

На правах рукописи

ЗАКИНА

Анна Анатольевна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ
ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

14.00.10 - инфекционные болезни

03.00.06 ~ вирусология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2006

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Научно-исследовательский институт детских инфекций» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию г. Санкт-Петербург

Научные руководители:

доктор медицинских наук
Тихомирова Ольга Вячеславовна

доктор медицинских наук профессор
Аксенов Олег Алексеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук профессор
Тимченко Владимир Николаевич

доктор медицинских наук профессор
Кузнецов Олег Константинович

Ведущая организация - ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Защита состоится 19 июня 2006 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.01 при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

Автореферат разослан « $t <$ » мая 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук профессор

Пономаренко Геннадий Николаевич

Актуальность исследования. Перинатальные герпесвирусные инфекции (ПГВИ) приобретают все большую актуальность, что связано с эпидемиологической ролью и социальной значимостью герпесвирусов в современном мире [Анохин В.А., Бикмухаметов Д.А., 2004, Van der Meijden W.E., 2005]. Герпесвирусы относятся к так называемому TORCH-комплексу, включающему инфекции, приводящие к поражению различных систем и органов плода [Шабалов ШТ., 2004]. Герпетическая инфекция - одна из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности [Gwrguis-Blake J., 2005], В США герпесвирусная инфекция (ГВИ) ежегодно передается от матери 1600-2000 новорожденным, причем примерно в 30 % случаев - это вирус простого герпеса (ВПГ), в Австралии инфицирование происходит с частотой 1 на 10000, в странах Азии в 1 на 20000, а в странах Европы в 1 на 30000-60000 живых новорожденных [Шугурова И.М., 2004]. Наряду с острым течением инфекции у плода может наблюдаться длительная персистенция возбудителя [Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., 2005, Lanari M., 2006].

Тяжесть течения и исход внутриутробного инфицирования герпесвирусами определяются механизмами иммунорезистентности в фетоплацентарной системе [Kimberlin D.W., 2005]. Плацента служит мощным фильтром, как для цельных, так и для фрагментированных вирионов, улавливает пептиды герпесвирусов, что уменьшает антигенную нагрузку на иммунную систему плода [Genep L., 2004]. Имеются данные о морфологических изменениях в последе при поражении ВПГ и цитомегаловирусом (1 МВ) [Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002], однако состояние плаценты при инфицировании вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) мало изучено.

Герпетическая инфекция, вызывая патологические изменения в плаценте, приводит к срыву адаптационно-компенсаторных механизмов организма ребенка [Brown Z. A. et al 2003]. Иммунный статус детей в периоде новорожденноеTM и в первые годы жизни в значительной степени обусловлен особенностями течения беременности у их матерей [Сенчук АЛ., Дубоссарская З.М., 2005], иммунологической толерантностью к возбудителям инфекций, свойственной раннему возрасту [Аксенов О.А. и соавт., 2005; Melchjorsen J., 2005], все это может приводить к длительной персистенции вирусов и развитию медленной инфекции. Иммунная депрессия у новорожденных при внутриутробной инфекции сохраняется в течение 6 месяцев и более, являясь основой для формирования иммуноопосредованной патологии [Исаков В.А., 2004], однако данные динамического наблюдения за состоянием иммунитета у детей с ГВИ на протяжении длительного времени отсутствуют.

Клиническая симптоматика ПЕВИ полиморфна [Воронцова Ю.И. и соавт., 2004; Kirkham C. et al, 2005; Vochem M., 2003]. На первый план, в течение первого месяца жизни, выступают поражения со стороны ЦНС, затем в клинической картине превалируют симптомы поражения висцеральных органов [Малкова Е.М., 2002]. Отсутствие скрининговых методов исследования при субклинических, бессимптомных формах ГВИ приводит к высокому числу, так называемых,

отдаленных последствий перинатального инфицирования, которыми являются различные психоневрологические, нейросенсорные, соматические, эндокринные и другие нарушения [Корнева М.Ю., 2005]. Это определяет необходимость выявления и динамического наблюдения за детьми с неманифестными формами ПГВИ.

Диагностика ГВИ у детей раннего возраста затруднена в связи со скудностью клинической симптоматики и особенностями антителогенеза: недостаточной выработкой IgM антител и трансплацентарным происхождением IgG антител [Б4арков И.С. 2002, Fowler KB et al. 2003], что требует комплексного подхода с изучением системы мать-плацента-ребенок. Методы лабораторного подтверждения реализации внутриутробного инфицирования дискутируются и окончательно не отработаны.

Большая распространенность герпесвирусов, специфическая тропность их к иммунокомпетентным клеткам, способность вызывать иммуносупрессию и длительно персистировать в организме, проявляясь в виде разнообразной патологии, требует разработки схемы диспансерного наблюдения за детьми с ПГВИ и обоснования тактики дифференцированной иммунокоррекции.

Цель исследования: определить клинико-лабораторные критерии диагностики и течения перинатальных герпесвирусных инфекций у детей.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинической симптоматики перинатальных герпесвирусных инфекций (ЦМВ, ВПГ, ВЭБ) у детей.
2. Провести сопоставление морфологических изменений плаценты с этиологией, течением инфекционного процесса и клинико-лабораторными проявлениями герпесвирусных инфекций у детей первого года жизни.
3. Изучить особенности иммунного статуса у детей, внутриутробно инфицированных герпесвирусами.
4. Предложить способ лабораторной диагностики внутриутробных вирусных инфекций у детей на основании комплексного обследования системы мать-плацента-ребенок.
5. Разработать схему диспансерного наблюдения и показания для дифференцированного использования иммуномодулирующей терапии у детей первого года жизни, инфицированных герпесвирусами.

Научная новизна исследования. Установлено, что ПГВИ способствуют изменениям соматического статуса у детей первого года жизни, проявляются гипотрофией, лимфопролиферативным и катаральным синдромом, а также поражением глаз и нервной системы. ЦМВИ характеризуется более частым развитием конъюнктивита (22,2%) и гепатомегалией (66,7%), а ВЭБ инфекция - гипотрофией (59,3%) и катаральным синдромом (62,9%). При ассоциациях ГВИ в клинической симптоматике доминируют гипотрофия (63,1%), катаральный синдром (63,1%) и спленомегалия (15,8%). У детей с ГВИ катаральный (в 67,8%) и лимфопролиферативный (в 60,0%) синдромы сохраняются до 1 года.

