



### Уважаемые коллеги!

Представляем вам новый номер журнала «Вестник Ферона», который мы посвятили современным методам диагностики и лечения герпес-вирусных инфекций у детей, а также клинической практике применения препарата ВИФЕРОН® у пациентов с этими заболеваниями.

Если изначально свое название от греческого *herpein* («ползать») эта группа вирусов получила за их способность «расползаться» по клеткам организма, то сегодня можно говорить о «расползании» герпеса по планете. По данным исследований, уже до 90% населения земли инфицированы одним или несколькими типами вируса.

Учитывая высокую восприимчивость человека к данным вирусам и разнообразие путей их распространения –

от бытового и воздушно-капельного до внутриутробного, – проблема своевременной диагностики и лечения герпес-вирусных инфекций у детей особенно актуальна.

И хотя полное исцеление на сегодняшний день невозможно, современные препараты, например интерферонсодержащие, достаточно успешно подавляют размножение вируса в организме человека. При этом, выбирая схему лечения для пациентов раннего возраста, необходимо руководствоваться соображениями не только эффективности, но и безопасности. Препараты ВИФЕРОН® в форме суппозиторий ректальных и геля разрешены к применению у беременных с 14-й недели гестации и детям с первых дней жизни, включая недоношенных.

В этом номере мы постарались предоставить вам наиболее актуальную и интересную информацию о современных методах диагностики и терапии различных врожденных и приобретенных герпес-вирусных инфекций у детей, включая цитомегаловирусную инфекцию, инфекционный мононуклеоз, герпес-вирусные гепатиты, первичный гормоночувствительный нефротический синдром, ассоциированный с герпес-вирусной инфекцией; а также поделиться опытом практического применения препаратов ВИФЕРОН® при их лечении.

Надеемся, что материалы этого и последующих номеров нашего журнала будут полезны в вашей ежедневной клинической практике.

С уважением,  
главный редактор журнала «Вестник Ферона»,  
научный руководитель компании «Ферон»,  
доктор биологических наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ **В.В. Малиновская**



**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Главный редактор – **В.В. Малиновская**, доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ

**Г.А. Галегов**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского МЗ РФ

**Т.А. Чеботарева** доктор медицинских наук, профессор кафедры дет. инф. болезней ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, в. н. с. отдела координации исследований Управления организации и координации научной деятельности

**И.Н. Захарова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ

**М.В. Дегтярева**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неонатологии РНИМУ

**О.В. Зайцева**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета

**Л.Н. Мазанкова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ

**Г.А. Самсыгина**, доктор медицинских наук, профессор, главный редактор «Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского»

**Н.А. Малышев**, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73  
Тел.: 8 (499) 193-07-03

e-mail: info@viferon.ru

сайт: http://www.viferon.ru

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ № ФС77-40988 от 16 июля 2010 г. Тираж 5000 экз.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт», 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2

**CONSILIUM / Консилиум**

**Инфекционный мононуклеоз: проблемы диагностики и лечения** / В.Н. Тимченко, Т.М. Чернова.....3

*Infectious mononucleosis: Diagnostics and Treatment Problems* / V.N. Timchenko, T.M. Chernova

**Алгоритм вирусологического лабораторного обследования недоношенных новорожденных детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией в течение первого года жизни и влияние терапии препаратом ВИФЕРОН® на исход внутриутробной инфекции** / М.В. Павлова, Н.Е. Федорова, З.С. Гаджиева, А.А. Адиева, Ж.В. Евсегнеева, С.Н. Щербо, Е.Г. Гетия, И.Г. Солдатова, М.В. Дегтярева, Н.Н. Володин, Е.Н. Выжлова, В.В. Малиновская, А.А. Куш.....8

*The algorithm of virologic laboratory examination of premature newborns with congenital cytomegalovirus infection in the course of their first year of life and the therapeutic effect of VIFERON® medications on the outcome of a congenital infection* / M.V. Pavlova, N.E. Fedorova, Z.S. Gadzhieva, A.A. Adieva, Zh.V. Evsegneeveva, S.N. Scherbo, E.G. Getiya, I.G. Soldatova, M.V. Degtyareva, N.N. Volodin, E.N. Vyizhlova, V.V. Malinovskaya, A.A. Kusch

**Герпес-вирусные гепатиты у детей** / В.Ф. Учайкин, А.В. Смирнов, С.Б. Чуелов, А.Л. Россина.....21

*Herpesviral hepatitides in children* / V.F. Uchaikin, A.V. Smirnov, S.B. Chuelov, A.L. Rossina

**Эффективность виферонотерапии у детей с первичным гормоночувствительным нефротическим синдромом, ассоциированным с герпес-вирусной инфекцией** / А.А. Лындин, В.В. Длин, В.В. Малиновская, Е.А. Ружицкая, Т.С. Гусева, О.В. Паршина, М.Б. Бояджан, М.Ю. Юдин.....34

*Effectiveness of VIFERON medications in the treatment of children with primary hormone-sensitive nephrotic syndrome associated with a herpesviral infection* / A.A. Lyindin, V.V. Dlin, V.V. Malinovskaya, E.A. Ruzhitskaya, T.S. Guseva, O.V. Parshina, M.B. Boyadzhan, M.U. Udin

**MEMORIA COLLEGAM / Памяти коллеги**

**Татьяна Геннадиевна Тареева: врач, женщина, ангел-хранитель... / Памяти врача, акушера-гинеколога, доктора наук, руководителя II акушерской клиники МОНИИАГ.....46**

*Tatyana Gennadievna Tareeva: Doctor, Woman, Guardian Angel... / Recollections of T.G. Tareeva, a doctor, obstetrician-gynaecologist, PhD, director of the second obstetrical clinic MONIAG (Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology)*

**INTER COLLEGAS / Между коллегами**

**В.Н. Тимченко: «Педиатр должен оставаться немного ребенком» / Интервью о детском иммунитете и особенностях лечения инфекций у детей.....50**

*V.N. Timchenko: «A pediatrician should be a child at heart» / an interview about children's immune system and peculiarities of treating infections in children*

**Г.А. Галегов: «Чем опасен вирус герпеса и как с ним справиться» / Интервью об эффективной терапии герпес-вирусной инфекции.....54**

*G.A. Galegov: «What is a dangers of the herpes virus and how to manage it» / an interview about effective therapy of a herpesviral infection*

**AD NOTAM / Кто что где пишет о нас.....58**

**Who, what, where writes about us**

**IPSISSIMA VERBA / Слово в слово**

**Кроссворд.....60**

Crossword

# Инфекционный мононуклеоз: проблемы диагностики и лечения

**В.Н. ТИМЧЕНКО, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, Т.М. ЧЕРНОВА, КАНДИДАТ МЕДИЦИНСКИХ НАУК,**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, РОССИЯ

**И**нфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова, моноцитарная ангина, идиопатическая железистая лихорадка, болезнь Пфайффера, острый доброкачественный лимфобластоз) вызывается вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), ДНК-содержащим вирусом, относящимся к семейству Herpesviridae, подсемейству Gamma Herpesviridae, роду Lymphocryptovirus и являющимся вирусом герпеса человека IV типа.

Различают два штамма ВЭБ: тип 1 (А) и тип 2 (В) [1–3].

Исход острого инфекционного мононуклеоза зависит от тяжести болезни, своевременной диагностики и лечения. Кроме выздоровления, возможно развитие вирусносительства (латентная инфекция) или формирование в хронической форме ВЭБ-инфекции [1, 4, 5].

**По данным различных авторов, в настоящее время до 80–90% населения земного шара инфицировано ВЭБ.** В социально неблагополучных и густонаселенных регионах большинство детей заражается уже в раннем и младшем возрасте. До 60% заболевших инфекционным мононуклеозом – это лица в возрасте 2–20 лет. Основной путь передачи ВЭБ – воздушно-капельный (через контаминированную вирусом слюну). Возможно заражение контактно-бытовым (через руки и предметы обихода), трансфузионным (при переливании донорской крови), трансплацентарным, половым путями. Предполагается также

трансмиссивный путь передачи через москитов рода Anopheles и Monsohia [1, 2, 5].

**Диагностика.** При ИМ в клиническом анализе крови отмечается лейкоцитоз до 10–20·10<sup>9</sup>/л с лимфоцитозом (до 90–95%), наличием широкоплазменных и базофильных лимфоцитов. Характерный признак – появление на 1-й неделе заболевания атипичных мононуклеаров, которые обнаруживаются в течение 2–3 нед. от начала болезни, но иногда сохраняются до 1 месяца и более. При исследовании обычных мазков крови атипичные мононуклеары выявляются в 86% случа-





ев, лейкоконцентрация позволяет обнаружить их у всех больных. Так как в небольшом количестве атипичные мононуклеары могут наблюдаться при различных инфекциях (цитомегаловирусной, герпетической VI типа, острых респираторных вирусных инфекциях, ветряной оспе, кори, инфекционных гепатитах, токсоплазмозе и др.), диагностическим для ИМ считается содержание их 10% и более в периферической крови [2, 3, 5].

Большое значение для диагностики ИМ по-прежнему имеет наличие в крови гетерофильных антител, которые обнаруживаются в максимальном количестве в течение первых 2 недель заболевания и полностью исчезают в течение 3–6 месяцев. Для этого используют реакции гетероагглютинации: Гоффа – Бауэра (с эритроцитами лошади), Пауля – Буннелля (с эритроцитами барана), Пауля – Буннелля в модификации Давидсона (с предварительно истощенной сывороткой), Ловрика (с нативными и обработанными папаином эритроцитами барана). Основные недостатки этих методов заключаются в их трудоемкости (для постановки необходимы свежие эритроциты), невозможности дифференцировать острую инфекцию от перенесенной ранее, недостаточной специфичности (может быть по-

ложительная реакция при цитомегаловирусной инфекции, ОРВИ, вирусных гепатитах, псевдотуберкулезе, токсоплазмозе и др.) и чувствительности (особенно для детей в возрасте до 4 лет, у которых в 25% случаев могут быть получены ложноотрицательные результаты) [2, 3].

В настоящее время наиболее значимым для диагностики ИМ является определение в крови больных вирусспецифических антител с использованием реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) или более чувствительного и простого в применении иммуноферментного анализа (ИФА). Так как выработка иммуноглобулинов М и G (IgM и IgG) на вирусные белки при типичном инфекционном процессе имеет определенную последовательность, то выявление их в крови в различные сроки позволяет не только диагностировать ИМ, но и определить его стадию, контролировать эффективность терапии и прогнозировать течение.

Титры IgM и IgG к капсидному антигену (VCA) появляются в крови больных в первые недели заболевания и достигают пика на 3–4-й неделе. IgM циркулируют в течение 1–3 месяцев и далее не определяются. Их присутствие выявляется у 87–

100% больных и является лучшим маркером острой инфекции. Наличие IgM-VCA в крови больного в высоких титрах более 3 месяцев свидетельствует о затяжном течении ИМ и иммунодефицитном состоянии. Концентрация IgG-VCA также снижается, но остается на пороговом уровне всю жизнь.

IgM и IgG к ранним антигенам (EA) выявляются в остром периоде ИМ у 70–90% больных и циркулируют обычно в течение 2–3 месяцев, редко более. Длительное выявление высоких титров антител свидетельствует о сохраняющейся активности процесса и переходе в хроническую форму. Иногда антитела к EA обнаруживаются у вирусоносителей при первичном инфицировании, и увеличение титров IgM и IgG к VCA и EA будет являться индикатором реактивации ВЭБ.

Антитела класса G (IgG) к нуклеарному антигену (NA-1) определяются в крови только через 1–3 месяца от начала ИМ. Их концентрация сохраняется на высоком уровне длительное время, затем снижается и в низких титрах сохраняется всю жизнь. Отсутствие маркера IgG-NA-1 в крови наблюдается при нарушениях иммунного состояния больного (дефект Т-звена иммунитета). У больных ИМ детей в возрасте до 4 лет IgG к NA-1, как правило, начинают обнаруживаться в образцах сыворотки крови позднее, с 3–6-го месяца от момента инфицирования. Увеличение в крови титров IgM и IgG к VCA и EA при наличии у больного высоких титров IgG к NA-1 свидетельствует о рецидиве ИМ [1, 3].

В качестве дополнительной диагностики ИМ может служить выявление ДНК ВЭБ в крови и/или слюне больного в полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Высокая чувствительность метода позволяет обнаружить минимальные следовые количества ДНК ВЭБ, и в ряде случаев сложно отличить вирусоносительство от инфекционного процесса

## Значимым для диагностики ИМ является определение в крови вирусспецифических антител с использованием реакции непрямой иммунофлюоресценции или иммуноферментного анализа

с активным размножением вируса. В связи с этим для дифференциального диагноза используют ПЦР с заданной низкой чувствительностью – 10 копий в пробе (вирусоносители) и 100 копий в пробе (активная инфекция). Особенно необходима эта диагностика ВЭБ-инфекции у детей раннего возраста, у которых определение серологических маркеров малоэффективно вследствие слабого иммунного ответа. Так как ДНК доступна только в момент репликации вируса, то существенным недостатком метода является большой процент ложноотрицательных результатов (27%).

В настоящее время используют иммуногистохимический метод – выявление антигена ВЭБ в мазках лимфоцитарной взвеси с помощью моноклональных антител при обычной световой микроскопии. Применение этой диагностики обеспечивает 100%-ное обнаружение специфического маркера ВЭБ в лимфоцитах и подтверждение клинически заподозренного острого или хронического ИМ. В то же время при хроническом течении болезни с наличием клинических и серологических данных первичные анализы крови и слюны на антигенные маркеры ВЭБ могут быть отрицательными, в связи с чем необходимо обследование в динамике [2, 4].





**Лечение** ИМ проводят с учетом клинических проявлений, тяжести и периода заболевания. Дети со среднетяжелыми и тяжелыми формами госпитализируются в инфекционный стационар. Всем больным необходим постельный режим на весь острый период. Пища должна быть механически и термически обработана, исключены

## Подход к проведению противовирусной и иммуномодулирующей терапии должен быть дифференцированным и зависеть прежде всего от тяжести заболевания

жирные, острые, соленые продукты. Назначаются симптоматические средства: жаропонижающие, например, Ибупрофен, Парацетамол или Нурофен для детей, который рекомендуется детям в возрасте от 3 месяцев в виде суспензии, а детям старшего возраста – в таблетках; антигистаминные (Супрастин, Тавегил, Фенистил, Кларитин, Зиртек); полоскание горла (растворы фурацилина, йодинола); капли в нос (фурацилин с адреналином, Софрадекс); по показаниям – гепатопротекторы (Эссенциале, Карсил, Галстена). При тяжелой форме ИМ с отеком и обтурацией дыхательных путей, выраженной токсико-аллергической сыпью показаны глюкокортикостероиды (Преднизолон в дозе 2 мг/кг массы тела в сутки). Антибактериальную терапию (цефалоспорины, макролиды) проводят с учетом этиологии тонзиллита и при развитии осложнений (пневмония, отит). Противопоказано назначение аминопенициллинов (Ампициллин, Ампиокс, Амоксициллин) из-за опасности возникновения сыпи, а также Левомецетина и сульфаниламидов из-за угнетения кроветворения [3, 5].

Подход к проведению противовирусной и иммуномодулирующей терапии должен быть дифференцированным и зависеть прежде всего от тяжести заболевания. Как показано различными



авторами, при легких формах ИМ у больных повышена выработка собственного провоспалительного цитокина  $\alpha$ -интерферона, достаточная для блокады репродукции вируса. Поэтому этиотропная терапия в данном случае не является необходимой. При среднетяжелых и тяжелых формах, сопровождающихся значительной вирусной нагрузкой, в организме больного снижается синтез провоспалительных цитокинов и нарушаются клеточные механизмы противовирусной защиты, в связи с чем возрастает риск перехода ВЭБ-инфекции в хроническую форму. В этом случае уже в остром периоде ИМ оправданно назначение препаратов интерферона и его индукторов.

В настоящее время широко используют генно-инженерные рекомбинантные  $\alpha$ -интерфероны, в частности ВИФЕРОН®. От других аналогичных препаратов его выгодно отличает неинвазивный способ введения (ректальные свечи). **Входящие в состав препарата токоферола ацетат (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С) потенцируют активность рекомбинантного интерферона в 10–14 раз.** Как и эндогенные интерфероны, ВИФЕРОН® ингибирует репликацию ВЭБ и нормализует иммунный статус больных (иммуномодулирующая активность). **Назначается препарат по 150 000 МЕ – детям до 7 лет, по 500 000 МЕ – детям 7–12 лет и по 1 000 000 МЕ – детям старше 12 лет и взрослым 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 10 дней.**

**После курса препарата ВИФЕРОН® отмечается достоверное сокращение сроков лихорадоч-**

## При среднетяжелых и тяжелых формах ИМ снижается синтез интерферона, что обосновывает применение заместительной интерферонотерапии

**ного периода, интоксикации, затруднения носового дыхания и лимфопролиферативного синдрома.**

В качестве альтернативы препаратам интерферона применяют индукторы синтеза эндогенного интерферона. Их введение обеспечивает длительную циркуляцию в крови собственного интерферона, который не обладает антигенными свойствами и побочными эффектами рекомбинантных. Кроме того, за счет повышения вирусспецифических CD8+-лимфоцитов происходит интенсивное разрушение ВЭБ-инфицированных клеток с последующей нейтрализацией вируса специфическими антителами, что снижает вероятность развития затяжного и хронического течения заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Данилюк Н.К. // Вирус Эпштейна – Барр и серодиагностика связанных с ним заболеваний // Новости «Вектор-Бест» (информ. бюл.). 2000. №4 (18).
2. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. // Клинические формы хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. 2003. №9.
3. Родионова О.В., Аксенов О.А., Букина А.А. // Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и терапии у детей: Пособие для врачей. СПб, 2000.
4. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Аксенов О.А. и др. // Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии // Инфекц. болезни. 2000. Том 2. №4.
5. Краснов В.В. // Инфекционный мононуклеоз (клиника, диагностика, современные принципы лечения). СПб. – Н. Новгород, 2003.
6. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Александрова Н.В., Левина А.С. // Тактика иммунокорректирующей терапии инфекционного мононуклеоза у детей: Учебн. пособие. СПб., 2005.
7. Тимченко В.Н., Горячева Л.Г., Романцов М.Г. // Новый иммунокорректор – циклоферон для педиатрической практики: Учебн. пособие. СПб., 2000.



## Алгоритм вирусологического лабораторного обследования недоношенных новорожденных детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией в течение первого года жизни и влияние терапии препаратом ВИФЕРОН® на исход внутриутробной инфекции

**М.В. ПАВЛОВА, Н.Е. ФЕДОРОВА, З.С. ГАДЖИЕВА, А.А. АДИБЕВА, Ж.В. ЕВСЕГНЕЕВА, С.Н. ЩЕРБО, Е.Г. ГЕТИЯ, И.Г. СОЛДАТОВА, М.В. ДЕГТЯРЕВА, Н.Н. ВОЛОДИН, Е.Н. ВЫЖЛОВА, В.В. МАЛИНОВСКАЯ, А.А. КУЩ**

ГУ НИИ ВИРУСОЛОГИИ ИМ. Д.И. ИВАНОВСКОГО РАМН, МОСКВА; КАФЕДРА НЕОНАТОЛОГИИ И КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ФУВ ГОУ ВПО РГМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА, МОСКВА; НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФИРМА «ГЕНТЕХ»; ГОРОДСКАЯ БОЛЬНИЦА №8 ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ; ГУ НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ РАМН, МОСКВА.

Одной из самых распространенных врожденных вирусных инфекций является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). Клинически выраженные формы ЦМВИ могут вызывать тяжелые патологии, вплоть до гибели ребенка [1]. Однако даже при бессимптомных формах у 5–15% детей в ближайшие 1–2 года и в более поздние сроки регистрируются нарушения ЦНС, слуха, зрения, отмечается детский церебральный паралич, отставание в умственном развитии, плохая успеваемость в школе [2].

Диагностика ЦМВИ у новорожденных детей часто представляет сложную задачу в связи с отсутствием дифференцирующих клинических признаков ЦМВИ, а также из-за особенностей иммунной системы новорожденных. Недоношенные новорожденные дети представляют группу высокого риска по развитию ЦМВИ [3]. В связи с этим разработка четких рекомендаций

по лабораторному обследованию недоношенных новорожденных с сочетанной перинатальной патологией и подозрением на ЦМВИ в России остается актуальной задачей. На важность решения данной проблемы указывают также данные о том, что именно ЦМВИ часто служит причиной гибели детей во втором полугодии жизни [4].

### Использование препаратов интерферона является эффективным и современным подходом к лечению ВУИ



Не менее важной проблемой является выбор адекватного курса терапии недоношенных новорожденных с ЦМВИ. С этой целью в настоящее время используют препараты иммуноглобулинов, в том числе обогащенные антителами к ЦМВ [2,5]. Однако высокая стоимость этих препаратов, их ограниченная доступность и их неспособность усиливать клеточные механизмы противовирусного иммунитета, а именно цитотоксическую активность клеток иммунной системы [6,7], существенно ограничивают их применение.

**Одним из перспективных современных подходов к лечению внутриутробных инфекций (ВУИ) является использование препаратов интерферона, среди которых для лечения новорожденных детей разрешен только препарат ВИФЕРОН®.** В связи с этим представляло интерес оценить влияние препарата ВИФЕРОН® на результаты комплексного лечения ВУИ у недоношенных новорожденных детей с низкой массой тела при рождении.

