



## ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

*Резюме. Изучены особенности терапии герпесвирусной инфекции 6-го типа в острой, латентной и персистирующей формах у 54 детей в возрасте от 2 мес. до 10 лет.*

*Выявлен полиморфизм течения герпесвирусной инфекции 6-го типа у детей, ассоциированный с активностью репликации вируса. Подтверждена важная роль хронической герпесвирусной инфекции 6-го типа в формировании группы часто болеющих детей с поражением нервной и сердечно-сосудистой систем и наличием различных четко очерченных клинических вариантов, коррелирующих с формой инфекции. Предложены принципы стратификации пациентов, диагностического и лечебного подходов с учетом клинической симптоматики и комплекса молекулярно-генетических, серологических, бактериологических, нейрофункциональных и кардиологических исследований. Позитивные результаты проведенного лечения позволяют говорить о перспективности интегративной мультидисциплинарной терапии.*

*Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, дети.*

### Введение

Проблема рекуррентных ОРВИ у детей является дискуссионной как в отечественной, так и в зарубежной литературе [8, 10] и базируется на известной доктрине об иммуносупрессивном эффекте персистирующих инфекций, преимущественно вирусного генеза, с разнообразными антигенными ирритантами. Вирусы обладают прямым цитопатогенным эффектом на иммунокомпетентные клетки, индуцируют поликлональную активацию лимфоцитов и усиливают их апоптоз [9]. В результате формируется латентно протекающая, трудно диагностируемая из-за атипичности клинических проявлений патология с высоким риском формирования органических поражений центральной нервной системы (ЦНС) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Типичным представителем может служить герпесвирусная инфекция (ГВИ). Способность пожизненно персистировать в иммунокомпетентных клетках инфицированного ребенка, многообразие клинических проявлений ГВИ и возрастная недостаточность иммунореактивности часто не позволяют связать выявленные маркеры ГВИ с развившимися заболеваниями [11]. Особый интерес представляют заболевания, ассоциированные с 6-м типом герпеса (HHV-6), так как в детском возрасте клиническая картина выражена наиболее ярко (HHV-6 проявляется либо первично остро, либо персистируя с частыми обострениями, а мишенями становятся в первую очередь ЦНС и ССС) [1, 6]. Следовательно, совершенствование диагностики и этиотропного лечения пациентов, входящих в группу часто болеющих детей (ЧБД) с HHV-6 и осложнениями со стороны ЦНС и ССС, представляется актуальным.

### Материалы и методы

В течение 2009—2011 гг. на базе ДГБ № 1 г. Одессы проводилось изучение клинической значимости маркеров HHV-6 и последующего специфического лечения 54 детей в возрасте от 2 месяцев до 10 лет, страдающих неврологической и кардиальной патологией, в анамнезе которых были частые ОРВИ, фебрильные судороги, экзантема, длительный лимфопролиферативный синдром и субфебрильная лихорадка, невыраженный эффект от предшествующих курсов лечения.

Обследование проводилось на 1—3-й неделях от начала заболевания и предусматривало: осмотры педиатром, неврологом, кардиологом, определение ДНК HHV-6 методом ПЦР в крови, моче, слюне, ликворе, детекцию IgG и IgM к HHV-6 в сыворотке крови посредством ИФА, скрининг на наличие в крови атипичных мононуклеаров (АМ), контроль участия бактериальных возбудителей (на фоне вторичной бактериальной инфекции) посредством бактериологических исследований мазков из зева, электроэнцефалографию (ЭЭГ) на программно-аппаратном комплексе DX-NT32, компьютерную томографию (КТ) либо магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, люмбальную пункцию при подозрении на ме-

нингит, энцефалит, стандартную ЭКГ покоя с мониторингом наблюдением за ритмом в течение 5 минут, доплер-эхокардиографию, холтеровское 24-часовое мониторирование ЭКГ (по показаниям).

Статистическая обработка полученных данных производилась на ПК посредством использования пакета SPSS 19.0 для среды Windows.

Всем пациентам с подтвержденным диагнозом ГВИ ННВ-6 в зависимости от формы инфекции (острая, персистирующая, латентная) назначались различные схемы терапии.