Показано, что ПГВИ влияют на формирование морфологических изменений в последе, в зависимости от этиологии плацентита и течения интранатального периода. Установлена связь состояния последа с изменениями соматического и им-

му иного статуса у детей раннего возраста. Особенности поражения последа при внутриутробном ВЭБ инфицировании являются патологическое место прикрепления пуповины, малая длина пуповины, нарушите ветвления ворсин, что способствует формированию хронической плацентарной недостаточности, сокращению длительности беременности, рождению детей с гипотрофией и низкой оценкой по шкале Апгар.

Внутриутробное герпесвирусное инфицирование сопровождается возрастанием абсолютного содержания лимфоцитов, при снижении относительной доли Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и нарастании относительного количества В-клеток (CD20, CD21) и числа клеток с маркерами активации CD71 и CD95. Характер изменений иммунного статуса зависит от фазы инфекционного процесса. Выявлена корреляционная зависимость структурных изменений плаценты от уровня а- и у-ИФН в ретроплацентарных сгустках. Состояние плацентарной системы противовирусной защиты коррелировало с изменениями клинического и иммунного статуса у детей.

Практическая значимость работы. Разработан способ диагностики внутриутробных вирусных инфекций у детей на основании морфовирусологического исследования последа с помощью комплексного обследования в системе мать-плацента-ребенок, включающего определение антигенов вирусов и специфических антител различных подклассов.

Обоснована целесообразность и разработана схема диспансерного наблюдения и лечения детей, инфицированных герпесвирусами.

Определена тактика дифференцированной иммунокоррекции у детей с герпесвирусными инфекциями в зависимости от характера изменений в иммунном статусе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Внутриутробное инфицирование последа герпесвирусами, сопровождающеесяотягощающими течение бремешности и родов факторами (токсикоз, угроза прерывания на ранних сроках, преждевременные роды, раннее излитие околоплодных вод), приводит к формированию патологических изменений у новорожденных.
2. Перинатальные герпесвирусные инфекции у детей характеризуются полиморфной, стертой клинической симптоматикой, проявляющейся гипотрофией, лимфопролиферативным и катаральным синдромом, поражением глаз, нервной системы, а также изменениями гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета.
3. Дети с перинатальными герпесвирусными инфекциями нуждаются в диспансерном наблюдении продолжительностью не менее 1 года, плановом обследовании и назначении дифференцированной иммуномодулирующей терапии.

Апробация работы и внедрение результатов в практику. Основные положения диссертации доложены на итоговых научно-практических конференциях ФГУ НИИДИ Росздрава (СПб, 2005 и 2006 гг.), Международном молодежном медицинском Конгрессе "Санкт-Петербургские научные чтения" (СПб, 2005 г.), Российском научно-практическом форуме «Актуальные проблемы педиатрии и

иммунологам» (СПб, 2005 г.). Доклад «Эффективность терапии врожденных герпесвирусных инфекций у детей раннего возраста» удостоен I премии за лучшую работу в области педиатрии на научно-практической конференции педиатров России "Фармакотерапия в педиатрии" (Москва, 2005 г.).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 1 - в центральной печати.

Результаты работы внедрена в практику диагностической и лечебной работы поликлиники ФГУ НИИДИ Росздрава г. С-Петербурга, детской поликлиники ЦРБ г. Луги Ленинградской области, Областного психоневрологического Дома ребенка в г. Луге и используются для проведения лекционных и практических занятий на ФПК и ПП СПбГПМА.

Получена приоритетная справка на изобретение "Способ диагностики внутриутробных вирусных инфекций" Ха 2006109653 от 29.03.2006 года.

Личный вклад автора. Автором осуществлялся анализ данных пагоморфологического и вирусологического исследования последов, анализ истории родов новорожденных, клинико-диагностический и терапевтический мониторинг 45 детей с ГВИ в течение 1 года, в возрасте-1, 3, 6, 9, и 12 месяцев, с заполнением специально разработанных регистрационных карт. Результаты обследования заносились в компьютерную базу и анализировались с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000, Stat Soft Stanstica v 6.0. Автором отработывалась схема обследования и терапевтическая тактика больных. Доля участия автора в накоплении, обобщении и анализе материала составляет более 90%.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 154 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 11 рисунками. Указатель литературы включает 81 отечественных и 72 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

За период 2001-2002 гг. проведено комплексное изучение системы мать-плацента-ре-бенок, описаны морфо-вирусологические изменения в 96 плацентах. Проанализирован ранний неонатальный период у 96 новорожденных, в последах которых были морфологические признаки ДНК инфекций, а также течение беременности у их матерей. За 45 детьми с ГВИ осуществлялось динамическое наблюдение и обследование в течение первого года жизни.

Патоморфологическое исследование последов проводилось на кафедре патологической анатомии СПбГПМА (при участии ассистента кафедры к.м.н. Федотовой Е.П.). Последы были изучены с помощью патоморфологических (морфометрического, макроскопического и микроскопического) методов. Для диагностики ПГВИ исследовали сыворотку крови матери и ребенка, экстракт ретронтранцентарного сгустка в лаборатории этиологических методов диагностики ФГУ НИИДИ Росздрава (руководитель - д.м.н., профессор Аксенов О.А.). Выявление антигенов (АГ) исследуемых вирусов; специфических иммунных комплексов (СИК) с наличием АГ, определение титров антител (АТ) различных подклассов иммуноглобу-

линов (Ig) проводили в тесте модифицированной реакции связывания компонента (мРСК) [Осипова З.А., Аксенов О.А. патент на изобретение X» 21211683 от 10.11.1998], с помощью разработанного нами способа диагностики внутриутробных вирусных инфекций (приоритетная справка на изобретение № 2006109653 от 29.03.2006 года).