Цель настоящего исследования заключалась в определении тактики лабораторного обследования недоношенных новорожденных детей с подозрением на ЦМВИ в течение первого года жизни. Для этого проводили изучение прямых маркеров ЦМВ и серологических маркеров ЦМВИ у детей в перинатальном периоде и в более поздние сроки на протяжении первого года жизни. Действие препарата ВИФЕРОН® оценивали путем сравнительного анализа клинических проявлений и исходов заболевания при базовом лечении ВУИ и при терапии с включением препарата ВИФЕРОН®.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ Пациенты.** В период с 2006 по 2008 год было проведено исследование маркеров ЦМВИ у 174 новорожденных детей, родившихся в специализированном акушерском отделении городской больницы №8 Департамента здравоохранения г. Москвы. Обследованные дети были разделены на 4 группы. Основную



группу (группа 1) составили 107 недоношенных новорожденных детей (гестационный возраст от 25 до 36 недель, в среднем –  $29,8 \pm 2,8$  недель) с клиническими признаками внутриутробной инфекции (ВУИ), переведенные сразу после рождения в отделение реанимации и интенсивной терапии. У новорожденных детей данной группы наблюдались такие клинические симптомы ВУИ, как ранняя желтуха, увеличение размеров печени и/или селезенки, геморрагический синдром, энтероколит, бронхолегочная дисплазия, пневмония, судорожный синдром, гидроцефалия, менингоэнцефалит, симптомы системной воспалительной реакции организма. В группу сравнения (группа 2) были включены 18 недоношенных новорожденных детей без клинических признаков ВУИ (гестационный возраст от 32 до 37 недель, в среднем –  $34,6 \pm 1,2$  недели). Контрольную группу (группа 3) составили 32 доношенных новорожденных ребенка, родившихся без признаков ВУИ (гестационный возраст 38–41 неделя, в среднем –  $38,9 \pm 0,8$  недели). Дети из групп 2 и 3 находились в детском отделении роддома ГБ №8. Дети, вошедшие в группы 1–3, были первично обследованы на первой неде-

ле жизни. Дополнительную группу (группа 4) составили 17 детей, поступивших в ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы с признаками ВУИ в возрасте 1–3 месяцев и были первично обследованы на ЦМВИ в этом возрасте.

**Лечение.** Все недоношенные новорожденные дети с ВУИ получали базовую комплексную терапию в соответствии со структурой их диагноза и тяжестью состояния. **Часть детей дополнительно к базовой терапии получала ВИФЕРОН® ректально по 1 свече, содержащей 150 000 МЕ, каждые 12 часов в течение 7 дней.**

**Быстрый культуральный метод (БКМ).** БКМ выполняли в соответствии с Методическими рекомендациями, утвержденными Роспотребнадзором [8]. В качестве клинических материалов использовали периферическую кровь, мочу и слюну, по показаниям – ликвор. В культуру диплоидных фибробластов эмбриона человека (ФЭЧ) вносили клинический материал и инкубировали в течение 1 часа при температуре  $37^\circ\text{C}$  в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$ . Затем клетки отмывали, продолжали культивировать и через 48 часов фиксировали. Детекцию



ЦМВ проводили с помощью моноклональных антител (МКА) к белкам ЦМВ в реакции непрямой иммунофлюоресценции [9].

**Твердофазный иммуноферментный анализ (ТИФА).** Определение IgM и IgG антител к ЦМВ в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА), используя коммерческие наборы фирмы «Диагностические системы» (Россия). Для выявления антител класса IgM использовали тест-систему «ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-М СМ-153», для выявления антител класса IgG – «ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-Г СМ-151». Анализ и интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с инструкциями фирмы-производителя.

**Авидность антител.** Индекс авидности (ИА) специфических IgG определяли с помощью тест-системы фирмы «Диагностические системы» («ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-Г Авидность СМ-152», Россия). Оценку результатов осуществляли согласно рекомендациям фирмы-производителя.

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР).** Определение ДНК ЦМВ в клинических образцах методом ПЦР проводилось в лаборатории «Диа-

сан» (Москва). В работе были использованы набор реагентов для выявления нуклеотидных последовательностей (cytomegalovirus) методом полимеразной цепной реакции «ЦМВ Ам» научно-производственной фирмы «Гентех» (Москва), согласно инструкции фирмы-производителя. Чувствительность определения ДНК ЦМВ составляла 103 молекулы вирусной ДНК в 1 мл.

Все недоношенные новорожденные дети с ВУИ получали базовую комплексную терапию. Часть детей дополнительно к базовой терапии получала ВИФЕРОН®



Таблица 1. Сравнение частоты выявления ЦМВ в клинических образцах методом ПЦР и БКМ

Методы Колич. образцов	Совпадения			Несовпадения		
	БКМ+ ПЦР+	БКМ-ПЦР-	Итого	БКМ+ ПЦР-	БКМ-ПЦР+	Итого
n=569	36 (6,3%)	484 (85,1%)	520 (91,4%)	10 (1,8%)	39 (6,8%)	49 (8,6%)

**Статистическая обработка результатов.** Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных компьютерных программ STATISTICA 6,0. Частоту встречаемости маркеров ЦМВ анализировали с помощью критерия Хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Вычисляли отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР) и доверительные интервалы (ДИ). Сравнение показателей летальности у детей проводили, используя двусторонний точный критерий Фишера.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованы 569 клинических образцов: мочи – 235, крови – 195, слюны – 78 и ликвора – 61. В каждом образце параллельно выявляли ДНК ЦМВ методом ПЦР и инфекционную активность ЦМВ с помощью количественного варианта БКМ.

Полученные данные могут иметь важное значение при принятии решения о начале специфической противовирусной анти-ЦМВИ-терапии и при мониторинге лечения

В результате анализа всех полученных образцов от детей 1–4-й групп было показано, что чаще всего инфекционная активность ЦМВ выявлялась в моче – в 34/235 (14,5%) проб, реже в слюне – в 8/78 (10,3%) проб. В крови и ликворе вирус встречался редко – с частотой 1% (2/195) и 3,3% (2/61) соответственно. ДНК ЦМВ также чаще обнаруживалась в моче (18,7%) и в крови (13,3%). Частота выявления ДНК вируса в слюне составила 11,5%, в ликворе – 8,2%. Эти данные согласуются с результатами других исследователей, которые показали, что в моче ЦМВ обнаруживается в количествах в 180 раз больших, чем в крови [10]. На основании этих данных диагностика внутриутробной ЦМВИ в медицинских центрах европейских стран проводится путем изучения мочи БКМ. В целом следует отметить, что геном вируса в образцах встречался чаще, чем инфекционная активность ЦМВ: всего положительных образцов методом БКМ было выявлено 46 из 569 (8,1%), методом ПЦР – 75 (13,2%), различия статистически значимы ( $p = 0,0052$ ).

Сравнительные данные определения ЦМВ БКМ и ПЦР представлены в таблице 1. При исследовании подавляющего большинства образцов (91,4%) наблюдалось совпадение данных, причем в основном наблюдалось совпадение отрицательных результатов, полученных двумя методами. Положительные результаты совпали при анализе 36 образцов, не совпали при исследовании 49 образцов из 569 изученных. В 39 случаях при отрицательном результате БКМ была выявлена ДНК ЦМВ, в 10 образцах при наличии инфекционно активного вируса результат ПЦР был отрицательным (таблица 1). Следующая задача состояла в оценке частоты выявления ЦМВ у детей на первой неделе жизни. Ребенка рассматривали как инфицированного, если ЦМВ был обнаружен по крайней мере

в одном из полученных от него образцов клинического материала. Инфекционная активность ЦМВ методом БКМ была выявлена у 16,8% детей группы 1 (18/107), тогда как в группах 2 и 3 вирус не был выявлен ни у одного из обследованных детей (таблица 2). В группе 4 этот показатель при первичном обследовании в возрасте 1–3 месяцев составил 29,4% (5/17). Методом ПЦР ДНК ЦМВ была обнаружена у 15,9% детей основной группы 1 (17/107), у 5,6% (1/18) детей группы 2 – сравнения, у 6,3% (2/32) доношенных детей без ВУИ в контрольной группе 3 и у 47,1% детей (8/17) группы 4. С помощью двух методов

в группе 1 на первой неделе жизни у 28/107 недоношенных новорожденных детей в клинических образцах методом ПЦР и/или БКМ были выявлены прямые маркеры ЦМВ, что составило 26,2%. При первичном обследовании детей в возрасте 1–3 месяцев (группа 4) этот показатель был значительно выше и составил 47,1%. Полученные данные показали, что использование двух лабораторных методов (БКМ и ПЦР) существенно повышает эффективность диагностики ЦМВИ. Так, при обследовании детей на первой неделе жизни ЦМВ был обнаружен методом ПЦР у 17 детей, БКМ – у 18 детей, тогда как двумя методами – у 28 детей.

Обнаружение ЦМВ прямыми лабораторными методами у ребенка в течение первых трех недель жизни свидетельствует о внутриутробной передаче вируса от матери к ребенку [11]. Таким образом, можно утверждать, что у 26,2% недоношенных новорожденных детей с клиническими признаками ВУИ была выявлена внутриутробная ЦМВИ. Выделение вируса после третьей недели жизни ребенка может отражать как врожденную, так и постнатальную инфекцию [12]. Следовательно, у 8 детей из группы 4 инфицирование могло произойти как внутриутробно, так и после рождения.

Расхождения данных ПЦР и БКМ могут быть следствием двух обстоятельств: более высокой чувствительности ПЦР и/или более высокой прогностической значимости БКМ [13]. Так, при анализе данных ПЦР и БКМ в группах 2 и 3 по сравнению с группами 1 и 4 (таблица 2) обнару-



Таблица 2. Выявление прямых маркеров ЦМВ у новорожденных детей

Группы детей	ДНК ЦМВ (ПЦР)	Инфекционная активность ЦМВ (БКМ)
группа 1 (основная)	15,9% (17/107)	16,8% (18/107)
группа 2 (сравнения)	5,6% (1/18)	0% (0/18)
группа 3 (контрольная)	6,3% (2/32)	0% (0/32)
группа 4 (дополнительная)	47,1% (8/17)	29,4% (5/17)

жение ДНК ЦМВ не сопровождалось проявлением инфекционной активности вируса, и именно в группах 2 и 3 у детей отсутствовали клинические симптомы ВУИ.

Полученные данные могут иметь важное значение при принятии решения о начале специфической противовирусной анти-ЦМВ-терапии и при мониторинге лечения.

Представляло интерес сравнить инфекционную активность ЦМВ в изученных пробах. Согласно проведенному анализу БКМ, у детей группы 1 в большинстве образцов (94,4%) была выявлена низкая инфекционная активность, соответствующая 5–15 вирусным частицам в 1 мл клинического материала, и лишь в одном образце мочи (5,6%) было обнаружено 70 000 вирусных частиц в том же объеме пробы. Интересно, что у детей группы 4 во всех положительных пробах была выявлена высокая инфекционная активность ЦМВ (от 500 до 7500 вирусных частиц в 1 мл пробы).

Для изучения показателей специфического гуморального иммунитета у новорожденных детей были использованы 2 серологических теста: выявления анти-ЦМВ-антител и определение индекса avidности специфических АТ (ИА) с помощью ИФА. Полученные данные представлены в таблице 3. Они показали, что в периферической крови у подавляющего большинства детей присутствовали антитела к ЦМВ класса IgG. Анти-ЦМВ-IgG отсутствовали у 9 из 93 новорожденных (9,7%) группы 1. Образцы крови 14 недоношенных новорожденных детей серологическими методами анализа исследованы не были. У 1 из детей группы 1 на первой неделе жизни были идентифицированы также маркеры

острого инфекционного процесса – анти-ЦМВ-IgM (таблица 3). Невысокая частота выявления анти-ЦМВ антител класса IgM у новорожденных отмечалась также другими авторами [14]. Напротив, в группе 4 (возраст 1–3 месяца) показатель частоты выявления анти-ЦМВ-IgM был высок и составил 23,5% (таблица 3). Важно отметить, что у всех детей с анти-ЦМВ-IgM отсутствовали анти-ЦМВ-антитела класса IgG и были выявлены прямые маркеры ЦМВ.

Оценка avidности IgG-АТ показала, что среди недоношенных новорожденных с ВУИ у 32 из 83 (38,6%) детей индекс avidности был представлен низким или промежуточным значением (ИА<0,6), у 51 (61,4%) – высоким значением (ИА>0,6) (таблица 3).

Показано, что у 65,4% детей с ВУИ, в крови которых АТ класса IgG отсутствовали либо обладали ИА<0,6, были выявлены прямые маркеры ЦМВ. В то же время у остальных детей, имеющих прямые маркеры ЦМВ в этот срок (34,6%), в крови присутствовали только высокоavidные IgG. Возможно, что для проявления активности ЦМВ у новорожденных важную роль играет не только avidность и репертуар IgG АТ, содержащихся в сыворотке ребенка, но и нейтрализующие свойства этих АТ. Однако надо учитывать, что у недоношенных новорожденных детей доля АТ, обладающих нейтрализующими свойствами, зависит от срока гестации. Так, только к 34 неделям гестации 99% нейтрализующих материнских АТ обнаруживаются в периферической крови плода [15].

В группе недоношенных новорожденных детей без ВУИ соотношение АТ IgG высокой и низкой avidности приблизительно соответствовало таковому



## Элиминация вируса у недоношенных новорожденных с внутриутробной ЦМВИ явилась результатом проведения комплексной этиотропной, посиндромной и иммуномодулирующей терапии

му для группы недоношенных новорожденных детей с ВУИ, однако анти-ЦМВ-IgM обнаружено не было. В группе доношенных новорожденных детей без ВУИ маркеры острого инфекционного процесса также отсутствовали и преобладали IgG-АТ с ИА>0,6. Высокоavidные антитела наблюдались в 86,2% случаев (таблица 3).

Из 107 недоношенных новорожденных детей группы 1, первично обследованных на 1-й неделе жизни, клинические материалы 26 детей были изучены в динамике трижды. Повторные обследования проводили через 1–3 и 5–7 месяцев после рождения. Результаты обследования недоношенных новорожденных детей с признаками ВУИ в динамике представлены в таблице 4. На 1-й неделе жизни прямые маркеры ЦМВ (положительный анализ БКМ и/или ПЦР) были обнаружены у 9 из 26 детей, что составило 34%. При выявлении инфекционной активности ЦМВ методом БКМ вирусная нагрузка составляла 10–15 инфекционных частиц в 1 мл клинического материала.

При повторном обследовании детей через 1–3 месяца после рождения у 7 из 9 (77,7%) первично инфицированных детей вирус обнаружен не был, у 2 детей ЦМВ был выявлен повторно. Можно предположить, что **элиминация вируса у недоношенных новорожденных с внутриутробной ЦМВИ явилась результатом проведения комплексной этиотропной, посиндромной и иммуномодулирующей терапии препаратом ВИФЕРОН®** в отделениях реанимации новорожденных. Возможно, элиминация ЦМВ является также результатом сочетанного действия терапии и активации собственного гуморального и клеточного противовирусного ответа у повторно обследованных детей.

Таблица 3. Результаты обследования новорожденных детей с помощью серологических методов

Группы детей	Выявление анти-ЦМВ-IgM АТ	Отсутствие анти-ЦМВ-IgG АТ	Авидность анти-ЦМВ-IgG АТ, индекс avidности (ИА)	
			(ИА) < 0,6	(ИА) > 0,6
группа 1 (основная)	1,1% (1/93)	9,7% (9/93)	38,6% (32/83*)	61,4% (51/83*)
группа 2 (сравнения)	0% (0/18)	16,7% (3/18)	33,3% (5/15*)	66,7% (10/15*)
группа 3 (контрольная)	0% (0/32)	9,4% (3/32)	13,8% (4/29*)	86,2% (25/29*)
группа 4 (дополнительная)	23,5% (4/17**)	5,9% (1/17)	13,3% (2/15*)	66,7% (10/15*)

\* – avidность IgG определяли только у детей, в сыворотках крови которых были выявлены антитела к ЦМВ класса IgG.  
 \*\* – у 3/4 детей, в сыворотках крови которых были обнаружены наряду с анти-ЦМВ класса IgM, также и анти-ЦМВ класса IgG.



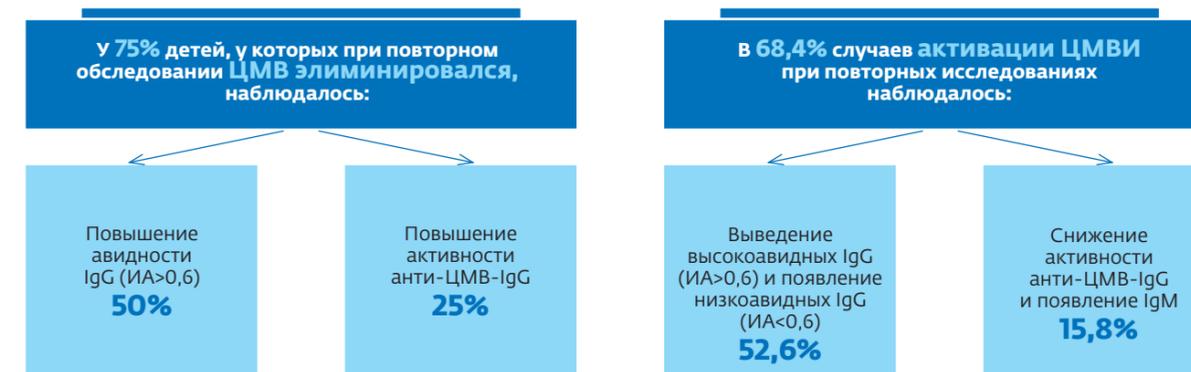
Важно отметить, что у 5 из 26 (19,2%) детей, отрицательных по ПЦР и БКМ на первой неделе жизни, через 1–3 месяца после рождения ЦМВ был обнаружен впервые. Интересным является тот факт, что у 3 из 5 детей, у которых была выявлена инфекционная активность ЦМВ методом БКМ в это время, была обнаружена высокая вирусная нагрузка, которая варьировалась от 1000 до 200 000 инфекционных частиц в 1 мл пробы. У 2 из 5 детей была обнаружена только ДНК ЦМВ. Возможно, выявление ЦМВ у части детей через 1–3 месяца является отсроченным проявлением внутри-утробной бессимптомной ЦМВИ. Не исключено также, что инфицирование этих новорожденных ЦМВ произошло уже в неонатальном периоде, в частности, при гемотрансфузиях или при вскармливании младенцев инфицированным грудным молоком. Такие дети нуждаются в дальнейшем обследовании, поскольку ЦМВИ часто выявляется, а иногда и служит причиной гибели детей во втором полугодии жизни [4]. Всего в возрасте 1–3 месяцев у 7 из 26 детей были выявлены прямые маркеры

ЦМВИ, что составило 27%. Интересно отметить, что данный показатель был близок к частоте выявления прямых маркеров вируса у детей с ВУИ группы 4 при их первичном обследовании, когда они находились в таком же возрасте (таблица 2).

Через 5–7 месяцев после рождения у 1 из 7 детей (14,3%), у которых в возрасте 1–3 месяцев выявлялись прямые маркеры ЦМВИ, вирус элиминировался. У остальных 6 детей (85,7%) ЦМВ продолжал определяться. Важно отметить, что на этом сроке еще у 3 детей (11,5%) с ВУИ при рождении впервые появились прямые маркеры ЦМВ. В целом на 5–7-м месяце жизни у 9 из 26 детей присутствовал ЦМВ, что составило 34,6%.

Из групп доношенных и недоношенных новорожденных детей без ВУИ повторно были обследованы 15 детей через 7–12 месяцев после рождения. У одного ребенка в моче спустя 8 месяцев после первичного обследования был обнаружен инфекционно активный вирус

Схема 1. Выявление серологических маркеров ЦМВИ у недоношенных новорожденных детей в динамике



(5000 вирусных частиц в 1 мл). ДНК ЦМВ была выявлена у 5 из 15 детей (33,3%), однако сравнительная оценка показала, что количество ДНК ЦМВ в пробах было низким.

Таким образом, на первом году жизни из 26 обследованных в динамике недоношенных новорожденных детей с клиническими признаками ВУИ у 17 детей (65,4%) в различные сроки были выявлены прямые маркеры ЦМВИ. Это согласуется с результатами других исследований [3], подтверждающими высокий риск развития ЦМВИ у этой группы новорожденных детей.