## Результаты и их обсуждение

Для оптимизации схем диагностики и лечения наблюдаемые дети были стратифицированы на группы в зависимости от формы течения ГВИ 6-го типа (острая, персистирующая, латентная).

Клинически в первой группе детей (с острым течением,  $n = 15$ ) преобладали: кожный синдром, лихорадка, судорожный синдром с преобладанием полиморфных пароксизмов, паркинсонический синдром, очаговая и общемозговая симптоматика в рамках энцефалической реакции в дебюте, реализовавшаяся в энцефалит в 97 % случаев. Тяжесть течения заболевания прямо коррелировала с изменениями показателей ЭЭГ ( $r = 0,56$ ). У 12 пациентов на фоне умеренных общемозговых изменений биоэлектrogenеза регистрировалась очаговая (8 детей), а также генерализованная эпилептическая активность (4 человека).

Вторая группа детей (персистирующая форма,  $n = 22$ ) характеризовалась респираторными симптомами, лимфаденопатией, длительным субфебрилитетом на фоне отсутствия лабораторных признаков воспаления. Со стороны ЦНС у детей от 2 мес. до 4 лет преобладали синдромы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, ликвородинамических нарушений, двигательных нарушений, задержки темпов статомоторного и психопредречевого развития, фебрильные судороги, судорожный синдром, тяжесть которых находилась в прямой корреляционной зависимости от степени структурных изменений головного мозга и показателей биоэлектrogenеза ( $r = 0,43$ ). По результатам КТ головного мозга выявлено расширение субарахноидальных пространств у 6 детей, наличие гиперинтенсивных очагов в веществе мозга и неоднородность его структуры у 4 человек. ЭЭГ показала у всех детей умеренные общемозговые изменения биоэлектrogenеза в виде низкоамплитудной кривой, у 3 чел. — преобладание медленных ритмов в височно-теменной области и у 3 — наличие очаговой эпилептической активности.

В группе детей более старшего возраста изменения со стороны ЦНС преобладали в виде двух вариантов: а) синдрома вегетативной дисфункции в сочетании с синдромом хронической усталости; б) более тяжелого клинически и имеющего пароксизмальное течение паттерна с церебральными проявлениями; эпизода фебрильных судорог; эпилептических пароксизмов, чаще парциальных, реже — генерализованных и вторично-генерализованных, миоклонических; паркинсонического синдрома; церебрального конвек-

сительного арахноидита, подострого энцефалита. По данным ЭЭГ, у 5 пациентов регистрировались незначительные общемозговые изменения биоэлектrogenеза, а у 7 — умеренные, с эпилептической активностью в виде как очаговых, так и генерализованных разрядов. Результаты проведенной КТ и МРТ выявили наличие расширения субарахноидальных пространств у 12 человек, вентрикуломегалии — у 4 детей.

Третья группа (латентное течение,  $n = 17$ ) — дети с частыми бактериальными осложнениями — ангиной, отитом, стоматитом, гайморитом, бронхитом — в сочетании с симптомами метаболической (инфекционно-токсической) энцефалопатии: распространенными или локальными тиками, миоклониями, фарингеальными, вокальными гиперкинезами; цефалгиями, слабостью, вялостью, утомляемостью, иногда — обмороками, липотимическими состояниями, нарушениями сна, в том числе пароксизмальными; симптомокомплексом периферической моно-, полиневропатии; проявлениями хронического энцефалита, арахноидита. ЭЭГ-картина у всех пациентов характеризовалась общемозговыми изменениями биоэлектrogenеза с преобладанием медленных ритмов в основном в лобно-височной области у 9 детей. Пароксизмальная активность отмечалась у 8 человек в виде очаговых ритмичных групп тета-волн, а также генерализованных разрядов островолновых комплексов.