Комплексное клинико-лабораторное обследование проводилось амбулаторно в ФГУ ПИИ детских инфекций Росздрава г. Санкт-Петербург на базе поликлиники института. Клинический осмотр детей осуществляли в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев совместно с неврологом. Всем наблюдавшимся в эти сроки проводили УЗИ головного мозга. Иммунологическое обследование пациентов совпадало с клиническим осмотром и включало определение абсолютного и относительного количества лейкоцитов, лимфоцитов (ЛФ), субпопуляций Т- и В-лф, пула Ig M, >, G. Общее количество ЛФ подсчитывали в лейкоцитарной формуле стандартным методом. Фенотипирование ЛФ проводили в лимфоцитотоксическом тесте с использованием МКА Г серии ИКО (НИЦ "Медбиоспектр" Москва): анти-СПЗ, анти-СГМ, анти-CDS, анти-CD 16, aНТН-CD20, анти-СО25, anti-CD71, анти-СО95. Пролиферативную активность Т-лф оценивали в реакции бласттрансформации на ФГА (ФГА-РБТЛ) [Новиков, 1996]. Концентрацию иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini (1965) с использованием мовоспецифических антисывороток предприятия по производству бактериальных препаратов Нижегородского НИИЭМ. Определение общего пула циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили методом осаждения полиэтиленгликолем [Digeon 1977] (руководитель иммунологической лаборатории - д.м.н., проф. Железникова Г.Ф.). Уровень а- и у- интерферона (ИФН) определяли в лаборатории этиологических методов диагностики методом количественной гемадсорбции [Finter N.B., 1967; Аксенов О.А., 1981]. В качестве группы сравнения были использованы данные иммунологического обследования у 10 здоровых детей.

Проведена оценка эффективности использования у детей иммуномодулирующих препаратов: виферона (рег. № 000017/01) и ликопида (рег. № 95/211/4).

Статистическая обработка полученных данных производилась на ПК Pentium 1П с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000, Stat Soft Statistica v 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики [Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2002, Зайцев В.М. и соавт., 2003]. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При комплексном изучении системы «мать-плацента-ребенок» установлено, что возраст матерей, в последах которых обнаруживались морфологические признаки ДНК инфекций, варьировал от 16 до 39 лет, составляя в среднем 25,0±0,6 года. 38 (39,6%) из 96 женщин были беременны впервые, 58 (40,4%) - повторно, 71,9% являлись первородящими, 28,1% - повторнородящими, 12,5% имели выкидыши в анамнезе. У 79,2% матерей беременность была осложнена токсикозом. Отмечалась высокая частота угрозы прерывания беременности на

ранних сроках — 36,5%. Срок родов варьировал от 26 до 42 недель, составляя в среднем $36,9 \pm 0,4$ недель. Преждевременные роды отмечались у 30,2% женщин. В 49,0% случаев наблюдалось преждевременное излитие околоплодных вод.

Новорожденные рождались с оценкой по Апгар на 1-й минуте в среднем $6,7 \pm 1,4$ балла, на 5-й минуте — $7,8 \pm 0,1$ балла. 44 ребенка (45,8%) имели задержку внутриутробного созревания (ЗВУР), 6,3% детей родились в состоянии острой асфиксии, 20 (20,8%) детей имели признаки интранатальной гипоксии, а 22,9% новорожденных был поставлен диагноз внутриутробной гипоксии. В 4,6% случаях были выявлены ателектатические изменения в легких. У 7 (73%) новорожденных обнаружены стигмы дизэмбриопенеза (короткая уздечка языка, синдактилия, самдалевидная глазная щель, маленькая переносица).

Установлена корреляционная связь между течением беременности и состоянием здоровья детей в раннем неонатальном периоде. Возраст матери можно считать отягощающим фактором течения инфекции, потому что с его увеличением возрастало число беременностей в анамнезе ($r=0,63$; $p<0,001$), увеличивалось число родов ($r=0,49$; $p<0,001$), достоверно чаще отмечалась преэклампсия при настоящей беременности ($r=0,27$; $p=0,007$). Чем старше были матери, тем чаще наблюдались: токсикоз ($r=0,39$; $p=0,014$), гипотрофия плода ($r=0,25$; $p=0,013$), гипоксия ($r=0,24$; $p=0,017$) и ателектазы в легких у новорожденных ($r=0,26$; $p<0,05$). Чем меньше был срок родов, тем чаще выявлялось раннее излитие околоплодных вод ($r= -0,21$; $p=0,043$), ЗВУР плода ($r= -0,33$; $p<0,001$), гипоксия ($r= -0,42$, $p<0,001$) и ателектазы в легких ($r= -0,73$; $p<0,001$). Чем хуже было состояние по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте после рождения, тем чаще у детей выявлялись ЗВУР ($r= -0,32$; $p<0,001$), гипоксия ($r= -0,38$; $p<0,001$) и ателектазы в легких ($r= -0,62$; $p<0,001$), а также стигмы дизэмбриогенеза ($r= -0,21$; $p=0,039$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что Ш ВИ в сочетании с отягощающими течение беременности и родов факторами (токсикоз, угроза прерывания на ранних сроках, преждевременные роды, раннее излитие околоплодных вод) приводят к формированию патологических изменений у новорожденных.

Было проведено исследование ретроплацентарной крови методом м-РСК в плацентах с морфологическими признаками ДНК-инфекций, выявленных при стандартном патологоанатомическом исследовании последа. Диагноз подтверждали при определении специфических IgM, IgG₃, IgG₁₂, IgG₄ к ВПГ I и 2-го типа, Г (МВ и ВЭБ в титре $>1:20$, а также наличии вирусных АГ $>0,10$ ОЕ, уровне СИК с АГ $> 0,06$ ОБ. Выявление специфических IgM, IgG_j, IgG_{j,j} в титре $>1:20$, вирусного АГ и СИК с АГ свидетельствовало об остроте инфекционного процесса, а при определении специфических IgG_i в титре $>1:20$ диагностировали хроническую фазу ПГВИ.

Герпесвирусное поражение последа было установлено в 70 (72,9%) случаях. ВЭБ и 11МВ инфекции были установлены в 10,4% каждая. ВПГ были инфицированы 18,8% плацент, а сочетанные ГВИ выявлены в 33,3% последов. Сочетания вирусов встречались в следующих вариантах: ВЭБ и ВПГ у 7,3% последов, ВЭБ и ЦМВ у 10,4%, 11МВ и ВПГ у 11,5%, и три вируса обнаружены в 4,2% случаях. ВЭБ инфекция в фазе обострения выявлена у 10,4% исследуемых; обострение

ЦМВИ - в 8,3% случаев, обострение ВПГ инфекции обнаружено в 10,4% наблюдений.