Сравнительное изучение одновременно серологических показателей и вирусных маркеров в динамике было проведено у 75 недоношен-

ных новорожденных детей с ВУИ из группы 1. В течение первого года жизни наблюдалась корреляция обнаружения/элиминации ЦМВ с серологическими показателями (схема 1). Так, у 21/75 детей группы 1 через 1–6 месяцев после рождения в материалах были впервые выявлены прямые маркеры ЦМВИ. В периферической крови 13 из этих 19 детей (2 ребенка не были обследованы) в 68,4% случаев при повторных исследованиях происходило либо выведение высокоавидных, по всей видимости, материнских IgG-АТ и появление собственных низкоавидных IgG-АТ с ИА<0,6 (52,6%), либо резкое снижение активности IgG-АТ и выявление анти-ЦМВ-IgM (15,8%) (схема 1). Это и могло служить главной причиной обнаружения ЦМВ в клинических материалах и развития ЦМВИ при последу-

Таблица 5. Сравнение показателей летальности у детей с ВУИ, получавших и не получавших терапию препаратом ВИФЕРОН®

Патологические состояния	Количество летальных исходов (Группа А) (базисная терапия + ВИФЕРОН®)	Количество летальных исходов (Группа Б) (базисная терапия)	Статистическая значимость различий (2-сторонний точный критерий Фишера)
Энтероколит	2/45 (4,4%)	6/20 (30%)	0,008
	ОШ=0,109 95% ДИ (0,013-0,706)		
	ОР=0,148 95% ДИ (0,021-0,739)		
Пневмония	2/63 (3,2%)	7/29 (24,1%)	0,004
	ОШ=0,103 95% ДИ (0,014-0,607)		
	ОР=0,132 95% ДИ (0,019-0,64)		
ВУИ смешанной этиологии	4/81 (4,9%)	7/38 (18,4%)	0,036
	ОШ=0,23 95% ДИ (0,05-0,96)		
	ОР=0,27 95% ДИ (0,07-0,96)		

Таблица 4. Выявление прямых маркеров ЦМВ у 26 недоношенных новорожденных детей с признаками ВУИ в динамике

№	Ребенок	1 неделя жизни	1-3 месяца	5-7 месяцев
1	Мор.	+		
2	Ков.1			
3	Ков. 2		+	+
4	Лохан. 1	+		+
5	Лохан. 2			+
6	Лохан. 3		+	+
7	Смир.			+
8	Ник. 1	+	+	+
9	Ник. 2			+
10	Яков.	+	+	
11	Бан.	+		
12	Нос.			
13	Вас.	+		
14	Анис.	+		
15	Васил.		+	+
16	Мож.			
17	Кос.	+		
18	Мах.		+	+
19	Проф.			
20	Шев. 1		+	+
21	Шев. 2			
22	Мар.			
23	Бал.	+		+
24	Нов.			
25	Бор.			
26	Сам.			

Примечание: пустые ячейки означают отсутствие прямых маркеров ЦМВИ

ющих исследованиях. Элиминация прямых маркеров ЦМВ из организма детей с внутриутробной ЦМВИ в течение первых трех месяцев жизни произошла у 19/28 детей (68%). Из этих 19 детей серологическими методами анализа было обследовано 16. У 12 из 16 (75%) детей по серологическим показателям элиминация вируса сопровождалась появлением собственных анти-ЦМВ-IgG, или сменой низкоавидных IgG-АТ (6/12, 50%) на высокоавидные, или повышением активности IgG-АТ в несколько раз (4/12, 25%) (схема 1).

Известно, что низкоавидные АТ циркулируют в периферической крови приблизительно в течение 20 недель после первичной инфекции, затем авидность IgG АТ увеличивается и остается высокой в течение всей жизни [11].

Для оценки эффективности действия препарата ВИФЕРОН® были обследованы дополнительно две группы детей с ВУИ при различных жизнеугрожающих состояниях неонатального периода. Группу А составили недоношенные новорожденные дети (n=241) с клиническими признаками ВУИ, находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии городской больницы №8 и получавшие ВИФЕРОН® в дополнение к базовой комплексной терапии. В группу Б (n=108) были включены дети, получавшие только стандартную базовую терапию. Оценивали показатели летальности при следующих патологических состояниях: менингоэнцефалит, судорожный синдром, перивентрикулярная лейкомаляция, гидроцефалия, бронхолегочная дисплазия, геморрагический синдром, энтероколит и пневмония. Анализ показателей летальности при всех изученных патологических состояниях показал, что уровни летальности между группами леченных и не леченных препаратом ВИФЕРОН® детей в большинстве случаев различались в 2–3 раза. Статистическая обработка данных выявила значимые различия в показателях смертности у детей, имеющих очаги тяжелой инфекции: при энтероколите, пневмонии и ВУИ смешанной этиологии (таблица 5).

**В целом при использовании базовой терапии умерло 33/108 детей (30,6%), тогда как при базовой терапии с применением препарата ВИФЕРОН® показатель летальности**



**статистически значимо снижался и составил 8,3% (20/241), p=0,001.**

Суммируя полученные данные, можно заключить:

- для повышения эффективности диагностики врожденной ЦМВИ и прогноза ее развития у недоношенных новорожденных детей с ВУИ необходимо использовать комплекс методов, включающих: 1 – выявление противовирусных антител, в том числе класса IgM; 2 – определение авидности анти-ЦМВ-антител класса IgG; 3 – детекцию ДНК ЦМВ методом ПЦР; 4 – обнаружение инфекционной активности ЦМВ методом БКМ;
- предпочтительным объектом скринингового исследования для диагностики внутриутробной ЦМВИ является моча, в которой вирус накапливается чаще всего и в больших количе-

ствах, чем в других клинических материалах;

- выявление высокоавидных анти-ЦМВ-антител имеет положительное прогностическое значение, так как у большинства обследованных детей в динамике оно сопровождалось элиминацией прямых маркеров ЦМВ. Напротив, отсутствие анти-ЦМВ-антител или присутствие низкоавидных антител к ЦМВ имеет отрицательное прогностическое значение, так как ассоциируется с появлением маркеров ЦМВ через 1–6 месяцев после рождения;

- недоношенных новорожденных детей с ВУИ необходимо обследовать в динамике по крайней мере в течение первого года жизни, так как у 30,8% (8/26) детей, у которых на первой неделе жизни не были обнаружены маркеры вируса, они были выявлены через 1–6 месяцев после рождения. **Препарат ВИФЕРОН® при ректальном введении оказывает положительное действие**



на клинические проявления и исход заболевания, о чем свидетельствует статистически значимое снижение смертности у недоношенных детей с ВУИ по сравнению с группой детей, получавших базовое лечение без препарата ВИФЕРОН®.

С учетом вышеизложенного предлагается следующий алгоритм вирусологического лабораторного обследования и лечения недоношенных новорожденных детей с клиническими признаками внутриутробной инфекции:

1) анализ мочи на первой неделе жизни (до 3 недель жизни) методом БКМ для выявления внутриутробной ЦМВИ;

2) исследование клинических материалов в динамике через 1, 3 и 6–7 месяцев после рождения для установления возможной реактивации ЦМВ и развития ЦМВИ у недоношенных детей с ВУИ;

3) при обнаружении ЦМВ в клинических материалах БКМ в количествах, превышающих по инфекционной активности 5–10 вирусных частиц в 1 мл, оценивать необходимость использования терапевтических средств;

4) включать иммуномодулирующий препарат ВИФЕРОН® в комплексное лечение недоношенных новорожденных детей с клиническими признаками ВУИ.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Kenneson A, Cannon MJ. // Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection // Rev Med Virol. 2007 Jul-Aug;17(4):253-76.
2. Michaels MG. // Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? Expert Rev Anti Infect Ther. 2007 Jun;5(3):441-8.
3. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Cristina P, Pinto G, Moraes Figueiredo LT, Jorge SM. // Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate. Pediatr Infect Dis J. 2001 Feb;20(2):188-92.
4. Нисевич Л.Л., Каск Л.Н., Адиева А.А., Куц А.А. // Перинатальные факторы риска инфицирования плода, патологии и смерти в перинатальном и младенческом возрасте // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии 2007; том 6, №4. Стр. 13–17.
5. Hamprecht K, Jahn G. // Human cytomegalovirus and congenital virus infection. // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007. Nov;50(11):1379-92.
6. Ruiz JE, Kwak JY, Baum L, Gilman-Sachs A, Beaman KD, Kim YB, Beer AE. // Intravenous immunoglobulin inhibits natural killer cell activity in vivo in women with recurrent spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol. 1996 Apr;35(4):370-5.
7. Denys C, Toungouz M, Dupont E. // Increased in vitro immunosuppressive action of anti-CMV and anti-HBs intravenous immunoglobulins due to higher amounts of interferon-gamma specific neutralizing antibodies. Vox Sang. 1997;72(4):247-50.
8. Быстрый культуральный метод диагностики герпес-вирусных инфекций. Методические рекомендации №02.030-08, Роспотребнадзор. М, 2008, с. 20.
9. Макарова Н.Е., Куц А.А., Иванова Л.А., Мартынова В.Н., Баринский И.Ф., Pustowitz B. // Получение моноклональных антител к сверхчуждым белкам цитомегаловируса человека и их применение для выявления инфицированных клеток. – Вопр. вирусол., 1996, т. 41, № 1, с. 28–32.
10. Halwachs-Baumann G., Genser B., Pailer S., Engele H., Rosegger H., Schalk A., Kessler H.H., Truschnig-Wilders M. // Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenital infected newborns. // J. Clin. Virol. 2002. – V. 25. – P.581-87.
11. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. // New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2008 Mar;41(3):192-7.
12. Graça A, Silvério C, Ferreira JP, Brito A, Almeida S, Paixão P, Pinheiro L. // Congenital or neonatal cytomegalovirus infection? Acta Med Port. 2004 Jul-Aug;17(4):335-40.
13. Воронцова Ю.Н., Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Куц А.А., Федорова Н.Е., Меджидова М.Г., Асади Мобархан А.Х., Асади Мобархан С.М., Ряполова И.В. // Особенности клинических проявлений врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2004, т. 49, №2, с. 60–66.
14. Nelson C.T., Demmler G.J. // Cytomegalovirus infection in the pregnant mother, fetus and newborn infant // Clin. Perinatol. – 1997. – V. 24. – P. 151–160.
15. Karen B. Fowler and Robert F. // Pass. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection in the Offspring of Young Women: Exposure to Young Children and Recent Onset of Sexual Activity. // Pediatrics, Aug 2006; 118: 286–292.

## Герпес-вирусные гепатиты у детей

В.Ф. УЧАЙКИН, А.В. СМЕРНОВ, С.Б. ЧУЕЛОВ, А.Л. РОССИНА

КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ГБОУ ВПО РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ



Внедрение в клиническую практику методов диагностики инфекционных заболеваний на основе ПЦР и ИФА показало, что в этиологической структуре инфекционных поражений печени помимо вирусов гепатита А, В, С, D, E, G, TTV имеют значение вирусы семейства герпеса, и в первую очередь цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ).

В литературе по этой проблеме уже накоплен клинический материал [1, 2, 3 и др.]. Наибольшее число исследований посвящено изуче-

нию ЦМВ-гепатита. Традиционно считается, что ЦМВ в первую очередь поражает желчные протоки с развитием холестатического гепатита [1, 2, 5, 6]. Однако среди имеющихся источников многие являются клиническими примерами, в которых приводится описание ЦМВ-гепатита у одного или нескольких больных. По-видимому, углубленная разработка и обобщение накопленного материала являются делом недалекого будущего. Это тем более очевидно, что приводимые в литературных источниках сведения убеждают в актуальности проблемы герпетических гепатитов как у детей, так и у взрослых.



Герпетические гепатиты описаны не только у иммунокомпрометированных, но и у иммунокомпетентных больных, при этом встречаются врожденные и приобретенные формы болезни как с острым, так и хроническим течением. В ряде случаев герпетические вирусы могут вызывать развитие фульминантного гепатита или формирование цирроза печени (ЦП). Имеются данные об увеличении числа случаев герпетических гепатитов в последние годы, по данным некоторых клиник [12]. Однако многие эпидемиологические, клинические, иммунологические аспекты и особенно вопросы патогенеза герпес-вирусного поражения печени до сих пор остаются неясными или спорными.

Отсутствует единое понимание места и роли герпетических вирусов в генезе поражений печени и желчевыводящих путей. Хотя некоторые исследователи предлагают считать, например, ЦМВ гепатотропным вирусом, но другие авторы традиционно продолжают рассматривать этот патоген как инфекционный агент, поражающий преимущественно желчевыводящие пути и не играющий особой роли в развитии хронических гепатитов и ЦП. В то же время нерешенным остается вопрос о роли герпетических вирусов в генезе пороков развития желче-

## Спектр герпес-индуцированных поражений печени весьма широк: от бессимптомного гепатита до фульминантных форм, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы

выводящих путей (атрезия, гипоплазия, кисты) и поражений печени у таких больных [2, 5, 6].

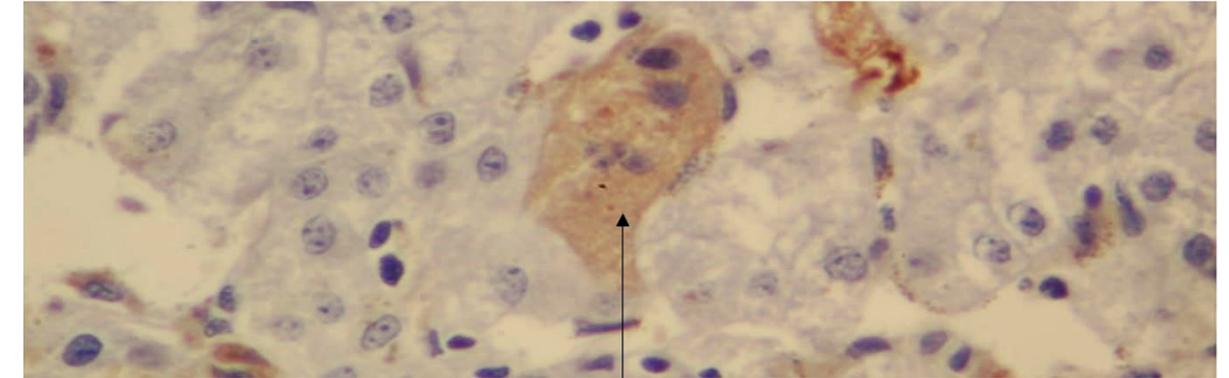
По нашему мнению, под термином «герпетический гепатит» следует понимать не вообще вовлечение печени в патологический процесс, как, например, при инфекционном мононуклеозе, а самостоятельную форму герпетической инфекции, при которой поражение печени возникает

### Таблица 1

Маркеры герпетических инфекций, выявленные у детей с герпес-вирусными гепатитами (n=173)

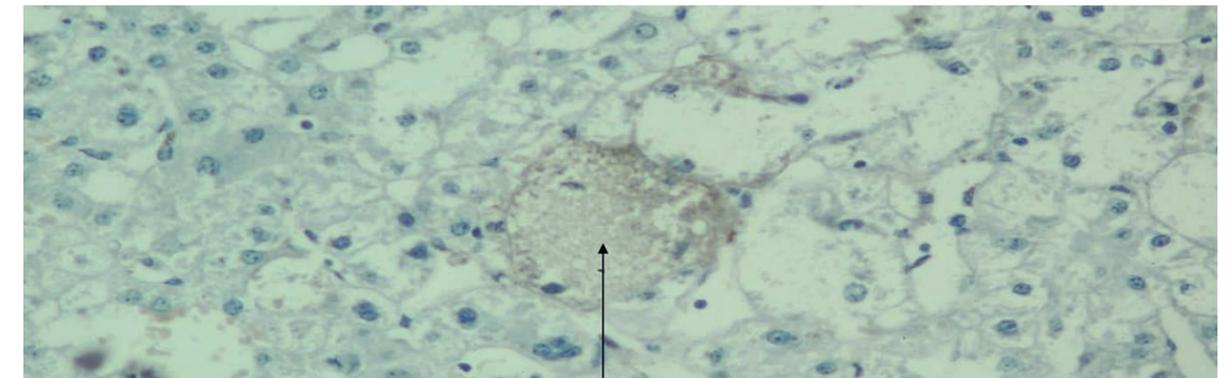
Маркеры	Этиология герпетических инфекций		
	ЦМВ (n=92)	ЭБВ (n=74)	ВГЧ6 (n=7)
anti-ЦМВ IgM	79	-	-
anti-ЦМВ IgG	92	-	-
anti-ВЭБ IgM	-	32	-
anti-ВЭБ IgG	-	74	-
anti-HHV6 IgG	-	-	7
ДНК ЦМВ (кровь)	92	-	-
ДНК ЦМВ (моча)	92	-	-
ДНК ЦМВ (слюна)	92	-	-
ДНК ЭБВ (кровь)	-	74	-
ДНК ЭБВ (моча)	-	41	-
ДНК ЭБВ (слюна)	-	74	-
ДНК ВГЧ6 (кровь)	-	-	7
ДНК ВГЧ6 (моча)	-	-	7
ДНК ВГЧ6 (слюна)	-	-	7

Рисунок 1. Выявление CMV-LA методом ИГХ с использованием моноклональных антител (клон ОВ 1/06) в гепатоцитах больного с приобретенным хроническим цитомегаловирусным гепатитом



Выявление позднего антигена CMV (CMV-LA) в гепатоцитах

Рисунок 2. Выявление LMP-1 EBV методом ВУ с использованием моноклональных антител (клоны CS1, CS2, CS3, CS4), в гепатоцитах больного с приобретенным хроническим ЭБВ-гепатитом



Выявление латентного мембранного протеина вируса Эпштейна (LMP-1) в гепатоцитах

изолированно и не сопровождается клиникой инфекционного мононуклеоза. Очевидно, что эта форма ЭБВ-инфекции возникает в том случае, если EBV имеет тропизм не к эпителию желчевыводящих путей, а непосредственно к гепатоцитам.

Спектр герпес-индуцированных поражений печени весьма широк: от бессимптомного гепатита (острого и хронического) до фульминантных форм, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Все большее число исследователей сходятся во мнении о необходимости учитывать герпетические вирусы при проведении дифференциального диагноза у иммунокомпрометированных и иммунокомпетентных больных с различными поражениями печени. Это позволяет считать вирусы семейства гер-

песов, и в первую очередь ВЭБ, ЦМВ и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6), несомненными гепатотропными патогенами и требуют накопления и периодического переосмысления информации о их роли в гепатологии. Под нашим наблюдением находились 173 ребенка с герпес-вирусными гепатитами. У 92 из них был диагностирован ЦМВ-гепатит, у 74 – ЭБВ-гепатит и у 7 – ВГЧ6-гепатит.

Среди 92 детей с цитомегаловирусным гепатитом у 57 был врожденный хронический ЦМВ-гепатит, сочетавшийся у 7 больных с органическими поражениями ЦНС, а у 50 – с поражением желчевыводящих путей (атрезия – у 45, кисты – у 5 детей). У 35 пациентов цитомегаловирусный гепатит имел приобретенный характер.

Из 74 детей с Эпштейна – Барр вирусным гепатитом у 26 был врожденный хронический ЭБВ-гепатит. У 48 пациентов заболевание имело приобретенный характер.

Кроме того, под нашим наблюдением находились 7 детей с приобретенным первично-хроническим ВГЧ6-гепатитом.

Диагноз острого или хронического гепатита устанавливался по общепринятым критериям. У всех больных выявлялись антитела к герпес-вирусам (anti-ЦМВ IgM, IgG, anti-ВЭБ IgM, IgG, anti-HHV6 IgG) в сыворотке крови, ДНК ЦМВ, ВЭБ, HHV6 обнаруживалась в крови, слюне и моче (таблица 1).

У всех пациентов с ЦМВ, ЭБВ или ВГЧ6-гепатитом в сыворотке крови отсутствовали маркеры гепатитов А, В, С, D, G, TTV, других герпетических инфекций, энтеровирусной инфекции и токсоплазмоза. Также были исключены все иные причины, способные привести к поражению печени (токсический гепатит, врожденная патология сосудов печени и селезенки, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Вильсона – Коновалова и др.).

**Таблица 2**

*Клинические проявления и лабораторные показатели при остром герпес-вирусном гепатите у детей (n=37)*

Симптомы и показатели	Безжелтушная форма (n=9)	Легкая форма (n=15)	Среднетяжелая форма (n=15)	Тяжелая форма (n=3)
<b>Клинические симптомы</b>				
Повышение температуры тела	4	6	3	1
Симптомы интоксикации	4	9	10	3
Увеличение печени	9	15	10	3
Увеличение селезенки	8	13	10	3
Увеличение периферических лимфатических узлов	нет	нет	нет	нет
Изменения в ротоглотке	нет	нет	нет	нет
<b>Лабораторные показатели</b>				
Атипичные мононуклеары	нет	нет	нет	нет
Общий билирубин, мкмоль/л	15,2±3,01	35,1±7,9	136,7±21,9	178,6±20,2
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л	5,2±1,4	17,8±2,4	85,6±20,4	60,2±5,5
АлАТ, ед/л	109,1±34,1	135,5±42,6	179,3±61,1	214,1±83,3
АсАт, ед/л	96,2±25,3	141,3±42,9	221,7±69,1	250,1±87,4

Пункционная биопсия печени была произведена у 19 детей с хроническими герпес-вирусными гепатитами: у 11 – ЦМВ-, у 6 – ЭБВ-, у 2 – ВГЧ6- этиологии. При этом у всех обследованных в гепатоцитах иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител был обнаружен поздний антиген цитомегаловируса (ЦМВ-LA) (клон QV1/06) (рис. 1) или латентный мембранный протеин вируса Эпштейна – Барр (LMP-1) (клоны CS1, CS2, CS3, CS4) (рис. 2), а также ДНК ЦМВ или ВЭБ или HHV6 методом ПЦР.

**ОСТРЫЙ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ**

Острый герпес-вирусный гепатит был диагностирован у 37 детей, у 20 больных он имел цитомегаловирусную, у 17 – Эпштейна – Барр вирусную этиологию.