Клиническая картина поражений сердечно-сосудистой системы при наличии ГВИ у наблюдавшихся нами пациентов позволяет говорить об относительно низкой презентабельности манифестных кардиальных жалоб: зафиксировано отсутствие таковых более чем у 80 % пациентов с латентной и реактивированной формами заболевания; в 20 % случаев присутствовали анамнестические указания на кратковременные спонтанно купирующиеся эпизоды трудновербализуемого кардиального дискомфорта, тахикардии и кардиалгий. Контингент с обострением ГВИ также лишь в 30 % наблюдений обнаруживал сочетанные варианты кардиалгий и ощущения неритмичности деятельности сердца. В то же время ЭКГ демонстрировала диффузные нарушения реполяризационных процессов миокарда у 90 % обследуемых независимо от формы течения, что в сочетании с иными диагностическими методиками позволило документировать вторичную метаболическую кардиомиопатию инфекционно-токсического генеза. Нарушения сердечного ритма выявлялись у 32 % пациентов в виде маркеров дисфункции синусового узла (транзиторные СА-блокады, интермиттирующий нижнепредсердный ритм) и эктопической активности (редкая суправентрикулярная экстрасистолия) с явным преобладанием последней у лиц с острым течением. Допплерэхокардиография не обнаруживала грубой структурной патологии, изменений контрактности миокарда и размеров полостей сердца, манифестной трансклапанной регургитации у всего исследуемого контингента.

Лечение проводилось с учетом сформированной патологии, наличия сопутствующей инфекции и осложнений со стороны ССС и ЦНС, степени тяжести

клинической картины и в случае подтверждения активности репликации ННВ-6 (обнаружение ДНК ННВ-6 в двух физиологических жидкостях, повышение количества АМ и повышение титра IgM и IgG к ННВ-6).

Иммунный ответ организма ребенка на активно текущую ГВ И характеризуется повышением цитотоксичности Т-супрессоров и способностью ГВЧ ингибировать интерфероновые системы [3, 5]. Следовательно, степень активности ГВИ является фактором, отягощающим преморбидный фон. Именно поэтому на первых этапах лечения ГВИ необходимо проведение заместительной интерферонкорректирующей терапии, что реализовывалось нами в 3-месячных курсах ректальными суппозиториями человеческого рекомбинантного ИФН-а-2в в сочетании с антиоксидантами, в том числе витаминами Е и С (виферон). В остром периоде доза удваивалась на протяжении первых 10 дней. Доказано, что в нормальном иммунном ответе при ГВИ основную роль играют клеточные механизмы, связанные с действием специфических цитотоксических лимфоцитов Т-эффекторов и клеток системы мононуклеарных фагоцитов (макрофагов). Тогда как гуморальные факторы в развитии противовирусной резистенции играют значительно меньшую роль [2, 7]. С целью иммунокоррекции в направлении восстановления количества естественных клеток-киллеров (ЕКК), нейтрофилов-гранулоцитов и их фагоцитарной активности применялся препарат ликопид в дозе 2 мг/сутки [4].

При острой и реактивированной форме ГВИ 6-го типа на первых этапах лечения использовались аномальные нуклеотиды (валацикловир (вальтрекс) 50 мг/кг/сутки в течение 14 дней) и специфический анти-ННУ-6-иммуноглобулин (2 мл/кг/сутки каждые 48 часов, от 3 до 5 инъекций).

В сочетании с этиотропной терапией симптоматическая и патогенетическая неврологическая терапия у первой группы пациентов с энцефалитом включала дезинтоксикационно-дегидратационную терапию (реополиглюкин, ресорбилакт), глюкозо-солевые растворы (осмодиуретики (маннитол, сорбитол) и салуретики (лазикс, фуросемид)) с обязательным контролем форсированного диуреза по динамике почасового диуреза, относительной плотности или осмотической концентрации мочи. В первый месяц назначались препараты нейротропного действия (пираретам, цераксон, пантогам, инстенон) в возрастных дозировках. Обязательно назначали глюкокортикоиды вместе с препаратами калия. Купирование судорожных приступов проводилось с назначением седуксена, оксибутирата натрия, солей вальпроевой кислоты (конвулекс) парентерально. При паркинсоническом синдроме применяли мидантан, усиливающий выработку эндогенного дофамина и тормозящий глутаматергическую систему, юмекс (селегилин), антагонист моноаминоксидазы. Для предупреждения остаточных явлений первичного энцефалита проводилась восстановительная терапия: массаж, лечебная гимнастика, физиотерапия, хвойные и сероводородные ванны, занятия с психотерапевтом.