Наиболее доношенные дети рождались при ВПГ инфекции, причем вне обострения ВПГ инфекции, роды наступали позднее, чем при обострении ($38,9 \pm 0,6$ недель против $36,1 \pm 1,1$ недель соответственно; $t=2,10$; $p<0,05$). Наименьший срок родов отмечался в группах острой ВЭБ инфекция - $36,0 \pm 1,1$ недель ($p=2,14$; $p=0,049$) и при сочетании ВЭБ с ВПГ инфекцией - $35,9 \pm 1,4$ недель ($t=2,08$; $p=0,050$).

Покачено, что наибольшее количество осложнений течения беременности и раннего неонатального периода отмечалось при наличии ВЭБ и ВПГ инфекции. Менее выраженные патологические изменения в периоде ранней новорожденности у детей с ЦМВИ, вероятно, связаны с медленной репликацией данного вируса и возможностью более пролонгированного развития инфекционного процесса.

Снижение степени зрелости плаценты является неблагоприятным прогностическим признаком при беременности, осложненной инфекционно-воспалительными заболеваниями, и свидетельствует о плацентарной недостаточности [Сидорова И.С. и соавт., 2000]. При изучении макрометрических параметров последа, вами было показано, что при массе плода 2474 ± 68 г, масса плаценты составляла 445 ± 10 г, что приводило к увеличению плацентарно-плодного индекса до $0,18 \pm 0,01$ (при норме $0,14 \pm 0,01$). Отставание степени зрелости плаценты от срока гестации чаще выявлялось при обострении ВЭБ, ВПГ инфекций и при сочетании ЦМВ с ВПГ.

Выявлена зависимость степени зрелости плода от макрометрических параметров последа. С ростом плацентарно-плодного индекса уменьшалась частота доношенности у детей, чему соответствовало увеличение возраста матери ($r=0,26$; $p=0,011$). Чем больше был плацентарно-плодный индекс, тем чаще дети рождались с гипотрофией ($r=0,33$; $p<0,001$), ЗВУР ($r=-0,28$; $p=0,006$), в состоянии гипоксии ($r=0,32$; $p=0,002$) и с ателектазами в легких ($r=0,59$; $p<0,001$). С увеличением плацентарно-плодного индекса у детей в возрасте 1 месяца возрастала частота определения гепатомегалии ($r=0,32$; $p<0,05$), спленомегалии ($r=0,42$; $p=0,006$), гидроцефального синдрома ($r=0,41$; $p=0,006$). Масса плода прямо коррелировала с результатами оценки новорожденных по шкале Апгар на первой ($r=0,67$; $p<0,001$) и на пятой минуте ($r=0,67$; $p<0,001$). Чем меньше была масса плода, тем чаще выявлялась ЗВУР ($r=-0,62$; $p<0,001$), перенесенная гипоксия ($r=-0,42$; $p<0,001$) и ателектазы в легких у новорожденных ($r=-0,61$; $p<0,001$). Установлено, что чем больше была масса плаценты, тем выше была оценка по шкале Апгар на первой ($r=0,45$; $p<0,001$) и на пятой минуте ($r=0,43$; $p<0,001$). Чем меньше были плаценты, тем чаще у детей была ЗВУР ($r=-0,52$; $p=0,001$), гипоксия ($r=-0,24$; $p=0,018$) и ателектазы в легких ($r=-0,33$; $p<0,001$).

При изучении макроскопических параметров (длина и вид прикрепления пуповины; дольчатость и цвет плаценты) выявлено, что длина и место прикрепления пуповины являются признаками, имеющими большое значение для патологов последа и здоровья детей раннего возраста. Чрезмерно длинная пуповина, как

и слишком короткая, являются пороком развития плаценты, который приводит к нарушению питания плода и способствует формированию гипоксических процессов [Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002]. Размер пуповины был наименьшим при ВЭБ инфекции (30,2±2,3 см), что достоверно отличалось от ее максимальной длины (41,8±3,9 см), характерной для сочетания всех трех вирусов (1=2,30; $p=0,023$). Была выявлена корреляционная связь между морфологическими изменениями плаценты и клиническими данными новорожденных. Длина пуповины находилась в прямой корреляции с продолжительностью беременности, массой плода и плаценты, выраженностью компенсаторных реакций (васкуляризация, гиперемия) и инволютивно-дистрофических изменений в послепе (р<0,05). Показано, что инфицирование ВПГ и ВЭБ способствует изменениям длины пуповины, что сопровождается морфологическими изменениями в послепе, приводящими к рождению детей с низкой массой тела и невысокой оценкой по шкале Апгар.

Патологическое место прикрепления пуповины отмечалось при ВЭБ инфекции. При изолированном инфицировании в 50,0% последов обнаруживалось краевое прикрепление, а в 10,0% - оболочечное. При сочетании ВЭБ+ЦМВ краевое прикрепление выявляли у 40% последов. По литературным данным, краевое прикрепление пуповины часто сочетается с тяжелыми нарушениями созревания плаценты, оболочечное прикрепление плаценты является показателем риска по разрыву пуповинных сосудов и асфиксии плода [Ковчур П.И. и соавт., 2000].

Нарушения макроскопических параметров послепе при ГВИ создают предпосылки для формирования плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии и патологии раннего неонатального периода у детей. Установлено, что герпетическое поражение послепе, особенно в случае ВПГ ($r_s=0,23$; $p=0,05$) и ВЭБ инфекции ($r_s=0,371$; $p=0,05$; ТМФ: $p=0,05$), приводило к нарушению скорости созревания ворсин, что способствовало снижению васкуляризации, компенсаторных возможностей последов и рождению недоношенных детей.