Клинические проявления и лабораторные показатели при остром ЦМВ- и ЭБВ-гепатите у детей принципиально не различались между собой и не имели отличий от таковых при вирусных гепатитах в целом (табл. 2). Заболевание начиналось в большинстве случаев постепенно. Преджелтушный период был выявлен у 25 из 37 больных. Длительность преджел-



тушного периода составила при легкой форме 3,2 ± 0,5 дня, при среднетяжелой – 4,3 ± 1,7 дня, а при тяжелой – 6,3 ± 4,4 дня. Обращало внимание полное отсутствие характерных для герпетических инфекций изменений со стороны ротоглотки, отсутствие типичного для ЭБВ-инфекции увеличения шейных лимфатических узлов и атипичных мононуклеаров в периферической крови. После возникновения желтухи симптомы интоксикации сохранялись и даже нарастали.

В крови обнаруживались увеличенные показатели конъюгированного билирубина, активности АлАТ и АсАТ в полном соответствии с тяжестью заболевания.

Продолжительность желтушного периода составила при легкой форме 16,8 ± 5,1 дня, при среднетяжелой – 18,9 ± 6,9 дня, при тяжелой – 26,1 ± 2,8 дня.

Течение болезни у 13 (35,1%) из 37 детей было острым и закончилось выздоровлением с полным восстановлением функционального со-

стояния печени в сроки от 1 до 3 месяцев. У 24 (64,9%) пациентов в исходе начального манифестного герпес-вирусного гепатита заболевание приняло хроническое течение.

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ**

Под наблюдением находились 77 детей с хроническим герпес-вирусным гепатитом (у 28 – ЦМВ-, у 42 – ЭБВ-, у 7 – ВГЧ6-этиологии). При этом у 33 больных хронический гепатит сформировался как первично-хронический процесс, а у 44 – в исходе начального манифестного герпес-вирусного гепатита.

Диагностика различных форм хронического герпес-вирусного гепатита осуществлялась на основании общепринятых критериев [8].

У 37 (48,1%) из 77 детей с хроническим герпесвирусным гепатитом была диагностирована минимальная, у 20 (25,9%) – низкая, у 17 (22,2%) – умеренная и у 3 (3,8%) – высокая активность процесса в печени. У 10 (12,9%) из 77 наблюдавшихся детей фиброз печени отсутствовал, у 41 (53,2%) был слабовыраженным,

у 19 (24,7%) – умеренным, у 7 (9,2%) – выраженным фиброз. Цирроз печени не был выявлен ни у одного ребенка.

Клинические проявления и лабораторные показатели при хроническом герпес-вирусном гепатите были типичными и практически не отличались от таковых при хроническом гепатите В и С этиологии (табл. 3).

Заболевание проявлялось умеренной гепатоспленомегалией, у половины больных обнаруживались внепеченочные знаки, редко геморрагические петехиальные высыпания. В крови закономерным было увеличение активности АлАТ и АсАТ, конъюгированного билирубина, относительно низкие показатели альбумина и про-

тромбина. Показатели периферической крови оставались в пределах возрастной нормы, атипичные мононуклеары не обнаруживались.

В период ремиссии симптомы интоксикации у больных с хроническим герпес-вирусным гепатитом практически отсутствовали. У большинства детей исчезали экстрапеченочные проявления. Размеры печени и селезенки сокращались, однако полной их нормализации не наблюдалось. В сыворотке крови активность ферментов не превышала нормальные показатели.

#### **ВРОЖДЕННЫЙ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ**

Под нашим наблюдением находятся 83 ребенка с врожденным герпес-вирусным гепатитом (у 57 цитомегаловирусной, у 26 Эпштейна –

Барр вирусной этиологии). У всех процесс имел первично-хроническое течение. Хронический ЦМВ гепатит у всех 57 пациентов сочетался с поражением других органов и систем. У 7 детей отмечались органические поражения центральной нервной системы, у 50 – поражения желчевыводящих путей (атрезия желчевыводящих путей – у 45, кисты желчевыводящих путей – у 5 пациентов). Среди 26 детей с врожденным ЭБВ-гепатитом у 7 были выявлены поражения желчевыводящих путей (атрезия желчевыводящих путей – у 4, кисты желчевыводящих путей – у 3 пациентов).

У 30 из 83 больных (36,1%) была диагностирована минимальная, у 25 (30,1%) – низкая, у 21 (25,3%) – умеренная и у 7 (8,5%) – высокая активность процесса в печени.

У 2 (2,4%) из 83 детей фиброз в печени отсутствовал, у 19 (22,9%) был выявлен слабовыраженный, у 18 (21,7%) – умеренный, у 22 (26,5%) – выраженный фиброз. Цирроз печени был выявлен у 22 (26,5%) из детей с врожденным герпес-вирусным гепатитом.

Клинические проявления и лабораторные показатели у больных с врожденным герпес-вирусным гепатитом представлены в таблице 4.

В период ремиссии симптомы интоксикации у больных с врожденным хроническим герпес-вирусным гепатитом практически отсутствовали. У большинства детей исчезали экстрапеченочные проявления. Размеры печени и селезенки сокращались. В сыворотке крови активность ферментов обнаруживала тенденцию к нормализации.

## Врожденный герпес-вирусный гепатит имел первично-хроническое течение у всех наблюдаемых пациентов



#### **ВИФЕРОНОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕРПЕС-ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ**

Существует опыт применения в качестве этиотропной терапии при ЭБВ-инфекции ацикловира. L.A. Adams et al. (2006) сообщают об успешном лечении 2 больных, перенесших трансплантацию печени, у которых развился гепатит и энцефалит ВЭБ-этиологии [8]. A.N. Langnas с соавторами (1994) комбинировали противовирусную терапию с внутривенными иммуноглобулинами для лечения изолированного ЭБВ-гепатита у 11 реципиентов трансплантата печени. 8 из них выжили в течение 1 года, 2 погибли от прогрессирующей ЭБВ-инфекции на фоне цитостатической терапии. L. Barkholt с коллегами (2005) также сообщают о формировании вирусологической ремиссии при Эпштейн – Барр вирусном гепатите на фоне лечения ганцикловиром у реципиента трансплантата печени [10].

В последнее время появился успешный опыт применения ритуксимаба, представляющего собой анти-CD20 моноклональные антитела,

**Таблица 3**

*Клинические проявления и лабораторные показатели при хроническом герпес-вирусном гепатите у детей (n=77)*

Клинические симптомы	Минимальная активность (n=37)	Низкая активность (n=20)	Умеренная активность (n=17)	Высокая активность (n=3)
<b>Желтуха</b>	16	17	15	3
<b>Внепеченочные знаки</b>	16	7	8	-
<b>Увеличение печени</b>	37	20	17	3
<b>Увеличение селезенки</b>	30	19	16	3
<b>Геморрагич. синдром</b>	-	-	5	2
<b>Увеличение периферических лимфатических узлов</b>	нет	нет	нет	нет
<b>Изменения в ротоглотке</b>	нет	нет	нет	нет
<b>Лабораторные показатели</b>				
<b>Атипичные мононуклеары</b>	нет	нет	нет	нет
<b>Общий билирубин, мкмоль/л</b>	92,1+18,2	188,1+23,5	161,2+36,2	249,5+51,6
<b>АлАТ, ед/л</b>	81,9+10,1	167,1+34,1	315,5+34,2	551,8+77,8
<b>АсАт, ед/л</b>	92,1+9,2	154,1+29,6	355,4+42,1	521,4+91,6
<b>Общий белок, г/л</b>	66,1+4,9	61,1+6,9	58,8+9,8	56,2+12,5
<b>Альбумин, г/л</b>	39,1+8,3	37,1+6,1	33,2+6,6	29,1+11,5
<b>Протромбиновый индекс, %</b>	96,1+5,2	92,7+9,9	84,9+12,1	68,6+29,6

Таблица 4.

Клинические проявления и лабораторные показатели при врожденном герпес-вирусном гепатите у детей (n=83)

Симптомы и показатели	Минимальная активность (n=30)	Низкая активность (n=25)	Умеренная активность (n=21)	Высокая активность (n=7)
<b>Клинические симптомы</b>				
Желтуха	27	25	21	7
Внепеченочные знаки	4	8	6	2
Увеличение печени	27	25	21	7
Увеличение селезенки	27	25	21	7
Геморрагический синдром	-	-	7	5
Увеличение периферических лимфатических узлов	нет	нет	нет	нет
Изменения в ротоглотке	нет	нет	нет	нет
<b>Лабораторные показатели</b>				
Атипичные мононуклеары	нет	нет	нет	нет
Общий билирубин, мкмоль/л	92,5+18,1	191,2+21,1	178,3+20,3	246,1+41,2
АлАТ, ед/л	85,8+9,8	171,1+15,3	310,2+27,5	537,1+46,2
АсАт, ед/л	92,2+8,1	170,4+32,2	381,2+32,3	631,2+41,1
Общий белок, г/л	63,1+8,4	60,6+5,8	55,1+4,9	55,91+3,3
Альбумин, г/л	39,1+5,6	39,3+7,2	33,4+5,3	28,9+13
Протромбиновый индекс, %	94,1+2,8	91,7+4,4	86,2+9,1	68,8+3,2

при хроническом ЭБВ-гепатите у реципиентов донорской почки. При этом происходит элиминация периферических В-лимфоцитов и клеток, продуцирующих ВЭБ-кодируемую мРНК. На фоне лечения происходит нормализация уровня гепатоцеллюлярных ферментов и улучшение морфологической картины в печени [11, 12].

Под нашим наблюдением находились 113 детей, получающих виферонотерапию по поводу хронического герпес-вирусного гепатита. Среди них были 85 больных с цитомегаловирусным, 21 – с Эпштейна – Барр вирусным и 7 – с хроническим гепатитом, вызванным вирусом герпеса человека 6-го типа. Среди 113 больных, находившихся под наблюдением, у 63 детей процесс имел врожденный характер (в том числе у 54 с ЦМВ- и у 9 с ЭБВ-гепатитом). У 50 пациентов был приобретенный герпес-вирусный гепатит (у 31 ЦМВ-, у 12 ЭБВ-, у 7 ВГЧ6-этиологии).

Для лечения хронического герпес-вирусного гепатита 68 детей получали монотерапию препаратом ВИФЕРОН® в ректальных суппозиториях (45 – с ЦМВ-, 16 – с ЭБВ-, 7 – с ВГЧ6-гепатитом). 36 больных получали ВИФЕРОН® в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами (31 – с ЦМВ-, 5 – с ЭБВ-гепатитом). 9 детей с хроническим ЦМВ-гепатитом получали комбинированную терапию, состоящую из препарата ВИФЕРОН® и ганцикловира. Длительность курса лечения составила 6 месяцев у 78, 9 месяцев – у 22 и 12 месяцев – у 13 больных.

У всех детей доза ИФН составила 5 млн/м<sup>2</sup> три раза в неделю. Критерии эффективности интерферонотерапии определялись в соответствии с консенсусом EUROHEP [9].

Контрольная группа состояла из 43 детей с хроническим гепатитом ЦМВ-, 23 – ЭБВ- и 5 –

ВГЧ6-этиологии. Эти дети получали базисную терапию, включающую только желчегонные, витаминные препараты и гепатопротекторы.

Помимо клинико-биохимического контроля в динамике болезни проводили верификацию репликативной активности герпес-вирусов.

На фоне проводимого лечения первичная биохимическая ремиссия сформировалась у 15 (13,3%), первичная вирусологическая у 8 (7,1%), стабильная биохимическая у 7 (6,2%), стабильная вирусологическая у 5 (4,4%), стабильная полная у 3 (2,6%), длительная биохимическая у 10 (8,8%), длительная вирусологическая у 4 (3,5%), длительная полная ремиссия у 26 (23,1%) детей с хроническими герпес-вирусными гепатитами. У 7 (6,2%) больных был диагностирован рецидив заболевания, у 28 (24,8%) ремиссия отсутствовала.

Достоверных различий эффективности виферонотерапии между детьми с ЦМВ-, ЭБВ- и ВГЧ6-гепатитом мы не наблюдали. Значения  $p$  колебались от  $p > 0,05$  до  $p > 0,2$ .

Таким образом, удельный вес детей с хроническими герпес-вирусными гепатитами, у которых на фоне виферонотерапии развилась полная длительная ремиссия, был невысок – чуть меньше 1/4 больных. При этом ремиссия отсутствовала почти у 1/3 больных. Однако объединенная группа детей, у которых сформиро-

У 69% детей сформировалась ремиссия в результате комплексной терапии с применением препарата ВИФЕРОН®

валась какая-либо ремиссия, составила 69% от общего количества пролеченных пациентов. Тогда как в аналогичные сроки ни у одного ребенка из контрольной группы спонтанная ремиссия не сформировалась.

Сравнительный анализ эффективности виферонотерапии у детей с врожденными и приобретенными герпес-вирусными гепатитами не выявил достоверных различий в проценте формирования ремиссии на фоне лечения препаратом ВИФЕРОН®. Значения достоверности  $p$  колебались от  $p > 0,05$  до  $p > 0,1$ .

В качестве примера, иллюстрирующего формирование длительной полной ремиссии хронического ВГЧ6-гепатита под влиянием виферонотерапии у ребенка, приводим следующее наблюдение:





Семен Ж., 9 л., от нормально протекавшей беременности, роды – самостоятельные в срок. Раннее развитие – без особенностей. Привит по возрасту. В 1,5 года перенес пневмонию, по поводу которой проводилось комплексное лечение, включавшее в себя в том числе и переливание свежезамороженной плазмы. При диспансерном обследовании в 3 года было обнаружено увеличение размеров печени, а в сыворотке крови – повышение активности АлАТ и АсАТ в 3 раза выше нормы. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило слабое увеличение размеров печени, паренхима ее была однородная, слабо уплотнена в перипортальной зоне за счет мелкоочаговых структур. При проведении фиброзофагогастроуденоскопии расширенных вен пищевода обнаружено не было. Дуплексное скани-

рование сосудов брюшной полости не выявило признаков портальной гипертензии. Методом ИФА в сыворотке крови мальчика были обнаружены анти ННУ6 IgG. Методом ПЦР в сыворотке крови, моче и слюне была обнаружена ДНК ННУ6. Результаты обследования ребенка и его матери на маркеры вирусных гепатитов (А, В, С, D, G, ТТV) и герпетических инфекций (герпес I/II типа, ЦМВ, ВЭБ), РНК энтеровирусов, ДНК токсоплазмы были отрицательными. Маркеры ННУ6-инфекции у матери выявлены не были.

Данная симптоматика сохранялась в течение 6 месяцев. Был поставлен клинический диагноз: хронический ВГЧ6-гепатит, умеренной активности, слабовыраженный фиброз печени, фаза репликации ННУ6.

С целью подавления репликативной и цитолитической активности процесса в печени был назначен 6-месячный курс препарата ВИФЕРОН® из расчета 5 млн МЕ/м<sup>2</sup> первые 10 дней ежедневно, далее – по 3 раза в неделю. К концу 4-го месяца лечения наступила нормализация активности АлАТ и АсАТ. ДНК ННУ6 продолжала определяться в крови и слюне через 6 месяцев от начала терапии препаратом ВИФЕРОН®.

Курс лечения был продолжен до 12 месяцев. Уровень гепатоцеллюлярных ферментов оставался в дальнейшем в пределах нормы, а ДНК ННУ6 перестала выявляться в сыворотке крови, моче и слюне при обследовании через 9 и 12 месяцев от начала лечения.

В ходе динамического наблюдения по окончании курса лечения в течение 3 лет активность АлАТ и АсАТ оставалась в пределах нормы, а ДНК ННУ6 отсутствовала в крови, моче, слюне.

Таким образом, у ребенка была диагностирована длительная полная ремиссия хронического приобретенного ВГЧ6-гепатита, сформировавшаяся на фоне лечения препаратом ВИФЕРОН® в течение 12 месяцев.

Для того чтобы ответить на вопрос о зависимости частоты достижения ремиссии на фоне терапии от схемы лечения при ЭБВ- и ЦМВ-гепатите, были выделены 2 группы. В 1-ю были включены больные, получавшие монотерапию препаратом ВИФЕРОН®, во 2-ю – дети, получавшие ВИФЕРОН® в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами. Среди детей с хроническим ЦМВ-гепатитом была выявлена и 3-я группа – из больных, получавших комбинированное лечение препаратом ВИФЕРОН® и ганцикловиром.

В ходе 3-летнего динамического наблюдения достоверных различий выраженности цитолиза у больных из разных групп выявлено не было. Отмечалась лишь тенденция к более низкой выраженности цитолиза у детей на фоне комбинированного лечения препаратом ВИФЕРОН® и внутривенными иммуноглобулинами. Значения  $p$  колебались от  $p > 0,05$  до  $p > 0,1$ .

Подобная закономерность прослеживается и при оценке репликативной активности ЦМВ

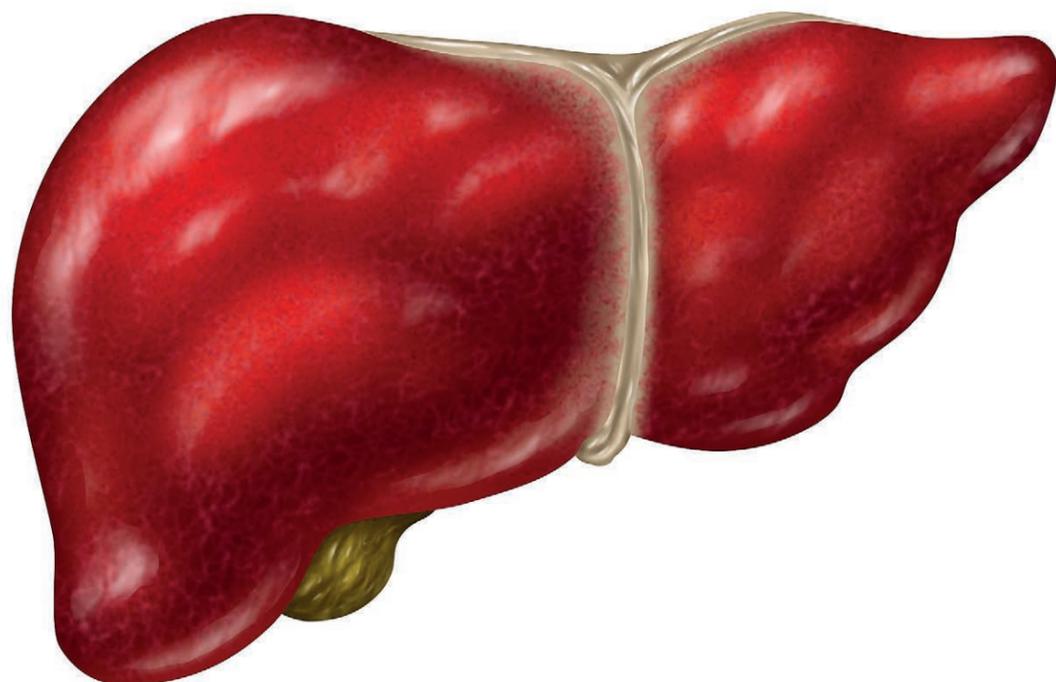
и ВЭБ при хронических герпес-вирусных гепатитах у детей, получавших различные схемы лечения. Частота выявления ДНК герпес-вирусов в ходе динамического наблюдения практически не различалась у детей из всех групп. Лишь незначительно более низкая репликативная активность ЦМВ и ВЭБ наблюдалась у больных на фоне лечения препаратом ВИФЕРОН® в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами. Значения  $p$  колебались от  $p > 0,05$  до  $p > 0,2$ .

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами комплексные исследования позволяют прийти к следующим предварительным выводам:

- Цитомегаловирус, Эпштейна – Барр вирус, вирус герпеса человека 6-го типа обладают гепатотропностью, что подтверждается выявлением их антигенов (ЦМВ-LA, LMP-1 ВЭБ) и ДНК ЦМВ, ВЭБ, ННУ6 в гепатоцитах всех обследованных больных.
- Клинически герпесвирусный гепатит не отличается от других вирусных гепатитов, заболевание проявляется повышением температуры тела, симптомами интоксикации, желтухой, гепатоспленомегалией, повышением уровня конъюгированного билирубина и активности трансаминаз.
- У 35,1% острый герпес-вирусный гепатит заканчивается выздоровлением с полным восстановлением функционального состояния печени в сроки от 1 до 3 месяцев. У 64,9% пациентов в исходе начального манифестного

На фоне лечения препаратом ВИФЕРОН® в течение 12 месяцев была диагностирована длительная полная ремиссия хронического приобретенного ВГЧ6-гепатита



герпес-вирусного гепатита заболевание принимает хроническое течение.

- Хронический герпес-вирусный гепатит проявляется желтухой, гепатоспленомегалией, внепеченочными знаками, геморрагическим синдромом, повышением уровня трансаминаз и конъюгированного билирубина, снижением уровня общего белка, альбумина,

протромбинового индекса, изменениями ультразвуковой картины, морфологическими изменениями.

- У всех детей с врожденным цитомегаловирусным гепатитом поражение печени сочетается с изменениями со стороны других органов и систем, среди которых наиболее часто встречается поражение желчевыводящих путей с формированием пороков развития (атрезии и кисты) (88%).
- На фоне терапии препаратом ВИФЕРОН® первичная биохимическая ремиссия формируется у 13,3%, первичная вирусологическая – у 7,1%, стабильная биохимическая – у 6,2%, стабильная вирусологическая – у 4,4%, стабильная полная – у 2,6%, длительная биохимическая – у 8,8%, длительная вирусологическая – у 3,5%, длительная полная ремиссия – у 23,1% детей с хроническими герпес-вирусными гепатитами. У 6,2% больных диагностируется рецидив заболевания, у 24,8% ремиссия отсутствует.
- Достоверных различий эффективности терапии препаратом ВИФЕРОН® между детьми с хроническим ЦМВ-, ЭБВ- и ВГЧ6-гепатитом не наблюдается.