Пациенты второй группы от 2 мес. до 4 лет с персистенцией ННВ-6 получали следующую посиндромную терапию: купирование судорожных приступов проводилось назначением препаратов вальпроевой кислоты, фенобарбитала, топирамата; при синдроме повышенной нервно-рефлекторной возбудимости применяли настои седативных трав, микстуры с цитралью, при отсутствии эффекта — барбитураты; дегидратационную терапию с использованием глицерина и диакарба в сочетании с солями калия проводили при гипертензионном синдроме; мидокалм, амизил применяли при мышечной гипертензии. Для улучшения метаболизма в головном мозге использовали ноотропные препараты, способствующие нормализации клеточного обмена веществ и улучшению интеллектуально-мнестических процессов: пираретам (ноотропил), пантокальцин, кортексин, цераксон.

Дети 2-й группы более старшего возраста с синдромом вегетативной дисфункции получали ноофен, мепробамат, иногда — транквилизаторы, нейролептики (сонапакс), седативные фитосборы. Эпилептический синдром купировали препаратами вальпроевой кислоты, карбамазепинами, топираматом, леветирацетамом, ламитриджином. Кардиологическая терапия являлась составляющей интегративного лечения и предусматривала кардиотрофическое и вегетогармонизирующее направление с использованием активаторов метаболизма, антиоксидантов, мембраностабилизаторов (мультивитамины, макро- и микроэлементы, тиотриазолин, магнерот, производные L-карнитина, убихинона, сукцината, кверцетин и др.), антигомтоксических средств (траумель, лимфомиозот, кралонин) в возрастных дозировках последовательными курсами под контролем клинической картины и ЭКГ-паттерна.

У всех детей первой и второй групп, получивших подобную терапию, клинически отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, уменьшения интоксикационного, лимфопролиферативного и кожного синдрома, клинических проявлений со стороны ЦНС: снижение частоты судорожных пароксизмов, у 5 % детей — их исчезновение, у 87 % детей — уменьшение проявлений гипертензионного, паркинсонического синдромов, вегетативной дисфункции. Со стороны ССС в 60 % случаев был достигнут явный позитивный эффект с исчезновением жалоб и нормализацией ЭКГ-паттерна, у 30 % больных отмечена менее выраженная позитивная динамика, а 10 % (все с латентной, персистирующей формой) продемонстрировали определенную рефрактерность к терапии в виде сохраняющихся нарушений реполяризационных процессов миокарда желудочков. Указанное нуждается в дальнейшем уточнении, но может иметь вероятное объяснение в длительности экспозиции ГВИ 6-го типа, нюансах преморбидного фона, более значительной скомпрометированности вегетативных функций, а также дискуссионной проблеме потенциально возможного постмиокардитического кардиосклероза у таких пациентов.

У 26 % детей первой и второй групп, получивших подобную терапию, отмечалось исчезновение специфического IgM и герпесвирусной ДНК через 1—1,5 месяца, у 71 % — через 2 месяца; снижение количества IgG наблюдалось к 3-му месяцу у 97 % детей. Таковую же положительную направленность имели ЭЭГ-показатели в виде улучшения интегративной деятельности мозга, а именно: усиление абсолютной и относительной мощности спектра коры головного мозга и гиппокампа, увеличение амплитуды доминирующего пика. У 14 детей эпилептическая активность не отмечалась, а у 11 отсутствовали очаговые медленные ритмы.

Третья группа детей с латентно протекающей инфекцией (17 чел.) получала виферон, липоид и симптоматическую терапию под наблюдением невролога и кардиолога.