Инволютивно-дистрофические изменения в плаценте при ГВИ были ярко выражены. Отек плацентарных оболочек достоверно чаще выявлялся в послепе, пораженных ЦМВ, а тромбоз межворсинчатого пространства при обострении ВПГ инфекции. Лейкоцитарная инфильтрация плаценты и оболочек наиболее часто встречалась при сочетаниях вирусов ($\chi^2=20,89$; $p=0,014$). Показано, что ярко выраженные инволютивно-дистрофические изменения, при физиологической беременности, являющиеся нормальным проявлением старения плаценты, при ГВИ представляют собой риск нарушения развития плода. Встречавшаяся хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность зависела от этиологии и чаще встречалась при обострении ВЭБ и ЦМВ инфекции, а также при сочетаниях ВЭБ+ЦМВ, ВЭБ+ВПГ, ЦМВ+ВПГ.

Поражение плаценты герпесвирусами приводило к неблагоприятному течению перинатального периода, что в дальнейшем способствовало возникновению патологических изменений в соматическом статусе детей раннего возраста. Отмечалась корреляционная зависимость показателей клинического статуса обследованных детей по осмотрам в возрасте 1 месяца и ставите. от состояния зловонья

пациентов в период новорожденности. Чем меньше был срок родов, тем более часто регистрировалась спленомегалия у месячного ребенка ($r=-0,40$; $p=0,009$). Низкая оценка по шкале Апгар на 1-й ($r=0,48$; $p<0,001$) и 5-й ($r=0,50$; $p<0,001$) минуте сопровождалась спленомегалией, а чем меньше были баллы на 5-й минуте, тем более часто дети переносили ОРВИ в раннем возрасте ($r=0,30$; $p<0,05$).

Диагноз внутриутробной ГВИ ставили при наличии в сыворотке крови ребенка IgM в титре $>1:20$; СИК с АГ $>0,06$ ОБ; АГ вируса $>0,10$ ОБ; одного из - IgGj, IgG1-ä, IgGj в титрах в 2-4-кратном увеличении с титрами матери тех же подклассов IgG, а также при обнаружении одного из - IgGj, IgG1-z, IgG4 в титре $>1:20$, а у матери другого из - IgGj, IgG1-z, IgGj. При вирусологическом обследовании пар мать-ребенок в возрасте 1 месяца (из числа плацентитов с подтвержденной ГВИ ($n=70$)) инфицирование различными герпесвирусами у детей было доказано в 85,7% случаев. Из этих детей 45 были комплексно обследованы в условиях поликлиники НИИДИ. 8 детей (17,8%) в неонатальном периоде получали стационарное лечение в отделениях патологии новорожденных. К 1 месяцу у 51,1% обследуемых были зарегистрированы случаи ОРВИ, из них в 37,8% отмечались бактериальные осложнения вирусной инфекции, такие как пневмония и отит.

Среда обследованных 45 детей ВЭБ и ЦМВ был обнаружен у 16 детей (по 8 человек (17,8%) в каждой группе), ВПГ инфекция была подтверждена у 10 (22,2%) детей. Сочетания герпесвирусов встречались у 19 (42,2%) пациентов, из них у 20% отмечалась ассоциация ВЭБ и ВПГ, а все три вируса присутствовали в 22,2% случаях.

При оценке клинических данных в 1 месяц у всех детей выявлена группа признаков, определявшихся наиболее часто (рис. Г).

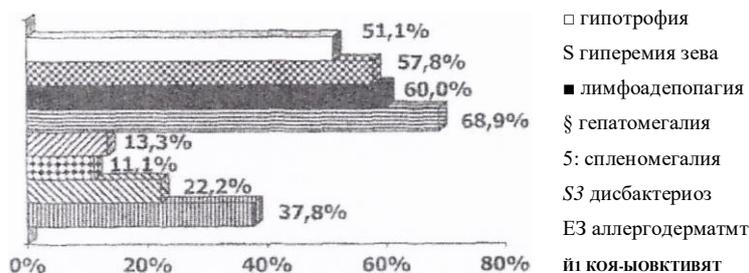


Рис. 1 Характеристика клинических симптомов у детей, переносящих ПГВП, в возрасте 1 месяца, ($n=45$)

Установлено, что при ПГВП с наибольшей частотой определяются гипотрофия, катаральный синдром, проявляющийся гиперемией зева, при отсутствии ОРВИ на момент осмотра, лимфоаденопатией, гепатомегалией и поражением глаз в виде конъюнктивита. При анализе неврологического статуса показано, что 60,0% детей имели очаговую неврологическую симптоматику. Часто отмечался синдром двигательных расстройств, проявляющийся преимущественно снижением мышечного тонуса (64,4% У Пои УЗИ головного мозга в 77,8% случаев выяв-

лялась смешанная, преимущественно наружная гидроцефалия, свидетельствующая об атрофических изменениях в коре мозга, а у 31,1% больных отмечались признаки внутренней гидроцефалии. У 6,7% детей при первом исследовании на УЗИ был обнаружен процесс кистообразования.

При сопоставлении данных соматического статуса детей в группах моноинфекций и ассоциаций герпесвирусов установлено, что для сочетанных ГВИ в большей степени, чем для моноформ были характерны гипотрофия и гиперемия зева (63,1% случаев), а также, спленомегалия (15,8% случаев). У детей с моноформами ГВИ преобладали такие показатели, как лимфоаденопатия (73,1% против 42,1% у детей с сочетанной инфекцией ($\chi^2=0,31$; $p=0,035$)); аллергодерматит (42,3% случаев против 31,6% при вирусных ассоциациях), а также нарушения микробиоценоза (34,6% детей против 5,2% в случаях микстов ($\chi^2=3,91$; $p=0,046$)). При сопоставлении неврологической симптоматики в данных группах достоверных различий не выявлено, однако у 2 из 19 (10,5%) больных с сочетанным вирусным поражением были обнаружены кальцинаты в головном мозге при отсутствии таких изменений у детей с моноинфекциями.

Выявление в сыворотке крови детей специфических IgM, IgG-, IgG₁₋₂ в титре >1:20, вирусного АГ и СИК с АГ свидетельствовало об остроте инфекционного процесса, а при определении специфических IgG.s в титре >1:20 диагностировали хроническую фазу ПГВИ. В структуре моноформ герпесвирусных инфекций обострение инфекционного процесса обнаружено у 15,6%, 6,7% и 15,6% детей при ВЭБ, ЦМВ и ВПГ инфекции соответственно. При клиническом осмотре было установлено, что в период обострения достоверно чаще у детей выявлялась лимфоаденопатия, которая определялась у 82,4% больных, против 55,6% обследованных вне обострения (χ^2_{MUS} ; $p=0,045$).