С целью подавления репликативной и цитолитической активности процесса в печени был назначен 6-месячный курс препарата ВИФЕРОН®

- Достоверных различий в проценте формирования ремиссии на фоне терапии препаратом ВИФЕРОН® между детьми с врожденными и приобретенными хроническими герпес-вирусными гепатитами не выявляется.
- Различий биохимической и репликативной активности процесса у больных с хроническими герпес-вирусными гепатитами, получавших различные схемы виферонотерапии, не обнаруживается. Отмечается лишь тенденция к меньшей выраженности цитолиза и частоте обнаружения ДНК ЦМВ и ВЭБ у детей на фоне комбинированного лечения препаратом ВИФЕРОН® и внутривенными иммуноглобулинами.
- Мы рекомендуем детям с хроническими герпес-вирусными гепатитами 6–9-месячные и более курсы препаратом ВИФЕРОН® в ректальных суппозиториях в дозе 5 млн/м<sup>2</sup> в сутки 3 раза в неделю.
- Мы предлагаем герпетические гепатиты рассматривать как самостоятельную клиническую форму герпетических инфекций, которая возникает при гематогенном инфицировании с развитием синдрома цитолиза,

## Достоверных различий эффективности терапии препаратом ВИФЕРОН® между детьми с хроническим ЦМВ-, ЭБВ- и ВГЧ6-гепатитом не наблюдалось

тогда как при контактном или воздушно-капельном пути заражения герпетическими вирусами возникают мононуклеозоподобные формы болезни с характерным лимфопролиферативным синдромом.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. **Chen Y, Yao Y, Tang S, Chen J, Yuan L. //** Effects of interferon on infant with CMV hepatitis. *Hua. Xi. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao.* 1994; 25: 447–448.
2. **Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Брюсова И.Б., и др. //** Клинические варианты течения цитомегаловирусного гепатита. *Детские инфекции.* 2008; 7 (1): 18–23.
3. **Ader F, Chatellier D, Le Berre R, Morand P, Fourrier F. //** Fulminant Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject. *Med. Mal. Infect.* 2006; 36: 396–398.
4. **Смирнов А.В., Россина А.Л., Чердниченко Т.В., и др. //** Применение Виферона при лечении хронических вирусных гепатитов у детей с соматической патологией. *Consilium Medicum. Спецвыпуск «Инфекционные болезни у детей».* 2001: 62–67.
5. **Учайкин В.Ф. //** Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР-Медицина. 1998: 809 с.
6. **Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Чуелов С.Б., и др. //** Цитомегаловирусный гепатит у детей. *Детские инфекции.* 2007; 6 (4): 12–16.
7. **Desmet V, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. //** Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения. *Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1995; 2: 38–45.
8. **Учайкин В.Ф., Чердниченко Т.В., Писарев А.Г. //** Оценка течения хронического гепатита у детей. *Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2000; 2: 48–53.
9. **Graxi A, Bana D, Calgero C. //** Interferon alfa for the HBeAg-positive chronic hepatitis B. *EASL international consensus on hepatitis B.* 2002: 137–142.
10. **Шерлок Ш., Дули Д. //** Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-Медицина. 1999: 864 с.
11. **Adams LA, Deboer B, Jeffrey G, Marley R, Garas G. //** Ganciclovir and the treatment of Epstein-Barr virus hepatitis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 21: 1758–1160.
12. **Cisneros-Herreros JM, Herrero-Romero M. //** Hepatitis due to herpes group viruses. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* 2006; 24: 392–397.



## Эффективность виферонотерапии у детей с первичным гормоночувствительным нефротическим синдромом, ассоциированным с герпес-вирусной инфекцией

А.А. ЛЫНДИН<sup>1</sup>, В.В. ДЛИН<sup>1</sup>, В.В. МАЛИНОВСКАЯ<sup>2</sup>, Е.А. РУЖИЦКАЯ<sup>1</sup>, Т.С. ГУСЕВА<sup>2</sup>, О.В. ПАРШИНА<sup>2</sup>, М.Б. БОЯДЖАН<sup>3</sup>, М.Ю. ЮДИН<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГУ МНИИ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ, МОСКВА

<sup>2</sup> ФГУ НИИЭМ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ, МОСКВА

<sup>3</sup> ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №13 ИМ. Н.Ф. ФИЛАТОВА, МОСКВА

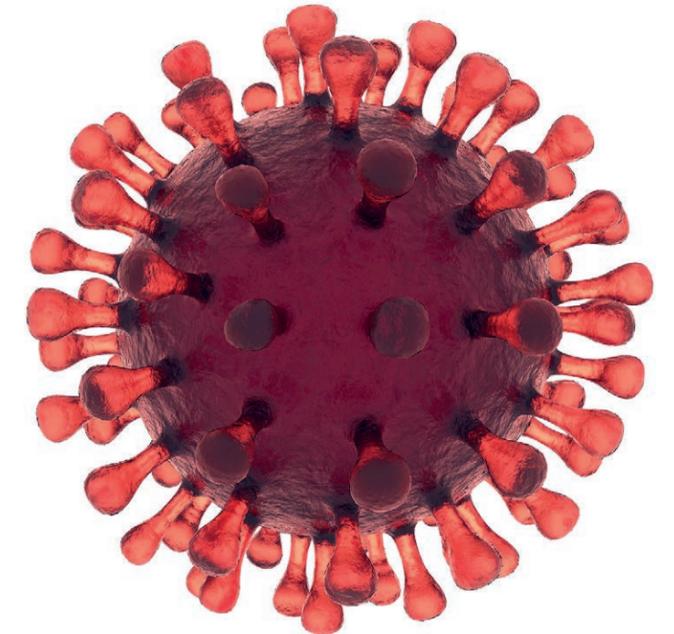
### ВВЕДЕНИЕ

Интерферон (ИФН) был открыт в 1957 году как белок, обладающий противовирусной активностью. Интерфероны – цитокины полипептидной природы, обладающие антивирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью, что позволяет отнести их к полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гомеостатическим агентам [1].

Интерфероны представляют собой обширную группу белков и подразделяются на 2 типа: ИФН I типа и ИФН II типа. К ИФН I типа относятся альфа-интерферон (α-ИФН), бета-интерферон (β-ИФН), а также дельта-интерферон (δ-ИФН), омега-интерферон (ω-ИФН), тау-интерферон (τ-ИФН). Они представляют собой полиморфное семейство белков с гомологией первичной структуры и близким спектром биологических активностей. К ИФН II типа относится гамма-интерферон (γ-ИФН) [2, 3].

В настоящее время наиболее изученными являются 3 основных класса интерферонов: α-ИФН (также называется лейкоцитарным ИФН, что подчеркивает только первичный источник выделения), β-ИФН (фибробластный ИФН, по первичному источнику выделения), γ-ИФН (отнесен к иммунным ИФН, что соответствует его происхождению и основным функциям). Наиболее выраженным полиморфизмом отличается класс α-ИФН, в составе которого идентифицированы около 22 вариантов: α1-ИФН, α2-ИФН, α3-ИФН и т.д. [1, 2].

Исследование параметров интерферонового статуса позволяет выявить недостаточность системы интерферона. В настоящее время для оценки интерферонового статуса возможно определение сывроточного, спонтанно продуцированного и индуцированного как α-ИФН, так и γ-ИФН. Сывроточный уровень ИФН отражает непосредственное его содержание в периферической крови, уровень продукции индуцированного интерферона отражает способность лейкоцитов к продукции интерферона в ответ на стимуляцию индукторами (для α-ИФН – вирусные индукторы, для γ-ИФН – химические индукторы, такие как стафилококковый энтеротоксин А (СЭА), фитогемагглюти-



нин (ФГА), конканавалин А (Кона)). Здоровые люди характеризуются низким уровнем сывроточного интерферона и высокими значениями индуцированного синтеза интерферонов. Спонтанная продукция интерферона может быть определена как уровень продукции интерферона при инкубации лейкоцитов без какой-либо стимуляции; повышение этого уровня показывает произошедшее эндогенное индуцирование интерферон-продуцирующих клеток, чаще всего за счет наличия вирусной инфекции [1].

## Хронические вирусные инфекции сопровождаются подавлением всех показателей интерферонового статуса



Острые вирусные инфекции и стрессовые ситуации сопровождаются повышением уровня циркулирующего (сывороточного) интерферона и снижением уровня индуцируемой продукции альфа- и гамма-интерферонов лейкоцитами. Хронические вирусные инфекции сопровождаются подавлением всех показателей интерферонового статуса. Снижение продукции альфа- и гамма-интерферона, которое может быть и причиной, и следствием острых и хронических вирусных заболеваний, может рассматриваться как показание для интерферон-стимулирующей терапии [1].

Исследование по изучению роли интерферонов при гломерулонефрите (ГН) в детских популяциях редки. Так, при исследовании небольшой группы детей югославские авторы описывают



## Снижение продукции альфа- и гамма-интерферона может рассматриваться как показание для интерферон-стимулирующей терапии

снижение уровня индуцированной продукции  $\gamma$ -ИФН клетками периферической крови при рецидивирующем гормоналчувствительном нефротическом синдроме (ГЧНС) (в рецидиве и на фоне стероидной терапии), однако в ремиссии ГЧНС уровни индуцированного  $\gamma$ -ИФН не отличались от контрольных [4]. Об определенном снижении интерферонообразования у детей, страдающих гломерулонефритом, неоднократно отмечали и отечественные исследователи [5, 6]. Так, В.В. Длин (1993) на основании проведенного исследования группы из 83 детей, страдающих различными формами гломерулонефрита, описывает достоверное снижение интерферонообразования, причем достоверных различий в зависимости от клинических форм гломерулонефрита не было получено [5]. Изучение интерферонового статуса в 2 группах детей с гормонорезистентным нефротическим синдромом (ГРНС) и ГЧНС показало значительное снижение продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  относительно нормативных показателей, при этом уровень сывороточного ИФН был повышен по сравнению с нормой. И хотя изменения были однотипны, в группе детей с ГРНС наблюдались достоверно более выраженные нарушения интерферонового статуса (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , сывороточный ИФН), по сравнению с детьми с ГЧНС [6].

Благоприятный эффект же от терапии с использованием  $\alpha$ -ИФН, наблюдаемый у людей с гломерулонефритом, некоторые авторы связывают с противовирусным эффектом, а не модуляцией интраклеточных патофизиологических механизмов [7].



В последние годы все большее внимание уделяется роли вирусной инфекции в развитии разнообразной патологии человека, в том числе и заболеваний органов мочевой системы [8, 9, 10, 11]. В этой связи особую актуальность приобретает проблема вирусассоциированных заболеваний почек, в особенности гломерулонефрита. Следует отметить, что для гломерулонефрита, ассоциированного с вирусной инфекцией, характерны высокая частота обо-

стрений, смешанный мочевой синдром в виде протеинурии, гематурии и резистентность к иммуносупрессивной терапии [9, 12]. Можно ожидать, что, когда имеет место участие вирусной инфекции в патогенезе гломерулонефрита, при эффективном использовании противовирусной терапии может наблюдаться улучшение со стороны течения и клинических проявлений гломерулонефрита.

Гломерулонефрит, ассоциированный с экстраклеточными вирусными инфекциями, инициализируется обычно посредством сложных реакций компонентов иммунной системы. Так, например иммуноглобулины циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) могут повреждать гломерулярные клетки при активации Fc-рецепторов, но способствуют ли комплексы вирусных нуклеиновых кислот гломерулярному воспалению, остается неизвестным. Молекулярные патологические механизмы, посредством которых вирусные инфекции могут вызывать гломерулонефрит, остаются неясными [13, 14].

Группа герпес-вирусных инфекционных заболеваний – одна из наиболее распространенных

## В группе детей с ГРНС наблюдались достоверно более выраженные нарушения интерферонового статуса по сравнению с детьми с ГЧНС



и плохо контролируемых инфекций человека. Для герпес-вирусных инфекций характерна высокая распространенность в человеческой популяции с первичным инфицированием в детском возрасте [15, 16, 17]. По литературным данным, антитела к ним выявляются у 40–100% взрослого населения планеты (то есть они являются IgG-сероположительными) [15, 18, 19, 20, 21].

Лечение герпес-вирусной инфекции до настоящего времени остается сложной задачей. Все разнообразие методов лечения и профилактики герпес-вирусных инфекций в конечном счете сводится к трем главным подходам: иммунотерапии (препараты внутривенных иммуноглобулинов, интерферонов и вакцинации), химиотерапии (с применением препаратов аномальных нуклеозидов) либо к комбинации этих способов. Иммунотерапия герпесвирусных заболеваний включает в себя также терапевтическое использование интерферонов [15, 22].

Современная противовирусная терапия эффективно уменьшает клинические проявле-

ния герпес-вирусной инфекции, однако не предотвращает рецидивов заболевания [15]. В связи с этим предпринимаются попытки непосредственного воздействия на иммунную систему с целью стимуляции специфических и неспецифических ее факторов. В современ-

## Современная противовирусная терапия эффективно уменьшает клинические проявления герпес-вирусной инфекции, однако не предотвращает рецидивов заболевания

ной литературе трудно найти единое мнение по применению противовирусных препаратов в нефрологии, в частности при различных клинико-морфологических вариантах гломерулонефрита [5, 8, 15, 23]. Учитывая вышеуказанные данные, можно полагать, что комбинированное применение противовирусных препаратов снизит частоту и интенсивность герпес-вирусных инфекций, что, возможно, приведет к положительной динамике основного заболевания (гломерулонефрита).

Цель исследования: изучить состояние системы  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов и оценить эффективность включения рекомбинантного  $\alpha 2$ -интерферона (ВИФЕРОН®) в комплекс лечения первичного гормоночувствительного синдрома.

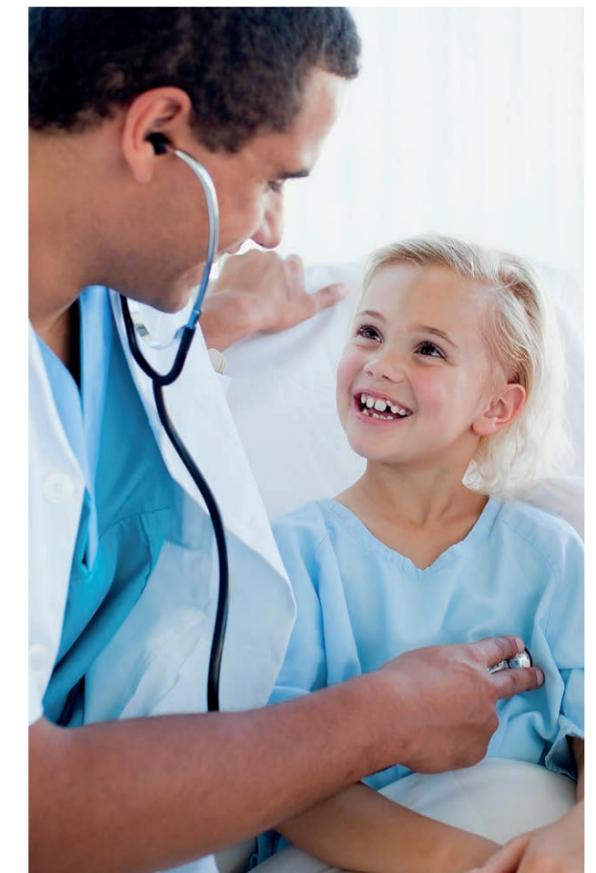
### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 38 детей, страдающих первичным нефротическим синдромом (НС), в том числе 7 детей с дебютом нефротического синдрома, 8 – с рецидивирующим течением гормоночувствительного варианта нефротической формы гломерулонефрита, 23 – с гормонозависимым вариантом нефротической формы гломерулонефрита. Фильтрационная функция почек у всех пациентов была сохранена. Состав по полу был с преимущественным преобладанием мальчиков – 29 (76%) против 9 (24%) девочек. Возраст детей был от 2 до 17 лет, средний возраст составил  $9,9 \pm 0,7$  года. Степень активности НС определялась согласно критериям по М.С. Игнатовой (1989) с изменениями [24].

Все пациенты по степени активности НС были разделены на 3 группы: в I группу вошло 12 детей с активностью НС II–III степени, в том числе 8 мальчиков (67%) и 4 девочки (33%), средний возраст –  $9,9 \pm 1,3$  года; во II группу включено 20 детей с низкой активностью гормоночувствительного НС (ГЧНС) (I степени), в том числе 16 мальчиков (80%) и 4 девочки (20%), средний возраст –  $10,2 \pm 0,9$  года; III группа – 6 детей, находящихся более 4 месяцев в ремиссии НС, в том числе 5 мальчиков (83%) и 1 девочка (17%), средний возраст –  $9,0 \pm 1,6$  года. Контрольную группу составили 8 практически здоровых детей, в том числе 6 мальчиков (75%) и 2 девочки (25%), средний возраст составил  $8,78 \pm 0,86$

года. Таким образом, изучаемые группы по полу и возрасту достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ).

Всем детям основных групп и группы контроля проводилось определение уровней  $\alpha$ -ИФН и  $\gamma$ -ИФН в сыворотке крови (в том числе сывороточный уровень и уровни спонтанной и индуцированной продукции). Для определения интерферонового статуса использовалась венозная кровь, постановку тестов производили в день забора крови. Инкубацию разведенной средой крови производили при  $37^\circ\text{C}$  в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$  в течение 24 часов. Для индукции  $\alpha$ -ИФН использовался раствор, содержащий вирус болезни Ньюкасла. Концентрацию  $\alpha$ -ИФН в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с применением наборов альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск-117). Оценка результатов проводилась с помощью ИФА-анализатора Antos-2020 (Австрия).





23 детям, принявшим участие в исследовании, и всем детям группы контроля проводилось исследование крови (лейкоконцентрат) и мочи (осадок мочи) на наличие цитомегаловируса (ЦМВ), Эпштейна – Барр вируса (ЭБВ), вируса простого герпеса (ВПГ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением соответствующих наборов Herpes simplex virus 1 type, Human cytomegalovirus, Epstein-Barr virus (НПФ «Гентех», Москва). Определение наличия антител класса М и G проводили с помощью иммуноферментного метода (ИФА) с применением коммерческих иммуноферментных наборов тест-систем для выявления соответствующих иммуноглобулинов НПО «Диагностические системы», Москва.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA 6.0. Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При отличном от нормального распределения признаков использовались непараметрические статистические методы. Изучение различий двух несвязанных групп проводилось с использованием критерия Манна – Уитни. Для определения корреляции применялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 1. Уровень  $\alpha$ -ИФН (M $\pm$ m) у детей с первичным ГЧНС в зависимости от активности НС

№	Группы	$\alpha$ -ИФН, пкг/мл		
		Сывороточный	Спонтанная продукция	Индукцированная продукция
1	I группа, n=12	3,79 $\pm$ 1,80	2,22 $\pm$ 0,99	543,05 $\pm$ 166,69
2	II группа, n=20	3,58 $\pm$ 2,22	2,98 $\pm$ 1,02	407,97 $\pm$ 86,97
3	III группа, n=6	29,03 $\pm$ 9,80	9,42 $\pm$ 7,44	425,45 $\pm$ 147,48
4	Группа контроля, n=8	0,87 $\pm$ 0,87	3,61 $\pm$ 2,12	1511,51 $\pm$ 521,91
	p 1-2	p>0,05;	p>0,05;	p>0,05;
	p 1-3	p>0,05;	p>0,05;	p>0,05;
	p 1-4	p>0,05;	p>0,05;	p<0,05;
	p 2-3	p>0,05;	p>0,05;	p>0,05;
	p 2-4	p>0,05;	p>0,05;	p<0,05;
	p 3-4	p<0,05;	p>0,05;	p<0,05;

## Включение препарата ВИФЕРОН® в комплексное лечение ГЧНС снижает частоту рецидивов

При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости определялось при значении p<0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У детей с первичным ГЧНС независимо от активности процесса средний уровень сывороточного  $\alpha$ -ИФН был выше по сравнению с группой контроля, но только у детей в ремиссии НС была достоверная разница (p<0,05; табл. 1). Средний уровень спонтанной продукции  $\alpha$ -ИФН не зависел от активности и достоверно не отличался от контрольной группы (p>0,05). Средний уровень индуцированной продукции  $\alpha$ -ИФН у детей с первичным ГЧНС вне

Таблица 2. Уровень альфа-ИФН (M $\pm$ m) у детей с первичным ГЧНС в зависимости от персистенции герпес-вирусов.

№	Группы	$\alpha$ -ИФН, пкг/мл		
		Сывороточный	Спонтанная продукция	Индукцированная продукция
A.	ПЦР (-)*, n=14	6,64 $\pm$ 4,16	5,94 $\pm$ 3,24	504,04 $\pm$ 141,50
Б.	ПЦР (+)**, n=9	6,75 $\pm$ 4,60	0,84 $\pm$ 0,50	447,24 $\pm$ 235,21
В.	Группа контроля, n=8	0,87 $\pm$ 0,87	3,61 $\pm$ 2,12	1511,51 $\pm$ 521,91
	p (A-Б)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	p (A-В)	p>0,05	p>0,05	p<0,05
	p (Б-В)	p>0,05	p>0,05	p<0,05
* Дети с ГЧНС без активной/реактивированной ГВИ, по данным ПЦР				
** Дети с ГЧНС с выявленной активной/реактивированной ГВИ, по данным ПЦР				

зависимости от активности НС был достоверно ниже, чем в группе контроля (p<0,05). Корреляции между уровнями сывороточного, спонтанной продукции, индуцированного  $\alpha$ -ИФН и степенью активности НС не выявлено (p>0,05) (табл. 1).

