссия наступила через 3 месяца после назначения интерферонотерапии, еще у 3 детей с EBV-гепатитом и 3 детей с CMV-гепатитом – через 6 месяцев и у 6 детей с CMV-инфекцией – через 9 месяцев и сопровождалась сероконверсией: появлением высокоавидных IgG и исчезновением ДНК-возбудителя из крови, а у 10 пациентов – и из слюны. Наблюдения в катамнезе до 3 месяцев указывали на стойкую вирусологическую и биохимическую ремиссию.

У 1 обследуемого с EBV-гепатитом и 13 пациентов из контрольной группы с CMV-гепатитом спустя 9 месяцев сохранялась умеренная гиперферментемия в сочетании с выделением вируса из слюны, что указывало на хронизацию процесса.

■ ВЫВОДЫ

1. Герпетические инфекции, вызванные вирусами IV–VI типов у детей сопровождаются полиморфной клинической картиной, что затрудняет их диагностику. Острые формы заболевания часто сопровождаются поражением печени.
2. Длительное (до 9 месяцев) применение препарата Витаферон® у пациентов с гепатитами герпетической этиологии, показало его эффективность, хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов и позволило добиться вирусологической и биохимической ремиссии.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Isakov V.A. (2013) *Gerpeticheskie infektsii* [Herpes infection]. SPb.: SpetsLit.
2. Orehov K.V. (2004) Vrozhdannaya tsitomegalovirusnaya infektsiya [Congenital cytomegalovirus infection]. *Detskie infektsii*, no 1, pp. 49–55.
3. Uchaikin V.F. (2014) *Infektsionnaya gepatologiya* [Infectious Hepatology]. Moskva.: GEOTAR-Media.
4. Baranova A.A., Volodina N.N., Samsiginoi G.A. (eds.) (2007) *Ratsional'naya farmakoterapiya detskih zabolevanii* [Rational pharmacotherapy of childhood diseases]. M.:Litterra. vol. 2, p. 1088.

Поступила/Received: 27.06.2017

Контакты/Contacts: savchuk.antonina.1966@gmail.com