Было проанализировано влияние каждого из изучаемых возбудителей (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) на соматический статус обследуемых детей (табл.1).

Таблица 1
Соматический статус детей, инфицированных различными герпесвирусами

Показатели	Дети с ВПГ		Дети с ВЭБ		Дети с ЦМВИ	
	п	%	п	%	п	%
гипотрофия	15	51,7	16	59,3	10	55,6
гиперемия зева	17	58,6	17	62,9	10	55,6
лимфоаденопатия	17	51,7	13	48,1	8	44,4
гепатомегалия	22	58,6	17	62,9	12	66,7
спленомегалия	5	17,2	4	14,8	2	11,1
нарушения микробиоценоза	3	10Д у-4,87; p-0,026; ТМФ: p-0,02	5	18,5	3	16,7
аллергодерматит	11	37,9	9	33Д	6	33,3
конъюнктивит	3	10,3	2	7,4	4	22,2 rs-4,87; p-0,026

При обследовании детей с ПГВИ в возрасте 1 месяца показано, что ВЭБ инфекция в большей мере сопровождалась гипотрофией и катаральным синдромом. При ЦМВИ достоверно чаще встречалось поражение глаз в виде конъюнктивита ($r_s=4,87$; $p=0,026$). Для ВПГ инфекции наиболее характерными были лимфоаденопатия и спленомегалия, при редком развитии микробиологических нарушений в толстом кишечнике ($y^2=4,87$; $p=0,026$; ТМФ: $p=0,02$).

Неврологическая симптоматика во всех трех группах проявлялась синдромом двигательных нарушений, а также гидроцефальным синдромом. В случаях ВПГ и ВЭБ инфекций (у 6,9% и 7,4% детей соответственно) регистрировались кистозные образования в головном мозге, свидетельствующие о поражении глубоких структур головного мозга.

Динамическое наблюдение за обследуемыми детьми осуществлялось в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев. Установлено, что наиболее выраженные изменения отмечались в возрасте 6 и 12 месяцев. При инфицировании ВПГ к 6 месяцам отмечалось достоверное снижение частоты определения гипотрофии. В возрасте полугола этот синдром выявлялся у 34,5% детей против 51,7% в возрасте 1 месяца, что было достоверно чаще, чем в группах ВЭБ и ЦМВИ ($r_s=0,31$; $p=0,03$). Оставались выраженным катаральный, лимфопролиферативный синдромы, у трети детей выявлялся аллергодерматит. В неврологической симптоматике к 6 месяцам продолжали превалировать двигательные нарушения и гидроцефальный синдром. Патология черепно-мозговых нервов (ЧМН) в виде поражения 6, 7 и 12 пар нервов, определявшаяся в 1 месяц в 6,9% случаев, в 6 месяцев не выявлялась, что отличало данную инфекцию от ВЭБ и ЦМВИ ($\gamma_a=-0,36$; $p=0,015$) и подтверждало отсутствие вовлеченности в процесс стволовых структур мозга. К моменту обследования в возрасте 1 года в группе детей с ВПГ инфекцией несколько увеличилась частота лимфоаденопатии с 58,6% в 6 месяцев до 65,5% случаев. Выявление аллергодерматита уменьшилось до 17,2% случаев. Также в 12 месяцев при ВПГ инфекции реже, чем при ВЭБ и ЦМВИ поражении диагностировали нарушения микробиотоза кишечника ($\chi^2_{M.B.G.}$; $p=0,026$; ТМФ: $p=0,021$; $r_s=-0,38$; $p=0,009$).

У детей с ВЭБ инфекцией к 6 месяцам регистрировалось достоверное улучшение трофического статуса - частота гипотрофии с 59,3% случаев в 1 месяц снизилась до 29,6% ($p<0,05$). Частота регистрации лимфопролиферативного синдрома имела тенденцию к возрастанию с 48,1% до 55,6% случаев. В неврологическом статусе уменьшалось количество детей с патологией ЧМН с 18,5% до 7,4%. Как и при обследовании в возрасте 1 месяца, нарушения мышечного тонуса наблюдались у многих пациентов, преобладала мышечная гипотония, которая наблюдалась в 51,9% случаев, против 33,3% при первом осмотре. Гидроцефалия, преимущественно наружная, встречалась у трети детей. К возрасту 1 года ВЭБ инфекция проявлялась гепатомегалией, которая выявлялась у 59,3% пациентов, а гиперемия зева, определявшаяся у 74,1% больных, встречалась достоверно чаще, чем при ВПГ и ЦМВИ ($r_s=0,30$; $p=0,005$).

У детей с ЦМВИ при осмотре в 6 месяцев отмечалось достоверное снижение частоты выявления гипотрофии с 55,6% в 1 месяц, до 11,1% ($p<0,05$). Катаральный синдром оставался выраженным и определялся у 55,6% обследованных.

Число детей с лимфопролиферативным синдромом к полугоду увеличивалось до 50% против 44,4% на момент первого осмотра. Частота выявления гепатомегалии возросла с 66,7% случаев в одномесячном возрасте до 77,8%, а увеличение селезенки отмечалось у 16,7% больных против 11,1% в 1 месяц. Несколько *реже* определялись нарушения микробиотоза и алергодерматит. процент детей с данными симптомами снизился с 16,7% и 33,3% до 11,1% и 22,2% соответственно. К 6 месяцам у обследованных отмечалось более редкое выявление патологии ЧМН (у 5,6% детей против 16,7% в 1 месяц). Нарушения мышечного тонуса и гидроцефальный синдром оставались выраженными и встречались с прежней частотой. У 1 из 18 детей появились кисты в головном мозге. К возрасту 1 года в группе с ЦМВИ отмечалось уменьшение частоты катарального синдрома до 50,0%, гепатомегалии до 72,2% и гидроцефалии до 27,8% случаев. Кистозные образования в мозге появились еще у 1 ребенка, и выявлялись в 11,1% - против 5,6% в возрасте 6 месяцев и отсутствия их в 1 месяц.