23 ребенка основной группы, которым проводилось вирусологическое обследование для выявления ЦМВ, ВПГ и ЭБ-вирусной инфекции методом ПЦР, были разделены на 4 группы: группу А составили 14 детей с отрицательными результатами определения ЦМВ, ВПГ, ЭБВ в крови и моче, в том числе 11 мальчиков (79%), 3 девочки (21%), средний возраст – 9,14  $\pm$  0,97 года; группу Б – 9 детей с положительной реакцией хотя бы на один из определяемых герпес-вирусов в крови и/или моче, в том числе 5 мальчиков (56%) и 4 девочки (44%), средний возраст – 6,72  $\pm$  0,95 года; группу В – группу контроля – составили 8 практически здоровых детей, в том числе 6 мальчиков (75%) и 2 девочки (25%), средний возраст – 8,78  $\pm$  0,86 года, все дети которой имели отрицательные результаты определения ЦМВ, ВПГ, ЭБВ в крови и моче.

Независимо от установления факта инфицирования герпес-вирусными инфекциями (ВПГ, ЦМВ, ЭБВ) средний уровень сывороточного  $\alpha$ -ИФН был выше, чем в контрольной группе (табл. 2). Средний уровень спонтанной продукции

$\alpha$ -ИФН достоверно не зависел от наличия персистирующей герпес-вирусной инфекции (ГВИ) и не отличался от группы контроля. Средний уровень индуцированной продукции  $\alpha$ -ИФН не зависел от наличия персистирующей герпес-вирусной инфекции, но был достоверно ниже, чем в группе контроля (табл. 2).

36 детей основной группы (2 ребенка из 38 выбыли из исследования по возрасту) были разделены на 2 группы: группу I составили 18 детей, которые в комплексной терапии НС получали препарат  $\alpha$ 2-ИФН (ВИФЕРОН®) с противовирусной и иммуномодулирующей целями (1 суппозиторию 2 раза/сут. с интервалом 12 ч в течение 10 дней ежедневно, затем 3 раза в неделю через день в течение 4–6 месяцев (до 7 – лет 150 000 МЕ 2 раза в день, старше 7 лет – 500 000 МЕ 2 раза в день), в составе 4 случая дебюта НС, 4 – рецидивирующего варианта НС, 11 – ГЗНС; в том числе 13 мальчиков (72%), 5 девочек (28%), средний возраст – 6,7  $\pm$  0,7 года; группу II – 18 детей без включения препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию НС, в составе 3 случая дебюта НС, 4 – рецидивирующего варианта НС, 10 – ГЗНС, в том числе 13 мальчиков (72%) и 5 девочек (28%), средний возраст – 9,3  $\pm$  1,1 года. Дети обеих групп достоверно не отличались по проводимой патогенетической иммуносупрессивной терапии (с применением препаратов глюкокор-



тикоидных гормонов, хлорбутина, циклоспорина А, микофетил микофенолата в стандартных дозировках).

Средний уровень количества рецидивов НС до и после включения препарата ВИФЕРОН® в группе I составил  $1,58 \pm 0,24$  и  $0,44 \pm 0,17$  ре-

**Снижение уровня продукции  $\alpha$ -ИФНа является патогенетическим основанием для включения в комплекс терапии ГЧНС препарата ВИФЕРОН®**

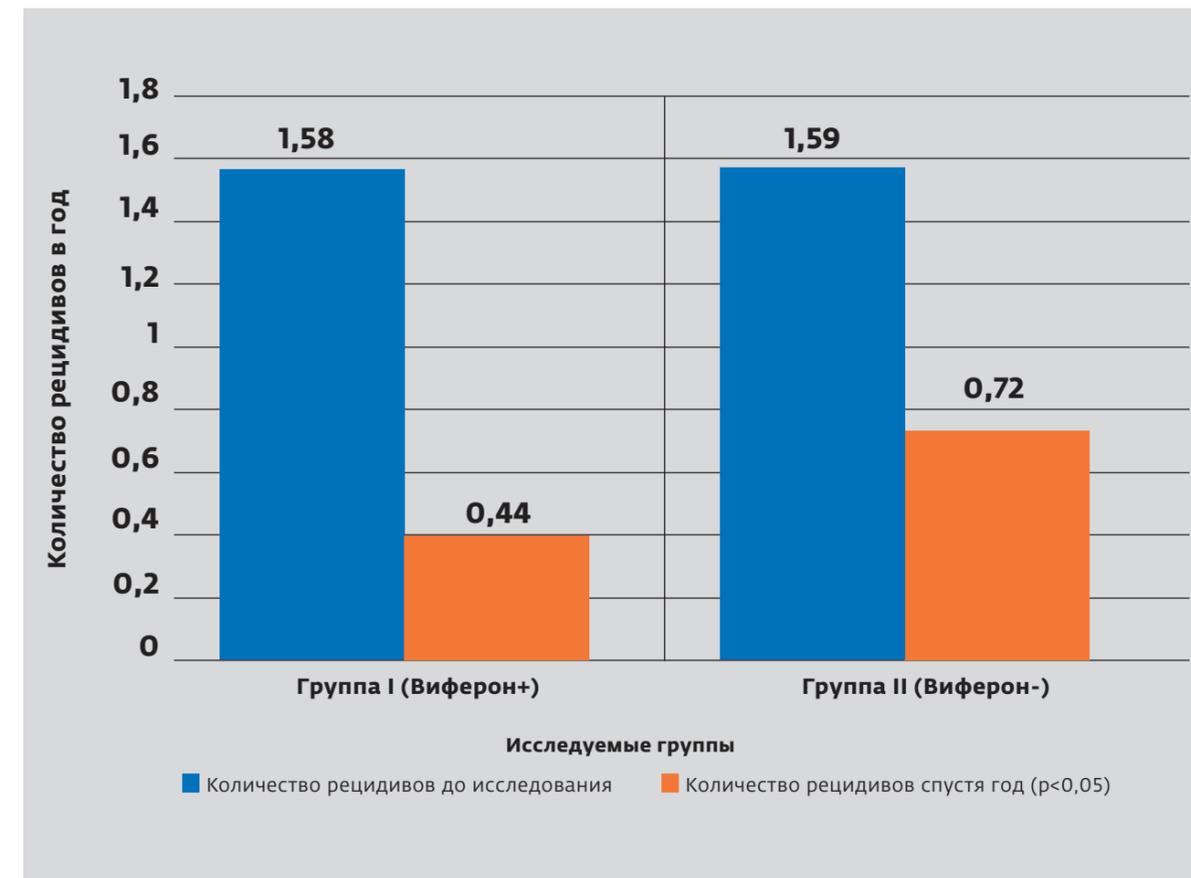
цидива в год соответственно. В группе без включения в терапию препарата ВИФЕРОН® (группа II) количество рецидивов НС до включения в исследование и спустя год наблюдения составило  $1,59 \pm 0,26$  и  $0,72 \pm 0,21$  рецидива в год соответственно ( $p < 0,05$ ; рис. 1). Можно предполагать, что включение препарата ВИФЕРОН® приводит к снижению частоты рецидивов НС, однако, учитывая небольшое число исследуемых, трудно оценить его влияние у детей с рецидивирующим ГЧНС и ГЗНС.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

У детей контрольной группы отмечается низкий уровень сывороточного  $\alpha$ -ИФН и высокий уровень индуцированной его продукции, что указывает на отсутствие и/или активной (реактивированной) персистирующей вирусной инфекции.

У детей с ГЧНС независимо от активности НС отмечался низкий уровень индуцированной продукции  $\alpha$ -ИФН по сравнению с контрольной

Рисунок 1. Частота рецидивов НС в год в зависимости от применения в составе комплексной патогенетической терапии препарата ВИФЕРОН® у детей с ГЧНС

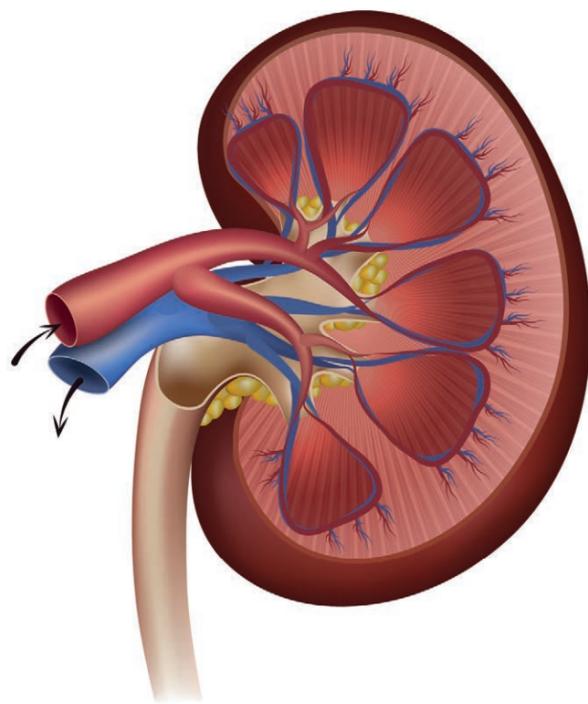


группой, что соответствует данным литературы [4, 5]. Достоверных различий сывороточного уровня  $\alpha$ -ИФН в зависимости от активности процесса не выявлено. У детей с длительной ремиссией ГЧНС имелась тенденция к его более высокому уровню. В отличие от этого различий в уровне спонтанной продукции  $\alpha$ -ИФН не получено ни с группой контроля, ни в зависимости от активности процесса.

В отличие от этого при первичном ГЧНС независимо от активности процесса наблюдался более высокий уровень сывороточного  $\alpha$ -ИФН и значительное снижение уровня индуцированного  $\alpha$ -ИФН, что характерно для активной (реактивированной) персистирующей вирусной инфекции. Следует отметить, что аналогичные изменения интерферонового статуса в виде повышения сывороточного ИФН

и значительного снижения индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  у детей с ГРНС и ГЧНС были описаны И.В. Лутошкиным (2005) [6]. Уровень спонтанной продукции  $\alpha$ -ИФНа не отличался в основных группах и группе контроля. Отсутствие различий сывороточного и спонтанно продуцированного уровней  $\alpha$ -ИФНа сыворотки крови между детьми с установленной активной/реактивированной ГВИ и без нее можно объяснить возможным наличием других вирусных инфекций в группе детей без активной/реактивированной ГВИ, страдающих ГЧНС.

Включение препарата ВИФЕРОН® в комплекс лечения пациентов с ГЧНС, ассоциированным с ГВИ, позволяет снизить частоту рецидивов, что косвенно указывает на значение вирусной инфекции в частоте рецидивов НС.



Таким образом, у детей с первичным ГЧНС имеет место значительное снижение уровня индуцированной продукции  $\alpha$ -ИФН независимо от активности НС и персистенции ГВИ, что указывает на значительное снижение противовирусной защиты в этой группе пациентов,

## Все разнообразие методов лечения и профилактики герпес-вирусных инфекций сводится к иммунотерапии, химиотерапии либо к комбинации этих способов

что является патогенетическим основанием для включения в комплекс терапии ГЧНС длительной, до трех месяцев, виферонотерапии.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) (Монография). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 с.
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов (Учебное пособие). М.: Янус-К, 2000. 64 с.
3. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии // Иммунология. 1997. №5. С. 7–14.
4. Stefanović V., Golubović E., Mitić-Zlatković M. et al. Interleukin-12 and interferon-gamma production in childhood idiopathic nephrotic syndrome // *Pediatr Nephrol*. 1998. Vol. 12. №6. P. 463–466.
5. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей и обосновании противовирусной и иммуномодуляторной терапии.: дис. д-ра мед. наук. М. 1993. 430 с.
6. Лутошкин И.С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпес-вирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома. Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2005. 26 с.
7. Segerer S., Hudkins K.L., Taneda S. et al. Oral interferon-alpha treatment of mice with cryoglobulinemic glomerulonephritis // *Am J Kidney Dis*. 2002. Vol. 39. №4. P. 876–888.
8. Горчакова Л.Н. Роль герпесвирусной инфекции в прогрессировании остропротекающего гломерулонефрита и обоснование использования альфа2-рекомбинантного интерферона.: Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 1999. 24 с.
9. Длин В.В., Чумакова О.В. Роль вирусной инфекции в этиологии и патогенезе гломерулонефрита у детей. // Материалы II Российского конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». М. 2002. С. 12–19.
10. Прокопенко Е.И. Вирусные инфекции и трансплантация почки. // *Нефрология и диализ*. 2003. Т. 5. №2. С. 108–116.
11. Becker J.L., Miller F., Nuovo G.J., et al. Epstein-Barr virus infection of renal proximal tubule cells: possible role in chronic interstitial nephritis. // *J. Clin. Invest*. 1999. Vol. 104. №12. P. 1673–1681.
12. Беляева В.В. Эпидемиология и инфекционные болезни. М.: Медицина, 1996. С. 54–56.

13. Hägele H., Allam R., Pawar R.D. et al. Double-stranded RNA activates type I interferon secretion in glomerular endothelial cells via retinoic acid-inducible gene (RIG)-1 // *Nephrol Dial Transplant*. 2009. Vol. 24. №11. P. 3312–3318.
14. Allam R., Lichtnekert J., Moll A.G. et al. Viral RNA and DNA trigger common antiviral responses in mesangial cells // *J Am Soc Nephrol*. 2009. Vol. 20. №9. P. 1986–1996.
15. Малый В.П. (ред.). Герпесвирусная инфекция. М.: «Эксмо», 2009. 304 с.
16. Angel J., Franco M.A., Greenberg H.B. et al. Lack of a role for type I and type II interferons in the resolution of rotavirus-induced diarrhea and infection in mice // *J. Interferon Res*. 1999. №19. P. 655–659.
17. Жибурт Е.Б., Серебрянская Н.Б., Каткова И.В. и др. О механизмах активации цитомегаловирусной инфекции // *Тер. архив*. 1997. №11. С. 40–41.
18. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // *Гинекология*. 2007. Т. 9. №1. С. 49–52.
19. Гришаева О.Н. Маркеры цитомегаловирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями // *Новости «Вектор-Бест»*. 1998. №8. С. 18–20.
20. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 688 с.
21. Малашенкова И. К., Дидковский Н. А., Сарсания Ж. Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна – Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // *Лечащий врач*. 2003. №9. С. 32–38.
22. Yu Z., Manickan E., Rouse B.T. Role of interferon-gamma in immunity to herpes simplex virus // *J. Leukoc. Biol*. 1996. №60. P. 528–532.
23. Зайцева О. В., Зайцева С. В. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Лечащий врач*. 2008. №8. С. 53–57.
24. Таболин В.А., Бельмер С.В., Османов И.М. (под ред.). Нефрология детского возраста: практическое руководство по детским болезням. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. 712 с.

Характер нарушений системы альфа-интерферона и эффективность виферонотерапии у детей с первичным гормоночувствительным нефротическим синдромом.

А.А. Линдин<sup>1</sup>, В.В. Длин<sup>1</sup>, В.В. Малиновская<sup>2</sup>, Е.А. Ружицкая<sup>1</sup>, Т.С. Гусева<sup>2</sup>, О.В. Паршина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России

<sup>2</sup> НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН

- Андрей Александрович Линдин – аспирант отделения наследственных и приобретенных заболеваний почек МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий. 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: 8-495-483-21-83; 8-916-059-51-26; e-mail: lyndin@bk.ru.
- Владимир Викторович Длин – д. м. н., профессор, руководитель отдела врожденных и приобретенных заболеваний почек у детей МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий. 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: 8-495-488-30-00; e-mail: nephrolog@pedklin.ru.
- Валентина Васильевна Малиновская – д. б. н., профессор, руководитель отдела интерферонов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. 123098, Москва, Гамалеи ул., д. 18, тел.: 8-499-193-43-19; e-mail: orarcae@yandex.ru.
- Елена Апполосовна Ружицкая – к. м. н., вед. н. с. НИЛ общей патологии МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий. 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: 8-495-487-76-00; e-mail: nephrolog@pedklin.ru.
- Татьяна Сергеевна Гусева – научный сотрудник отдела интерферонов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. 123098, Москва, Гамалеи ул., д. 18, тел.: 8-499-193-43-19; e-mail: orarcae@yandex.ru.
- Ольга Васильевна Паршина – научный сотрудник отдела интерферонов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. 123098, Москва, Гамалеи ул., д. 18, тел.: 8-499-193-43-19; e-mail: orarcae@yandex.ru.

Изложены результаты клинического исследования по изучению уровня альфа-интерферона у детей с первичным гормоночувствительным нефротическим синдромом в зависимости от активности нефротического синдрома, наличия активной/реактивированной герпесвирусной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна – Барр. Выявлены выраженные изменения уровня альфа-интерферона у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом: имеет место значительное снижение уровня индуцированной продукции альфа-интерферона, что указывает на значительное снижение противовирусной защиты. Представлены данные о положительном эффекте включения препарата рекомбинантного альфа2-интерферона в комплексную терапию гормоночувствительного нефротического синдрома у детей.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, нефротический синдром, альфа-интерферон, ВИФЕРОН®, герпес-вирусная инфекция, дети.



## Татьяна Геннадиевна Тареева: врач, женщина, ангел-хранитель...

В ФЕВРАЛЕ – ГОДОВЩИНА  
СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ТАТЬЯНЫ  
ГЕННАДИЕВНЫ ТАРЕЕВОЙ.  
НЕСМОТРЯ НА ТО ЧТО ЕЕ УЖЕ НЕТ  
С НАМИ, ОНА НАВСЕГДА ОСТАНЕТСЯ  
В ПАМЯТИ КОЛЛЕГ И БЛАГОДАРНЫХ  
ПАЦИЕНТОВ.

**ТАТЬЯНА ГЕННАДИЕВНА** – ВРАЧ,  
АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГ, ДОКТОР НАУК,  
РУКОВОДИТЕЛЬ II АКУШЕРСКОЙ  
КЛИНИКИ МОНИИАГ, АВТОР  
МНОГОЧИСЛЕННЫХ НАУЧНЫХ  
РАБОТ.



Ее называли врачом от Бога – и пациенты, и коллеги. Всю свою жизнь она посвятила заботе о здоровье будущих и состоявшихся мам, помогла появиться на свет бесчисленному количеству детишек и... ушла из жизни в расцвете сил. Коллеги и пациенты и сейчас вспоминают Татьяну Геннадиевну как уникального человека, специалиста, ученого и клинициста.

Татьяна Геннадиевна родилась 19 февраля 1956 года в старинном городе Богородицке Тульской области. Этот был тот редкий случай, когда способности к врачебному делу она получила с генами – ее родители были врачами, а потом доктором стал и сын Татьяны Геннадиевны.

В 1979 году окончила лечебный факультет Московского медико-стоматологического института, а еще через три года – клиническую ординатуру на кафедре акушерства и гинекологии I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова.

С 1981 года работала в Московском областном НИИ акушерства и гинекологии (МОНИИАГ). Защитила сначала кандидатскую диссертацию (ее работа была посвящена проблемам течения послеродового периода после кесарева сечения), а потом – докторскую на тему «Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогнозирование, профилактика)».

За годы своей работы Татьяна Геннадиевна прошла путь от младшего научного сотрудника до руководителя II акушерской клиники.

### НАУКА И ПРАКТИКА

Коллега Татьяны Геннадиевны, научный сотрудник II акушерской клиники, кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог Алла Викторовна Федотова работала с ней более 13 лет:

«С первых дней работы с Татьяной Геннадиевной нельзя было не поразиться ее характеру: настолько это был принципиальный и открытый, увлеченный своей профессией человек. Коллеги ее ценили и как врача, и как ученого.

За годы работы в клинике Татьяна Геннадиевна написала более 120 научных работ, стала автором 10 изобретений, разработала и подробно описала возможные подходы к лечению беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями, успешно прогнозировала течение различных инфекционных заболеваний мочеполовой системы во время беременности и представила способы предотвращения их негативных последствий для плода.

Она изучала различные варианты иммунологических реакций на патогены у беременных, в результате этих исследований была показана взаимосвязь иммунологических расстройств в системе «мать – плод», их влияние на иммунитет ребенка и его адаптивные возможности. Совместно с профессором В.В. Малиновской исследовала особенности функционирования системы интерферонов у беременных со смешанной урогенитальной инфекцией, которые приводили к различным нарушениям интерфероногенеза у плода.