У детей 3-й группы с тиками, миоклониями применяли психотерапевтические методы (рациональная, арт-терапия (рисование, лепка), игровая, гипнотерапия) в сочетании с медикаментозной терапией (седативные фитосборы, микстура с цитралью, ноофен, пантокальцин, соннапакс, седуксен, триоксазин) и бальнеотерапией (хвойные ванны), рефлексотерапией (су-джок), физиотерапией (электросон, электрофорез с бромом, димедролом, кальцием). При полинейропатиях применяли нестероидные противовоспалительные средства, нуклео Ц.М.Ф. форте, витамины группы В, антиоксиданты и регуляторы энергетического обмена (актовегин, янтарин детский, янтарин-детокс), антигомотоксические препараты (траумель, коэнзим композитум, убихинон композитум). При нарушениях сна использовали травяные сборы, дормикинд, ридазин, при пароксизмальных нарушениях сна — противосудорожные средства.

У 50 % детей с латентной формой течения ГВ И отмечалось полное выздоровление со стойкой клинико-лабораторной ремиссией в течение 3 месяцев. У других 50 % общее состояние улучшилось, клинически бактериальные, неврологические осложнения регрессировали. У 8 детей после лечения ЭЭГ была в пределах возрастной нормы. Из 8 человек с выявленной в исходном состоянии эпиактивностью только у 1 сохранялись данные проявления. Очаговые изменения в виде преобладания медленных ритмов в височной области отмечались у 1/3 детей.

У всех детей третьей группы, получавших подобную терапию, отмечались исчезновение специфического IgM, снижение специфического IgG с сохранением ДНК HHV-6 в одной физиологической жидкости.

Таким образом, через 3 месяца лечения рецидивы отсутствовали у 50 % детей, получавших виферон и липоид; у 95 % детей, получавших вальтрекс, специфический иммуноглобулин, виферон и липоид, и у 85 % детей, получавших терапию специфическим иммуноглобулином, вифероном и липоидом.

## Заключение

Результаты полученных исследований показывают, что ГВИ 6-го типа у детей протекает полиморфно, с различными «масками» и вариабельностью, ассоци-

ированной с активностью репликации вируса. В зависимости от формы инфекции отмечены различные варианты и степень вовлечения в патологический процесс ЦНС и ССС. Изменения со стороны ЦНС имели практически тотальную распространенность. Установлено значимое вовлечение ССС в патологический процесс при ГВИ 6-го типа, преимущественно в виде вторичной метаболической кардиомиопатии, чаще ассоциированной с нарушениями сердечного ритма при острых формах и в большинстве случаев носящей обратимый характер под воздействием комплексной терапии, отличающейся торпидностью к лечению у ряда лиц с латентной, персистирующей формой, что диктует необходимость оптимизации диагностики и терапевтических подходов к ведению больных.

Терапия хронической ГВИ 6-го типа у детей носила комплексный характер и была направлена в первую очередь на эрадикацию этиологического фактора и иммунологическую коррекцию с параллельным лечением сопутствующих проявлений со стороны ЦНС и ССС. Специфическая терапия включала вальтрекс, анти-ННУ-6-иммуноглобулин, препараты заместительной терапии (рекомбинантный ИФН) — виферон. Базисная интерферонотерапия сочеталась с направленной иммуномодулирующей терапией липоидом.

Подтверждена важная роль хронической ГВИ 6-го типа в формировании группы ЧБД с поражением НС и ССС. Мощное цитотоксическое и иммуносупрессивное действие ННУ-6 вызывает нарушения резистентности детского организма, возникновение бактериальных осложнений, патологии НС и ССС. Предложенное комбинированное лечение способствовало оптимизации функционирования иммунной системы и метаболических процессов, положительной динамике в виде редукции эпизодов ОРВИ и улучшения статуса ЦНС и ССС.