При динамическом наблюдении, осуществлявшемся на протяжении первого года жизни пациентов, было установлено, что клинические проявления ПГВИ сохранялись у детей весь период наблюдения. У детей с ЦМВИ отмечалось увеличение частоты лимфопролиферативного синдрома и гепатоспленомегалии, что, вероятно, связано с более медленной репликативной активностью вируса и более поздним выявлением патологических изменений. Наибольшая частота определения катарального синдрома у детей с ВЭБ инфекцией объясняется тропностью данного вируса к эпителию верхних дыхательных путей.

У детей с ГПТЗИ к возрасту 1 года у 62,1% выявлялась задержка формирования речи и социальной адаптации, что, по-видимому связано с повреждением функций лобных и височных долей.

Среди наблюдавшихся детей обращала на себя внимание высокая заболеваемость ОРВИ на первом году жизни, число которых составило 5,20-0,23 случаев в год. Чаше заболевания выявляли у пациентов с сочетанными ГВИ ($t=2,30$; $p'=0,04$). У 48,2% заболевших отмечались бактериальные осложнения вирусных инфекций (бронхит, пневмонии, отит, инфекции мочевыводящих путей). Полученные данные свидетельствуют о нарушении иммунорезистентности у детей с ПГВИ.

Анализ иммунного статуса у детей, инфицированных ВТТГ, ЦМВ и ВЭБ, показал, что уже в возрасте 1 месяца наблюдались сдвиги показателей иммунного ответа как при моноинфицировании герпесвирусами, так и при их сочетании. Отмечалось увеличение циркулирующего пула лимфоцитов с возрастанием абсолютного содержания всех основных субпопуляций лимфоцитов, снижением относительной доли Т-лимфоцитов (CD3+) до $49,7\pm 1,6\%$ при моноформах ПГВИ ($p<0,05$) и $48,7\pm 1,6\%$ при сочетанных инфекциях ($p<0,05$), против $57,3\pm 3\%$ у здоровых детей. Число клеток с CD4+ увеличивалось до $36,4\pm 1,3\%$ при моноформах ПГВИ ($p<0,05$) и $36,5\pm 1,6\%$ при сочетанных инфекциях ($p<0,05$), против $45,5\pm 1,9\%$ у здоровых детей. Количество CD8+ возрастало до $15,6\pm 1,0\%$ при моноформах ПГВИ ($p<0,05$) и $18,9\pm 1,4\%$ при сочетанных инфекциях, против $21,2\pm 1,8\%$ у здоровых детей. При этом относительное число В-лимфоцитов

CD20-* - увеличивалось до 31,1 ±2,0% при моноформах ПГВИ (p<0,05) в 30,712,3% при сочетанных инфекциях против 23,312,5% у здоровых детей. Характерным было также значительное нарастание относительного количества активированных клеток с маркерами активации CD71 (рецептор трансферрина) до 19,311,1% при моноформах ГППЗИ (p<0,05) и 19,411,6% при сочетанных инфекциях (p<0,05), против 12,8±2,0% у здоровых детей. Число клеток с маркерами активации CD95 (рецептор сигналов к апоптозу) возрастало до 33,712,0% при моноформах ГИ ВИ (p+0,001) и 32,7±2,1% при сочетанных инфекциях (p<0,001), против 22,211,6% у здоровых детей. Эти изменения отражали реакцию иммунной системы на инфекцию с мобилизацией в кровь лимфоцитов и перераспределением их основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов. Содержание лимфоцитов с определенными маркерами имело четкую зависимость от фазы герпетической инфекции (табл. 2).

Таблица 2

Фенотипический состав лимфоцитов у детей с моноформами герпесвирусных инфекций в период обострения и в хроническую фазу при обследовании в возрасте 1 месяца (n=26)

Показатели	Фаза инфекции			PI-2	PI-3	pj-3	
	обострение (n=17)	хроническая (n=9)	Б				
			Здоровые дети (n=10)				
	1	2	3				
CD3	%	52,111,9	45,2±2,4	57,313	=0,04	>0,10	<0,006
	абс.	38421305	28011311	2276+360	=0,04	<0,003	>0,10
C1M	%	38,4±1,6	32,811,9	45,511,9	=0,05	=0,010	<0,001
	абс.	30591325	2236+295	1733+210	>0,05	<0,008	>0,10
CD8	%	15,311,3	16,2±1,4	21,2±1,8	>0,05	=0,012	=0,046
	абс.	12631140	1095+174	8441136	>0,05	=0,058	>0,10
CD16	%	16,411,3	19,4±2,0	15,511,8	>0,05	>0,10	>0,10
	абс.	1291+153	1350x235	550186	>0,05	<0,002	<0,0041
CD20	%	32,412,5	28,8±3,2	23,312,5	>0,05	=0,024	>0,10
	абс.	2514+284	19401228	10381140	>0,05	<0,001	<0,003
CD21	%	29,612,3	22,312,9	17,611,8	=0,07	<0,001	>0,10
	абс.	21981270	13701189	12451151	=0,05	=0,017	>0,10
•CD25	%	21,5±1,9	14,611,0	18,8±1,8	=0,02	>0,10	ö,065
	абс.	1887+358	9261130	6661120	=0,07	=0,017	>0,10
CD71	%	21,111,3	16,0±1,9	12,8±2,0	=0,04	<0,001	>0,10
	абс.	1523+110	10591198	482+72	=0,04	<0,001	=0,0) I
CD95	%	35,512,3	30,2±4,0	22,2±1,6	>0,05	<0,001	=0,070
	абс.	2911+332	20331390	752+61	>0,05	<0,001	-;Ö,003

Так, относительное число CD3+ Т-клеток и CD4+ Т-хелперов, а также «позитивно» активированных CD25+ Т-лимфоцитов, было наименьшим в хроническую фазу герпесвирусной инфекции, тогда как рост относительного числа В-клеток CD21+ и активированных CD71+ лимфоцитов наблюдался только в фазу обострения. Ответ иммунной системы на обострение врожденной инфекции герпесвирусами заключался в общей лимфоцитарной реакции с нарастанием абсолютного содержания в крови Т-лимфоцитов CD3+, Т-хелперов фенотипа CD4+, Т-клеток с цитотоксическими свойствами фенотипа CD8+, В-клеток с рецептором для С3d компонента комплемента (CD21). Характерным признаком обострения герпетической инфекции был достоверный рост доли «позитивно» активированных CD25+ и CD71 + лимфоцитов с повышенной способностью к пролиферации.