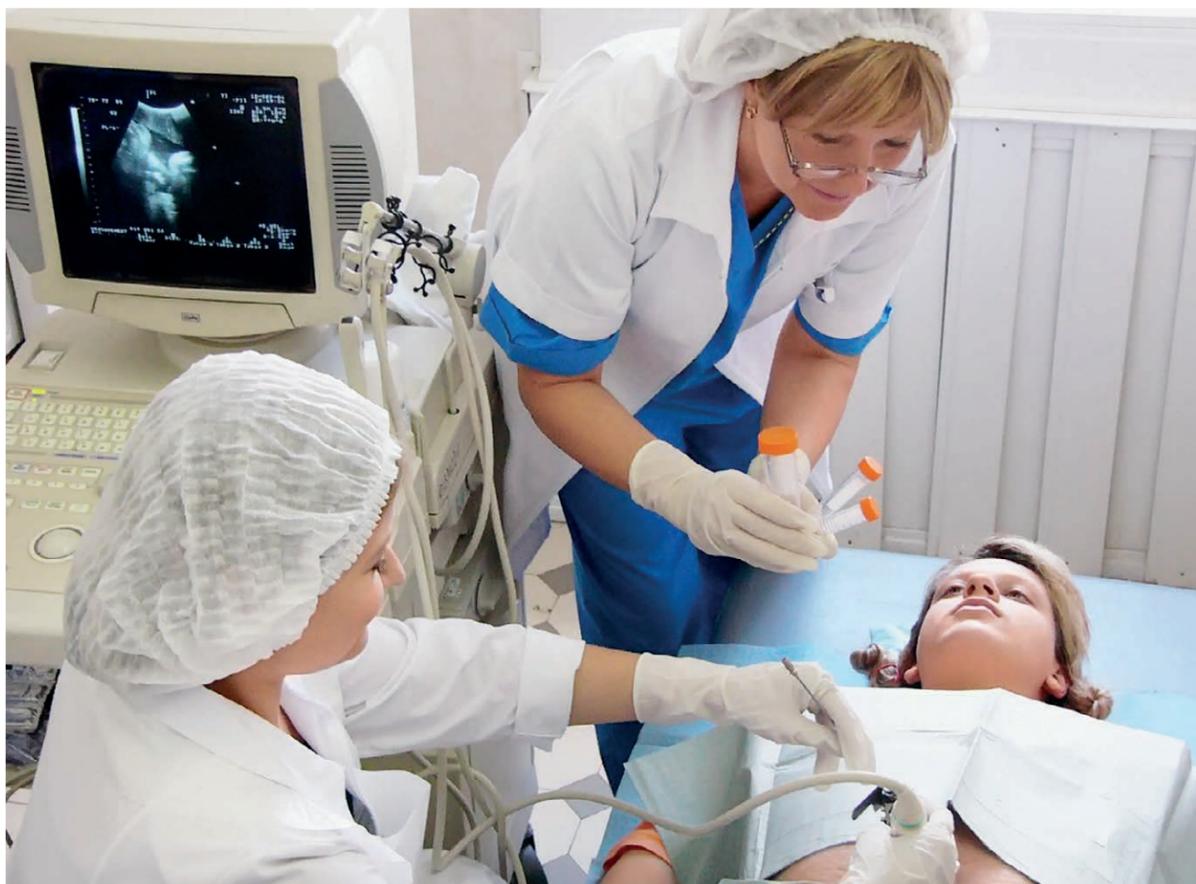
Она любила науку, и это было главным ее интересом. Набирала больных, вела их, анализировала результаты... Внутриутробные инфекции Татьяна Геннадиевна рассматривала через призму взаимосвязи иммунного статуса женщины и здоровья будущего ребенка. Она впервые применила для лечения урогенитальных инфекций беременных препарат ВИФЕРОН®.

Татьяна Геннадиевна – автор медицинской технологии ведения беременности у паци-



Татьяна Геннадиевна – автор медицинской технологии ведения беременности у пациенток с герпес-вирусными инфекциями, которая значительно улучшает результаты терапии

енток с герпес-вирусной инфекцией, которая заключается в дифференцированном подходе к формированию программ противовирусной, посиндромной терапии, родоразрешению, ведению раннего неонатального и послеро-



За годы работы в клинике Татьяна Геннадиевна написала более 120 научных работ и стала автором 10 изобретений. В ней сочетался талант исследователя и многолетний опыт врача-клинициста

дового периодов с использованием разработанного алгоритма оценки данных анамнеза, лабораторно-инструментального обследования, определения групп риска на внутриутробную инфекцию. Использование данного алгоритма позволяет оценить особенности течения и стадию инфекционного процесса у беременных с вирусными инфекциями семейства герпес, снизить общую частоту внутриутробной инфекции более чем в три раза, в том числе тяжелых ее форм (внутриутробная пневмония, сепсис) с 26,7 до 5,2%, уменьшить частоту перинатальной патологии неинфекционного генеза (ЗВУР, хроническая гипоксия, асфиксия при рождении, нарушения мозгового кровообращения) с 25 до 11,3%.

Наряду с этим в своих исследованиях Татьяна Геннадиевна подчеркивала важную роль соматических заболеваний и состояний у беременных в формировании здоровья будущего ребенка.

#### ДУША ВРАЧА

В 2001 году, после защиты докторской диссертации, Татьяна Геннадиевна стала заведующей клиникой. Время ее работы в качестве руководителя сотрудники вспоминают с особой теплотой, говорят, что им повезло работать с человеком, который не раз помогал им не только в работе, но и в трудных жизненных ситуациях.

Многие пациентки Татьяны Геннадиевны, которых она избавила от бесплодия, которым помогла выносить детей и подарила счастье материнства, и сегодня, приходя в клинику, вспоминают ее теплыми словами. Она была уникальным врачом, к которому приходили не только за медицинской помощью, но и за моральной поддержкой.

«У нас много сейчас хороших врачей. Но именно такое сочетание врача-практика и ученого было уникально. Невооруженным глазом было видно, что это врач с большой буквы. В то время мы только начинали исследовать влияние урогенитальных инфекций на патологию плода и новорожденного. Обладая глубокими знаниями фундаментальных основ акушерства и гинекологии, Татьяна Геннадиевна активно участвовала в исследовании этого, на тот момент еще малоизученного направления, и здесь ее исследовательский ум и профессиональный опыт были просто на вес золота», – рассказывает А.В. Федотова.

Говоря о личности Татьяны Геннадиевны, коллеги отмечают и уникальное сочетание черт характера: при ее строгости, иногда даже жесткости, которой требовала профессия, она была очень душевным, отзывчивым и внимательным человеком, внушавшим доверие. Всегда приходила на помощь и не оставляла в беде.

«Таких людей очень мало на земле: и душевных, и строгих, и принципиальных, и внимательных к каждому, она боролась за каждого будущего малыша, – вспоминает А.В. Федотова. – Научный вклад Татьяны Геннадиевны – ее исследования, воплощенные в медицинские технологии, ее личность, пример ее подхода, отношения к пациентам – все это осталось с нами. Мы помним ее, когда тяжело, часто мысленно обращаемся к ней. И как-

Она была уникальным врачом, к которому приходили не только за медицинской помощью, но и за моральной поддержкой



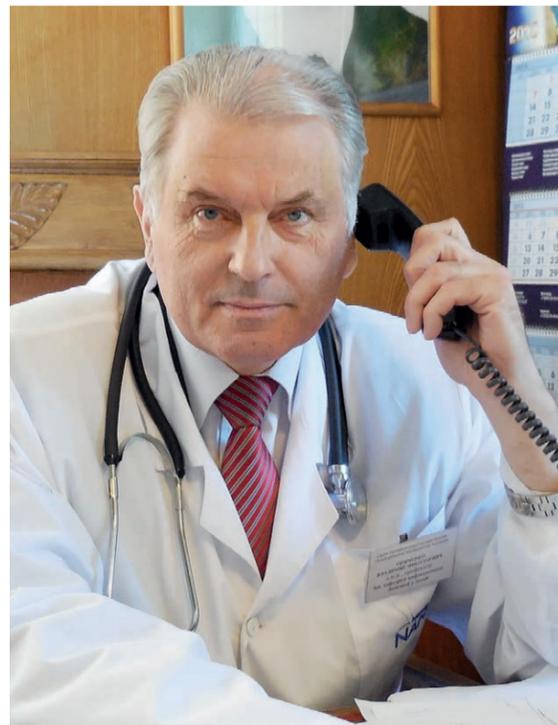
то все быстрее налаживается... Мне кажется, что она – ангел-хранитель нашей клиники. Она мне часто снится живой: иногда советует, иногда ругает. Очень жаль, что это всего лишь сны...»

27 марта 2006 года Татьяна Геннадиевна скоропостижно ушла из жизни. Эта потеря стала невозможной не только для ее близких, но и для всех, кто знал Татьяну Геннадиевну лично. Ее часто вспоминают в стенах МОНИИАГ – и пациенты, и соратники. Коллеги говорят, что в клинике по-прежнему живет ее душа.



## В.Н. Тимченко: «Педиатр должен всегда оставаться немного ребенком»

ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР, ГЛАВНЫЙ ДЕТСКИЙ ИНФЕКЦИОНИСТ КОМИТЕТА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА, ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ ИМ. ПРОФ. М.Г. ДАНИЛЕВИЧА ГБОУ ВПО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МЗ РФ **ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ ТИМЧЕНКО** ЗАНИМАЕТСЯ ПРОБЛЕМАМИ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ ОКОЛО 40 ЛЕТ. ОН АВТОР БОЛЕЕ 365 НАУЧНЫХ ТРУДОВ, КОТОРЫЕ ПОСВЯЩЕНЫ САМЫМ АКТУАЛЬНЫМ ВОПРОСАМ БОРЬБЫ С ДЕТСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ (РЕСПИРАТОРНЫМИ, ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПАРОТИТОМ, КОРЬЮ, КОКЛЮШЕМ И ДРУГИМИ). АВТОР СОВРЕМЕННОГО АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ КОРИ И ДРУГИХ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ. УЧЕНЫЙ-ИССЛЕДОВАТЕЛЬ, АВТОРИТЕТ КОТОРОГО ПРИЗНАН ВО ВСЕМ МИРЕ. О ТОМ, КАКОВА СПЕЦИФИКА ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ И КАКИЕ НАИБОЛЕЕ ДЕЙСТВЕННЫЕ СПОСОБЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕДЛАГАЕТ СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ, ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ РАССКАЗАЛ В ИНТЕРВЬЮ НАШЕМУ ИЗДАНИЮ.



**Владимир Николаевич, вспышки инфекций традиционно носят плохо прогнозируемый и плохо контролируемый характер. Какова сегодня обстановка с детскими инфекциями? Удастся ли современной педиатрии найти эффективные подходы к лечению самых распространенных из них, в частности острых заболеваний органов дыхания и ветряной оспы?**

Сейчас отмечается сезонный подъем заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями, но пока уровень не превышает характерных для этого времени года показателей и не дает оснований опасаться эпидемий. При этом регистрируются различные нозологические формы респираторных инфекций: парагрипп, аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальная инфекция, риновирусная инфекция. Отмечается клиническая симптоматика других вирусных инфекций: коронавирусной, парвовирусной В19-инфекции, энтеровирусной инфекции. Спектр большой, но уровни заболеваемости невысокие. Лабораторно подтвержденных случаев гриппа в Санкт-Петербурге пока не отмечено.

**Скажите, какое место вирусные инфекции, как правило, занимают в общей структуре инфекционной заболеваемости у детей?**

Порядка 90% всех случаев инфекционных заболеваний у детей связаны с вирусными возбудителями.

**Какие группы детей наиболее уязвимы перед возбудителями сезонных инфекций?**

Естественно, в первую очередь болеют детки, которые посещают организованные коллективы – детские сады, школы. Огромное значение имеет проведение профилактических мероприятий, которые в силах предотвратить заболеваемость и способствовать гармоничному развитию детей. Конечно, вакцинация против гриппа приводит к очень ценным результатам, однако респираторные инфекции, как известно, не ограничиваются только этим заболеванием. Поэтому сегодня, в дополнение к вакцинопрофилактике, особое значение имеют неспецифические способы профилактики. Одним из самых востребованных методов профилактики сегодня является использование препаратов на основе интерферона. Здесь хотелось бы отметить разработанные и внедренные в последнее время

## Порядка 90% всех случаев инфекционных заболеваний у детей связаны с вирусными возбудителями

препараты ВИФЕРОН® Мазь и ВИФЕРОН® Гель. Основным преимуществом этих препаратов, которые пришли на смену другим противовирусным мазям, применявшимся десятилетиями, но в какой-то момент переставшим отвечать требованиям современной педиатрии, является их активность против широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных заболеваний.

**Что в первую очередь влияет на выбор тактики терапии респираторных инфекций у детей? Как удастся решить проблему невозможности применения многих химиопрепаратов в силу их токсичности?**

Безусловно, принцип безопасности при назначении того или иного препарата в педиатрической практике имеет решающее значение. Именно поэтому в своей работе мы широко используем рекомбинантные интерфероны, в частности препарат ВИФЕРОН®, который за многолетнюю клиническую практику доказал свою эффективность и безопасность.

Это отмечаем и мы, и наши коллеги. В частности, профессор Наталья Викторовна Скрипченко, заместитель директора по научной работе НИИ детских инфекций, и профессор Людмила Викторовна Осидак, ведущий научный сотрудник отделения ОРВИ у детей ГУ НИИ гриппа РАМН, отмечают, что они никогда никаких побочных эффектов, связанных с применением препарата ВИФЕРОН® в той или иной форме, не наблюдали. Для нас важно и то, что его клиническая, эпидемиологическая, профилактическая эффективность напрямую коррелирует с вирусологическими, иммунологическими и другими лабораторными исследованиями.



**Скажите, какое значение имеет лекарственная форма противовирусного препарата для профилактики и лечения детских инфекций?**

Маленькие дети зачастую воспринимают лекарства как «инородный предмет», который в рот ни в коем случае брать нельзя. Поэтому родителям приходится лечить их «с боями». К тому же при комбинированном лечении с приемом препаратов оральным путем легко переборщить. Не все взрослые зачастую могут проглотить такое количество таблеток, порошков и сиропов, которые предлагают детям. В этом плане ректальный способ введения предпочтительнее. Кстати, у взрослых пациентов подобный способ введения препаратов также становится актуальным, особенно при наличии хронических заболеваний, требующих приема большого количества оральных и инъекционных препаратов для «фоновой» терапии – сахарного диабета, ХОБЛ, ИБС, заболеваний суставов.

Ну и, конечно, лекарственные формы для наружного применения незаменимы для обработки слизистой носа детей в профилактических целях, а также для лечения инфекций, при которых отмечается синдром экзантемы. В настоящее время среди всех инфекционных заболеваний, проявляющих себя кожными высыпаниями, по количеству случаев доминирует ветряная оспа. И здесь интерфероны незаменимы. При наружном применении они направлены действуют на вирусы, снижая вирусную нагрузку на организм ребенка и значительно сокращая сроки высыпаний.

**Вы автор современного алгоритма лечения кори. Что, на ваш взгляд, должно входить в адекватную схему лечения этой инфекции в современной педиатрической практике? И насколько она вообще актуальна сегодня?**

Для многих это инфекция прошлого. Но на самом деле корь – это «детская чума», поскольку раньше, до применения прививок и других средств специфической борьбы с инфекцией, летальность от этого заболевания была очень высокая: погибал каждый второй ребенок раннего возраста. Да, сейчас нет такой эпидемической распространенности, но практически во всех регионах, во всех крупных городах спорадические случаи кори отмечаются постоянно. Это не только «привозные» инфекции – из стран дальнего и ближнего зарубежья, но и наши, местные случаи.

Поскольку корь – это заболевание, которое сопровождается такими симптомами, как лихорадка, повышение температуры тела, выраженными катаральными изменениями, без симптоматических средств лечения не обойтись. Мы используем жаропонижающие средства, отхаркивающие средства, средства для борьбы с ринитом и конъюнктивитом. Что касается такой группы препаратов, как антибиотики, они на вирус кори не действуют. Мы в своих рекомендациях всегда подчеркиваем, что антибиотики при лечении кори назначаются только при наличии осложненной бактериальной природы. Препарат, воздействующий целенаправленно на этиологический фактор кори, – это ВИФЕРОН®. Поэтому терапия

## Педиатр должен быть не только профессиональным и грамотным, но и ласковым

носит комплексный характер: режим – диета – уход – медикаментозные средства.

Применение препарата ВИФЕРОН® для лечения больных корью показывает очень высокую эффективность. И процент осложнений практически отсутствует, и клиническая симптоматика заболевания быстро регрессирует, и самочувствие улучшается, а койко-день существенно уменьшается.

Но еще (в студенческой аудитории я это люблю подчеркивать), поскольку мы педиатры, важным компонентом становится наличие хороших отношений врача с ребенком, врача с матерью, врача с родными маленьких пациентов. Есть такое выражение «ласка в кубе». Так вот педиатр должен быть не только профессиональным и грамотным, но и ласковым. И сам должен быть немного ребенком, знать детские сказки, чтобы понимать своего пациента, уметь заинтересовать ребенка и находить с ним общий язык.

**И все же, Владимир Николаевич, противовирусных препаратов, иммуномодуляторов очень много. Почему вы, с высоты своего опыта и многолетней практики, рекомендуете именно ВИФЕРОН®?**

Здесь можно выделить два ключевых аспекта. Первый – это доказательность. База, сформированная профессором Валентиной Васильевной Малиновской, – это десятилетия практики применения и наблюдений. Имя Валентины Васильевны – это гарантия достоверных результатов. ВИФЕРОН® – это препарат, который прошел всесторонние клинические и доклинические исследования и получил признания коллективов ученых не только в нашей стране.

Второй. Принципы доказательной медицины важны для исследователей. Для клиницистов важен клинический эффект и положительная динамика лечения. И это мы тоже видим.

Я могу сказать, что ВИФЕРОН® в своем роде уникален. Таких комплексных препаратов противовирусного и иммуномодулирующего действия, именно с таким набором компонентов (интерфероны и антиоксиданты, усиливающие действие основного вещества) в клинической практике больше нет.

Более того, проверенная и доказанная многочисленными доклиническими исследованиями токсическая безопасность делает возможным применение препарата даже у беременных, новорожденных и недоношенных.

**Интересует мнение исследователя: как вы считаете, ограничиваются ли возможности препарата ВИФЕРОН® существующими показаниями к его применению или потенциал его применения может быть больше, чем те возможности, которые используются врачами в настоящее время?**

Препарат, безусловно, очень перспективный, и не все его возможности сейчас используются.

Мы уже проводили клинические и иммунологические исследования, в процессе которых ВИФЕРОН® был использован для лечения бактериальных инфекций. Здесь мы рассчитываем, конечно, не столько на его направленное противовирусное действие, сколько на широкие иммуномодулирующие и опосредованные антимикробные свойства. Мы использовали ВИФЕРОН® для лечения такой инфекции, как коклюш, и для лечения иерсиниозной инфекции (псевдотуберкулез).

Я думаю, что вопрос применения препарата при других инфекциях – дело наших дальнейших исследований. Благо наша кафедра инфекционных заболеваний детей имени профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета их проводит немало. Наши сотрудники – авторы множества пособий и учебников по лечению инфекционных заболеваний у детей. Их методические рекомендации применяются во многих инфекционных клиниках страны, а коллеги из других регионов регулярно делятся с научным коллективом кафедры результатами применения этих рекомендаций, что для нас очень важно. Ведь опыт каждого из нас ценен, но он никогда не заменит коллективного опыта. Но самая большая награда, конечно, – это озорство и радость наших маленьких пациентов. Ради этого мы и работаем...



## Г.А. Галегов: «Чем опасен вирус герпеса и как с ним справиться»

ПРОФЕССОР, ДОКТОР БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, ЗАВЕДУЮЩИЙ ЛАБОРАТОРИЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ИНСТИТУТА ВИРУСОЛОГИИ ИМ. Д.И. ИВАНОВСКОГО ФНИЦМЭ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ МЗ РФ, АВТОР АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ, КОТОРЫЙ ПОЗВОЛЯЕТ ДОБИТЬСЯ ДЛИТЕЛЬНОГО БЕССИМПТОМНОГО НОСИТЕЛЬСТВА, ЛАУРЕАТ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРЕМИИ РФ **ГЕОРГИЙ АРТЕМЬЕВИЧ** УВЕРЕН, ЧТО ГЕРПЕС – ЭТО НЕ ПОВОД ОТКАЗЫВАТЬСЯ ОТ ПОЛНОЦЕННОЙ, АКТИВНОЙ ЖИЗНИ ВО ВСЕХ ЕЕ КРАСКАХ.

ВИРУС ГЕРПЕСА – ОДНА ИЗ ТЕХ ПРОБЛЕМ, РЕШЕНИЕ КОТОРОЙ МИРОВАЯ МЕДИЦИНА НЕ МОЖЕТ НАЙТИ ДЕСЯТИЛЕТИЯМИ. НЕСМОТЯ НА ПОИСТИНЕ ВСЕЛЕНСКИЕ МАСШТАБЫ ЕГО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, (БОЛЕЕ 90% НАСЕЛЕНИЯ ЗЕМЛИ – НОСИТЕЛИ) ПОБЕДИТЬ ВИРУСЫ СЕМЕЙСТВА HERPES VIRIDAE ПОКА НЕ УДАЕТСЯ, И НОСИТЕЛЬСТВО ОСТАЕТСЯ ПОЖИЗНЕННЫМ.

КАК СДЕЛАТЬ ТАК, ЧТОБЫ ВИРУС НЕ ПОРТИЛ ЭТУ «ПАЛИТРУ ЖИЗНИ», ОН РАССКАЗАЛ В ИНТЕРВЬЮ НАШЕМУ ИЗДАНИЮ.



**Георгий Артемьевич, почему не удается справиться с вирусом герпеса и найти средство, позволяющее полностью избавиться от него человека, который однажды заразился? Что это за вирус?**

Вирусы герпеса чрезвычайно широко представлены в природе. Их распространение носит глобальный характер. Не менее 90% человечества имеет антитела к вирусу простого герпеса и другим представителям этого семейства вирусов. А это значит, что иммунная система 90% людей так или иначе сталкивалась с вирусом.