## Список литературы

1. Абатуров А.Б. ННУ-6-инфекция у детей / А.Б. Абатуров, Л. И. Шостакович-Корецкая // *Здоровье ребенка*. — 2007. — №3. — С. 70-80.
2. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф. С. Харламова и др. // *Детские инфекции*. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 3.
3. Григорян С. С., Ершов Ф.И. Методические принципы определения интерферонов статуса — система ИФИ в норме и при патологии. — М., 1996. — С. 147-155.
4. Ершов Ф.И. Использование иммуномодуляторов при вирусной инфекции // *Детские инфекции*. — 2005. — Т. 5, № 1. — С. 65-67.
5. Нестерова И. В., Малиновская А. В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. Интерферона- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. — Capricorn Publishing Inc., 2004. — 160с.
6. Перминова И.Г., Тимофеева Н.В., Палецкая Т.Ф., Макаютов А.З., Кожина Е.М. Вирус герпеса 6-го типа (HHV-6): современное состояние вопроса // *Вестник РАМН*. — 1998. — № 4. — С. 21-24.
7. Проблемы диагностики классификации вторичных иммунодефицитов / В. С. Шуруцкий и др. // *Аллергология и иммунология*. — 2000. — Т. 1, № 1. — С. 62-70.
8. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики патогенеза и терапии / Г.А. Самсыгина, Г. С. Коваль //

Лечащий врач. — 2009. — №1. — С. 10-15.

9. Учайкин В.Ф. Материалы интерактивного междисциплинарного симпозиума «Часто болеющие дети: современный взгляд на ведение и иммунопрофилактику» IV конгресса педиатров-инфекционистов // *Детские инфекции*. — 2005. — Т. 5, №1. - С. 65-67.

10. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // Л. С. Намазова и др. // *Педиатри-*

Харченко Ю.П., Подгорна Т.Г., 1<rp1чова Н.Б., Домбровська Н.В., Шаповалов О.Г.

МіСьКа дитяча лікарня № 1 ім. акад. Б.Я. Резніка, м. Одеса

Kharchenko Yu.P., Podgornaya T.G., Kirpichova N.B., Dombrovskaya N. V., Shapovalov A. G.

Municipal Children 's Hospital № 1 named after acad. B. Ya. Reznik, Odessa, Ukraine

#### OPTIMIZATION OF HERPES VIRUS INFECTION TREATMENT IN CHILDREN

**Summary.** The clinical features of human herpes virus 6 in acute, latent and persistent forms at 54 children aged from 2 months to 10 years were investigated.

ческая фармакология. — 2005. — Т.2,№1.— С. 3-7.

11. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле? / И. В. Зиновьева и др. // *Трудный пациент. Педиатрия*. — 2007. — Т. 5, №2. -С. 25-27.

Получено 12.04.12 □

There was revealed the polymorphism of human herpes virus 6 in children associated with virus replication activity. The important role of chronic human herpes virus 6 in forming of sickly children group with involvement of nervous and cardiovascular systems and presence of the various clinical variants correlating with the form of an infection contamination is confirmed. Principles of stratification of patients, diagnostic and treatment approaches with account of clinical semiology and complex of molecular-genetic, serological, bacteriological, neurofunctional and cardiovascular examinations were developed. The treatment positive results allow to confirm the benefit from integrative multidisciplinary therapy.

**Key words:** herpes virus infection, central nervous system, cardiovascular system, children.

**От редакции.** Значимость персистирующих вирусных инфекций в патологии человека не вызывает сомнений. И это касается не только вирусов иммунодефицита человека, гепатита С, папилломы шейки матки. Большое количество исследований, проводимых сегодня, свидетельствует о вкладе в патологию детей и взрослых таких распространенных инфекций, как герпесвирусы. Однако, хотя результаты многих работ как в нашей стране, так и за рубежом с большой долей вероятности подтверждают роль герпесвирусов в формировании большого круга патологии, высокого уровня доказательности данного мнения сегодня нет. Но лечение при выявлении маркеров герпесвирусных инфекций начинают проводить при многих соматических заболеваниях. Нередко проводится противогерпетическая этиотропная терапия на основании обнаружения только специфических герпетических IgG.

Подходы и показания к лечению различных форм герпесвирусных инфекций при различных заболеваниях не однозначны, не общеприняты. Они только формируются. И процесс этот осторожный и длительный. Надеемся, что статья профессора Ю.П. Харченко с соавт. вызовет и дискуссию, и обмен мнениями ученых и практических врачей нашей страны. И в качестве «застрельщика» мы публикуем рецензию на данную статью, которую прислал в редакцию профессор И. В. Богадельников, видный ученый и специалист по проблемам герпесвирусных инфекций.