Существует много разновидностей вируса герпеса, поражающих людей, но доминантная часть – это вирусы герпеса простого первого типа. Далее по распространенности следует герпес второго типа, вирус Varicella-Zoster, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), вирусы герпеса человека, 6, 7, 8-го типов.

Но наибольшую распространенность имеет вирус простого герпеса первого типа (ВПГ1). Для этой инфекции характерно поражение многих систем и органов живого организма: все кожные покровы – лица, груди, спины, плеч, верхних и нижних конечностей, половых органов... Кстати, вирус простого герпеса занимает первое место среди множества инфекций, передаваемых половым путем. Главный возбудитель генитального герпеса – герпес второго типа (ВПГ2), но тем не менее 30–35% заражаются вирусом герпеса первого типа. Кроме того, вирус герпеса поражает глаза, например, роговицу, сетчатку, полость рта, головной мозг, а также целый ряд внутренних органов.

Для этого заболевания характерен рецидивирующий характер течения, то есть эпизод, который видит сам пациент и его врач, – например, герпетические высыпания на лице, на той или иной части тела, на половых органах. Затем симптомы проходят, через некоторое время наступает межэпизодный период и вторичное проявление симптомов. Особенно рецидивирующий характер течения присущ вирусу герпеса, передаваемого половым путем.

Общепризнанно, что иммунный потенциал человеческого организма успешно борется с герпетической инфекцией. Однако при нарушении, ослаблении иммунитета герпес-вирусная инфекция в клиническом плане становится более агрессивной, и по частоте рецидивов, и по выраженности отдельных симптомов.

Допустим, человек перенес переохлаждение, инфекционное заболевание, какой-то стресс: стрес-

совые состояния приводят к иммуносупрессии и к активизации герпес-вирусной инфекции, что характерно, например, для патогенеза герпетического поражения половых органов.

**Всегда ли наличие герпеса можно определить по внешним признакам?**

Не всегда. Герпес-вирусная инфекция может локализоваться в организме человека без проявлений клинических признаков. У человека может не быть никаких жалоб на высыпания, и он не обращается за помощью к дермато-венерологу. Однако при анализе в крови антитела к вирусу герпеса обнаруживаются. Это скрытая герпес-вирусная инфекция, которая локализуется в ганглиях симпатической и парасимпатической нервной системы. Осуществляется процесс репликации вирусной ДНК. Это глубокая локализация. И это признак живучести и большого потенциала вируса, что приводит к невозможности воздействовать на такую форму инфекции. В ганглии симпатической и парасимпатической нервной системы очень плохо проникают противовирусные препараты, которые сами по себе являются очень эффективными.

**В чем еще сложность терапии герпес-вирусных инфекций?**

Для этого вируса характерна способность к мутациям. Эти мутации в геноме вируса герпеса приводят к тому, что вирус «ускользает» от действия лекарственных препаратов. Это тоже характеризует герпес-вирусную инфекцию как сложную для терапии. Потому что со временем развивается явление лекарственной устойчивости. Так потенциальные возможности лекарства направленного действия сводятся практически к нулю, его применять становится бессмысленно.

Обычно такое явление наблюдается достаточно редко: у 1,5–2% инфицированных пациентов заболевание протекает с появлением мутаций вируса, определяющих его устойчивость. А у пациентов с иммуносупрессией, например, у ВИЧ-инфицированных, число устойчивых вариантов вируса может достигать 40%.

Большую работу по выбору средств борьбы с вариациями вируса герпеса, имеющими лекарственную устойчивость, проделывают специалисты Института вирусологии имени Д.И. Ивановского. В частности, ведущий научный сотрудник Валерия Львовна Андропова успешно ведет работу в этом направлении.



### Какова должна быть терапия герпес-вирусных инфекций, чтобы добиться наиболее значимых результатов?

Имеются эффективные лекарственные средства, которые при условии правильно выбранной тактики терапии обеспечивают эффективное лечение. Эти лекарства обладают выраженным противогерпес-вирусным действием. Их эффект направлен на подавление синтеза герпес-вирусной ДНК. Причем их действие носит избирательный характер: они действуют на синтез только вирусной ДНК. Синтез клеточной ДНК эти препараты не подавляют, что очень важно. Это принципиальное отличие химиотерапии герпеса от онкологической химиотерапии. Здесь нужно отметить препарат ацикловир, изобретателя которого, американскую ученую Гертруду Элайон, в конце 80-х годов удостоили Нобелевской премии по медицине. Препарат целенаправленно действует на вирусную ДНК, препятствует распространению инфекции и демонстрирует выраженную терапевтическую эффективность. Прекрасно лечатся герпетические поражения всех видов (кроме поражений головного мозга).

С такими распространенными поражениями, как высыпания на кожных покровах, половых органах, в большинстве случаев удается справиться с помощью таких препаратов, как ацикловир, валтрекс, фамвир. Под их действием клинические проявления герпеса проходят значительно быстрее, чем у нелеченых пациентов. Более того, число рецидивов герпеса под воздействием этих препаратов резко сокращается, вплоть до их отсутствия. То есть репродукция вируса находится под мощным давлением действия этих препаратов.

### Какую роль играют препараты интерферона в терапии герпес-вирусных инфекций?

Это необходимая часть комплексной терапии. Возможность применения интерферонов в сочетании с антиоксидантами в терапии герпеса – это достижение российских ученых, в первую очередь профессора Валентины Васильевны Малиновской и ее научной школы. Причем эффективны разные лекарственные формы препарата ВИФЕРОН®: суппозитории, мазь, гель.

Если интерферонотерапию совмещать с применением препаратов прямого действия, то мы получаем мощный лечебный эффект.

Все это отработано отечественной школой, и эти наработки в совокупности создают стройную систему терапевтического воздействия на герпес-вирусную инфекцию человека.

## Включение антиоксидантов в препарат интерферона – это существенный шаг отечественной науки вперед

### Расскажите об отечественном и зарубежном опыте применения интерферонов.

Интерфероны в терапии герпес-вирусных инфекций применяются и в США, и в других цивилизованных странах, и, конечно же, в России. У нас есть большой опыт применения рекомбинантных интерферонов в лечении герпес-вирусной инфекции. Я считаю, что наши препараты имеют некоторое преимущество – за счет использования сочетаний интерферона и антиоксидантов. Это значительный шаг нашей науки вперед. И сделанное в свое время открытие Валентины Васильевны Малиновской дало нам преимущество в плане наиболее эффективного использования интерферонов.

### Почему так важны антиоксиданты во время терапии интерферонами?

Антиоксиданты значительно потенцируют антивирусное действие интерферонов.

### Георгий Артемьевич, как вы сказали, у многих носителей вирус достаточно долго себя никак не проявляет и может даже никак не проявлять в течение всей жизни. Нужно ли тем, у кого течение инфекции имеет бессимптомный характер, принимать какие-то меры по борьбе с вирусом?

Меры принимать нужно в том случае, если есть симптомы, которые беспокоят человека. А они появляются, как правило, после сильного стресса. У меня, например, была пациентка, у которой не было никаких проявлений герпеса, но однажды у нее умер отец и одновременно она разошлась с мужем. Стресс, снижение эффективности работы иммунной системы, всплеск герпес-вирусной

инфекции, все симптомы налицо. Ей назначили активную терапию герпеса с препаратами прямого действия и препаратами интерферонов и добились продолжительного лечебного эффекта.

### Чем отличаются разновидности вирусов герпеса в плане проявлений и опасности для человека?

Самым распространенным вирусом из семейства вирусов герпеса, как мы указывали выше, является herpes simplex 1-го типа (ВПГ1). С отставанием от него следует вирус герпеса второго типа (ВПГ2). Далее такое заболевание, как опоясывающий герпес, или вирус Varicella-Zoster, он локализуется по ходу нервных стволов вблизи от кожных покровов. Герпетические высыпания во время обострений сопровождаются большими болевыми эффектами (неврологическими болями). Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) характерна для людей с поврежденным иммунитетом, она поражает и детей, и взрослых. Но особенно коварна эта инфекция тем, что вызывает пороки развития плода у беременных женщин. Поэтому во всех цивилизованных странах органы здравоохранения ведут жесткий контроль за этой инфекцией – в плане наличия вируса у женщин детородного возраста. Женщинам нужно делать анализ на наличие цитомегаловируса до наступления беременности.

Причем напоминаю, что не стоит полагаться на отсутствие каких-либо жалоб: у женщины может быть хороший цвет лица, прекрасное самочувствие, но во время лабораторного исследования в моче у нее обнаруживается этот вирус, а в крови антитела. Это бессимптомная инфекция. Но если она забеременеет, то есть большая вероятность того, что развитие плода будет осуществляться в дефектном направлении. Чтобы это предотвратить, ей необходимо пройти комплексную терапию, направленную на подавление активности вируса. Женщина должна быть пролеченной до наступления беременности. Сейчас благодаря действиям органов здравоохранения распространение цитомегаловирусной инфекции (или вируса герпеса 4-го типа) удалось взять под контроль. Вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) также поражает организм с ослабленной по тем или иным причинам иммунной системой. Вирусы герпеса 6, 7, 8-го типов – это лейкоцитарные вирусы, которые имеют значительно меньшую распространенность. Они опасны также и тем, что могут вызывать различные злокачественные поражения – например, вирус герпеса 8-го типа.

### Правильно ли я понимаю, что вирус герпеса часто соседствует с ВИЧ именно потому, что и у тех и других пациентов иммунная система уязвима для атаки новых инфекций?

Да, у пациентов с ВИЧ-инфекцией повреждены те или иные звенья иммунной системы. У них часто протекает герпес-вирусная инфекция, вызываемая вирусами герпеса 1, 2-го типов, Varicella-Zoster и очень часто цитомегаловирусная инфекция. У них на коже появляются характерные для вируса герпеса 8-го типа темные пятна – проявления саркомы Капоши. Этиологическим фактором этого заболевания является вирус герпеса.

### Какие недостатки, побочные эффекты есть у медикаментозной терапии герпеса химиопрепаратами?

Названные мною препараты ацикловир, валтрекс, фамвир, как и ВИФЕРОН®, никакими побочными эффектами не обладают. Их без опасения можно применять в течение нескольких недель, например, при проведении супрессивной терапии.

### Вирус герпеса может передаваться бытовым путем. Почему носители вируса герпеса в некоторых случаях не заражают своих родственников, даже при частых каждодневных контактах?

Иммунный статус людей достаточно высок, чтобы нейтрализовать ту долю инфекции, которую они получают, и не дать вирусу спровоцировать инфекционный процесс.

Ну и потом, если родственники своевременно заботятся об устранении симптомов и предотвращении распространения герпетических элементов, то вероятность заражения резко снижается: чем больше герпетических элементов на поверхности тела человека, тем опаснее контакты с ним для окружающих. Например, при Varicella-Zoster гигиенические мероприятия очень важны.

### Можно ли сказать, что с носителями герпеса, у которых нет внешних проявлений инфекции, здоровым людям можно контактировать без опасений инфицирования?

Отсутствие внешних проявлений герпеса действительно в разы снижает риск заражения для окружающих, но не исключает его полностью. Много зависит от иммунного статуса того, кто контактирует с носителем. Поэтому осторожность, соблюдение элементарных правил гигиены и забота о себе и своем иммунитете очень важны. Берегите себя и будьте здоровы!



**Т.М. Чернова, В.Н. Тимченко**  
**Современные аспекты противовирусной терапии**  
**ветряной оспы у детей**  
 ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ, 2011

Под наблюдением находилось 64 ребенка в возрасте от 2 до 15 лет, переносивших легкую и среднетяжелую форму ветряной оспы в амбулаторных условиях. Диагноз устанавливали на основании характерных клинических проявлений. Все пациенты включались в исследование в 1–2-й день болезни, имели повышение температуры тела 37,5 °С и выше, симптомы интоксикации и высыпания на коже (пятно, папула, везикула). Пациенты основной группы (34 ребенка) получали базисную терапию с включением препарата ВИФЕРОН®, в контрольную группу вошли 30 детей, получавших только базисную терапию.

Анализ динамики заболевания показал, что у пациентов, получавших ВИФЕРОН®, длительность интоксикации сокращалась в 2,5 раза, а длительность лихорадки – в 3 раза, по сравнению с детьми, получавшими

базисную терапию. Более того, применение препарата ВИФЕРОН® приводило к сокращению длительности периода высыпаний и зуда кожи в 3 раза.

Влияние терапии препаратом ВИФЕРОН® выразилось в значительном снижении тяжести заболевания – у 90% детей основной группы оно протекало в легкой форме. В то же время в контрольной группе в 3 раза больше больных перенесли заболевание в среднетяжелой форме (30%). Ни в одном случае не было отмечено ухудшения состояния детей и развития нежелательных явлений на фоне приема препарата ВИФЕРОН®.

Схема применения: детям до 7 лет – ВИФЕРОН® 150 000 МЕ, старше 7 лет – ВИФЕРОН® 500 000 МЕ по 1 свече 2 раза в день с интервалом 12 часов в течение 5 дней.

**Е.Г. Гетия**  
**Клинические варианты течения и принципы иммунотерапии врожденных инфекций, вызванных вирусами простого герпеса и цитомегалии, у детей различного гестационного возраста**  
 АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Результатом проспективного наблюдательного исследования, выполненного за период с декабря 2006 года по октябрь 2010 года на базе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных, а также отделений патологии недоношенных детей ведущих клиник города Москвы, явилось доказательство необходимости проведения диагностики ЦМВ и ВПГ методом ПЦР и быстрым культуральным методом в качестве скрининговой процедуры. Согласно результатам исследования, показатели врожденного иммунитета у новорожденных детей, имеющих прямые маркеры ЦМВ и/или ВПГ в спинномозговой жидкости и/или в крови, характеризуются сниженными уровнями продукции эндогенных интерферонов по сравнению с детьми без прямых маркеров герпес-вирусных инфекций ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о снижении

у них противовирусного иммунитета. В ходе исследования также удалось установить, что включение препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$  человека (ВИФЕРОН®) в состав комплексной терапии недоношенных детей с осложненным течением неонатального периода и наличием внутриутробных инфекций оказывает модулирующее влияние на величину индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  лейкоцитами недоношенных детей, статистически значимо снижает показатель летальности и частоту возникновения осложнений (тяжелых форм ретинопатии недоношенных и бронхолегочной дисплазии). Немаловажным является тот факт, что ни в одном случае применения препарата ВИФЕРОН® в рамках данной работы у недоношенных детей не было зарегистрировано нежелательных побочных эффектов.

**Э.Н. Симованьян, Л.П. Сизякина, А.М. Сарычев, В.Б. Денисенко**  
**Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей. Современные подходы к диагностике и лечению**  
 ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ, 2007

В статье рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза и диагностики Эпштейна – Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) у детей. Предложены подходы к лечению пациентов как с острой, так и с хронической формами ЭБВИ. Даны рекомендации по проведению реабилитационных мероприятий.

Для лечения острой и хронической ЭБВИ авторами исследования предлагается комбинированная терапия препаратом ВИФЕРОН® совместно с изопринозином. Предложенная комбинация, по мнению авторов, помогает более эффективно подойти к терапии данного контингента пациентов. В ходе исследования подтверждается большая результативность комбинированной схемы лечения по сравнению с монотерапией интерфероном альфа-2b. Этот эффект, согласно публикации, достигается за счет усиления противовирусного действия терапии благодаря включению изопринозина, при этом иммунокорригирующее действие интерферона, выраженное в стимуляции выработки антител и эндогенного интерферона, а также в усилении активности макрофагов и естественных киллеров, позволяет нивелировать иммунологические нарушения, возникающие в процессе развития заболевания.

Эффективность комбинированной терапии острой ЭБВИ препаратами ВИФЕРОН® и изопринозин составила 85,7%.

Результатом лечения хронической ЭБВИ через три месяца после начала лечения явилось уменьшение разме-

ров лимфоузлов у 51,4% детей, уменьшение размеров глоточных миндалин – у 65,7%, небных миндалин – у 85,7% пациентов. У 85,6% больных наблюдалось исчезновение VCA-IgM и EA-IgG. Происходило восстановление количества CD4-, CD8-, CD45RA-, HLA-DR- и CD95-лимфоцитов, снижение содержания ЦИК и увеличение адаптационных возможностей кислородзависимого метаболизма нейтрофилов.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что сочетанное использование препарата ВИФЕРОН® и изопринозина в качестве противовирусных препаратов приводит к более существенной положительной динамике со стороны клинических симптомов острой и хронической ЭБВИ, исчезновению серологических маркеров активности инфекционного процесса и восстановлению измененных показателей иммунного статуса.

**Схема применения:**

**Легкая и среднетяжелая формы:** изопринозин 50–100 мг/кг/сут. 4 раза в сутки, 7–10 дней.

**Тяжелая форма:** 100 мг/кг/сут. 4 раза в сутки, 10 дней (3 курса с интервалом в 10 дней).

**Все формы тяжести заболевания:** дети до 1 года – ВИФЕРОН® 150 000 МЕ, дети от 1 до 7 лет – ВИФЕРОН® 500 000 МЕ, дети от 7 до 14 лет – ВИФЕРОН® 1 000 000 МЕ, дети старше 14 лет – ВИФЕРОН® 3 000 000 МЕ 2 раза в день, 5–7 дней с последующим переходом на поддерживающую терапию.

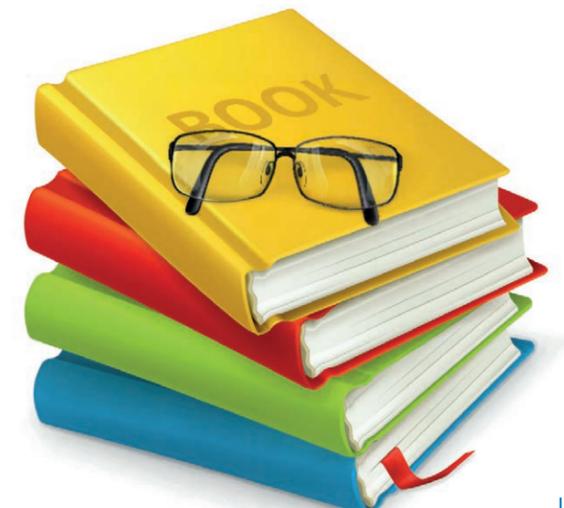
**ОТВЕТЫ НА КРОССВОРД, ОПУБЛИКОВАННЫЙ НА СТР. 60**

**ПО ГОРИЗОНТАЛИ**

7. Микстура. 8. Эпидемия. 10. Язва. 11. Лечение. 12. Врач. 13. Грипп. 17. Тонус. 19. Дуремар. 20. Декрет. 21. Стресс. 25. Окулист. 26. Холмс. 27. Шприц. 30. Горб. 32. Колбаса. 33. Псих. 34. Пьянство. 35. Касторка.

**ПО ВЕРТИКАЛИ**

1. Минздрав. 2. Оспа. 3. Дупло. 4. Чирей. 5. Нерв. 6. Лигатура. 9. Герпес. 14. Перелом. 15. Кушетка. 16. Дантист. 18. Отоскоп. 22. Здоровье. 23. Пломба. 24. Прививка. 28. Икота. 29. Фауст. 31. Бинт. 33. Плод.





# Кроссворд

**ПО ГОРИЗОНТАЛИ:** **7.** Лекарство, которое принимают каплями и ложками. **8.** «Оптовое» распространение болезни по региону, миру. **10.** Возможные последствия невылеченного гастрита. **11.** «Изгнание» хвори из организма. **12.** Специалист, дающий клятву Гиппократа. **13.** В песне В. Высоцкого «очень вырос в целом мире его вирус, три, четыре». **17.** Это повышается по-

сле сна или кофе. **19.** Фармацевт и продавец пивок из «Золотого ключика». **20.** Отпуск по беременности и родам (в разговорной речи). **21.** Диагноз, когда «нервы на пределе». **25.** Врач, проверяющий знание алфавита. **26.** Сыщик, которому помогал доктор Ватсон. **27.** Вкалывающий инструмент медика. **30.** Врожденный дефект, который есть у горы и у Квазимодо. **32.** «Докторская» закуска. **33.** Как шофер Эдик окликнул Шурика, сбжавшего из больницы? **34.** По-

рок с красным носом, приводящий к наркологу. **35.** Второе после йода лекарство доктора Пилюлькина.

**ПО ВЕРТИКАЛИ:** **1.** Министерство, которое все время предупреждает, что курение опасно для вашего здоровья. **2.** Одно из заболеваний бедных страусят в сказке про Айболита. **3.** Жилплощадь для кариеса и лесных пчел. **4.** Фурункул по-простецки. **5.** «Оголенный провод» в организме. **6.** Нить для перевязки кровеносных сосудов. **9.** Болезнь «у всех на устах». **14.** «Шел. Поскользнулся. Упал. Закрытый... Очнулся – гипс». **15.** «Диванчик» в кабинете доктора. **16.** Кто из врачей создает голливудские улыбки? **18.** Ушное зеркало в арсенале врача. **22.** Главное богатство, которое не купишь ни за какие деньги. **23.** Заплата для больного зуба. **24.** Укол в целях профилактики. **28.** Сначала ее гонят к Федоту, потом к Якову, а потом как придется. **29.** Доктор, подписавший договор с Мефистофелем. **31.** Медицинская «изолента». **33.** Ребенок до момента рождения (мед.).