Иммунный статус детей, инфицированных ВЭБ, имел некоторые отличия при обследовании в возрасте 1 месяца жизни. При ВЭБ-инфекции в большей степени, чем при ВПГ- или ЦМВ-инфекции, была выражена моноцитопения ($2,7 \pm 0,4\%$ моноцитов у детей с ВЭБ инфекцией против $1,41-0,2\%$ при ВПГ и ЦМВИ) ($p < 0,05$), а также снижение числа CD4+ Т-лимфоцитов в фазу обострения инфекции (относительное количество CD4+ $34,8 \pm 2,8\%$, против $42,7 \pm 1,9\%$ при ВПГ инфекции и $36,3 \pm 2,8\%$ при ЦМВИ).

Особенно явными оказались различия в состоянии иммунной системы детей, инфицированных ВЭБ и двумя другими герпесвирусами, при их обследовании в фазу обострения инфекции в возрасте 6 месяцев (табл.3).

Таблица 3
Фенотипический состав лимфоцитов у детей, инфицированных ВИГ, ВЭБ и ЦМВ при обследовании в возрасте 6 месяцев (фаза обострения)

Показатели		ВПГ (n=7)	ВЭБ (n=7)	ЦМВ (n=3)	P
		1	2	3	
CD3	%	52,5+1,3	47,612,4	48,311,9	—
	абс.	3720+541	2771+319	35301142	—
CD4	%	43,6+1,9	29,6+3,3	37,3+2,5	P _{Б2} <0,05
	абс.	30711445	1775+336	27391945	P _{Б2} <0,05
CD8	%	16,713,2	15,3+2,3	15,0+4,0	—
	абс.	1215+294	935+228	11331355	—
CD16	%	15,212,5	15,4+1,8	18,313,8	—
	абс.	12171252	9071272	1312x396	—
CD20	%	37,211,6	21,4+4,4	31,315,8	P _{1,2} <0,05
	абс.	2557+447	1315+318	249511059	P _{1-Г} <0,05
CD21	%	34,4+1,6	25,013,5	28,015,0	P _{Б2} <0,05
	абс.	2434+359	15581271	2221+923	—
CD25	%	23,015,4	17,011,9	29,017,0	—
	абс.	19271715	11591295	27551978	—
CD71	%	21,611,9	15,0+2,3	19,612,5	P _{1,2} <0,05
	абс.	14961205	924+151	14601473	P _{1,2} <0,05
CD95	L.% ..	37,9+3,8	24,4+4,6	40,014,0	—
	абс.	2918+535	1805+516	2997+1033	—

Реакция иммунной системы на обострение ВПГ- или ЦМВ-инфекции в 6-месячном возрасте практически не отличалась от описанной в целом по 1-группе. В то же время, ответ на инфицирование ВЭБ за полгода персистенции вируса, по-видимому, претерпел существенные изменения. У 6-месячных детей относительное и абсолютное содержание CD4+ Т-хелперов и CD20+ В-клеток было значительно ниже, чем у детей с ВПГ-инфекцией. Рост числа CD25+ активированных лимфоцитов, слабо выраженный и на I-м месяце жизни, через 6 месяцев у ВЭБ-инфицированных детей не отмечался совсем. Не было возрастания и числа клеток с другими маркерами активации - CD71 и CD95, характерного для герпетической инфекции на первом месяце жизни.

Полученные данные свидетельствуют о нарушении механизмов иммунной защиты при длительной персистенции ВЭБ, которое проявляется в отсутствии дополнительной активации Т-лимфоцитов и мобилизации в кровь В-клеток при обострении инфекции. При этом функциональная активность Т-клеток в ФГА-РБТЛ не нарушена, как и продукция иммуноглобулинов

Для изучения состояния системы интерферона у плода и новорожденного в условиях инфекционной патологии матери нами были исследованы показатели а-ИФН и у-ИФН у 45 детей в возрасте 1 месяца и в ретроплацентарных сгустках крови. Отмечали снижение содержания а-ИФН у детей независимо от фазы инфекции. В то же время концентрация у-ИФН у детей в хроническую фазу была повышена от нормы, а при обострении не отличалась от нормы (табл. 4).

Таблица 4
Содержание а-ИФН и у-ИФН у детей с НИ ВИ в возрасте 1 месяца
и в ретроплацентарных сгустках крови в зависимости от фазы инфекционного
процесса (n=26)

Показатели	Фаза обострения _ . (STU)		Хроническая фаза (n°9)		Здоровые дети (n=10)
	1	2	1	2	
а-ИФН, МЕ/мл	Н,9±2,6*	12,8=4,1	5,2±2,62*	15,6=5,8	32,0±2,3
у-ИФН, МЕ/мл	9,9±3,6 p=0,005	19,6=5,5 p=0,046	28,9±5,2*	39,2=9,6	8,0±1,4

Примечание: 1 — значения ИФН у детей; 2 — значения ИФН в ретроплацентарных сгустках крови, p - различия между обострением и хронической фазой при p<0,05; * - значимость различий с «нормой» при p<0,05.

При сопоставлении содержания а- и у-ИФН у детей в группах с разными этиологиями в зависимости от наличия или отсутствия каждого вируса выявили, что содержание а-ИФН было снижено от «нормы» независимо от этиологии, в то

время как концентрация у-ИФН превышала значения у практически здоровых детей во всех группах (табл. 5).

Таблица 5

Содержание а- ИФН и у- ИФН у детей с ГВИ (п—36)
в возрасте 1 месяца в зависимости от этиологии

Показатели	а-ИФН, МЕ/мл	у-ИФН, МЕ/мл
Дети с ВПГ инфекцией (п=29)	12,28*2,0*	17,7*3,2*
Дети с ВЭБ инфекцией(п=27)	9,6±2,2*	18,0*3,4*
Дети с ЦМВ инфекцией (п=18)	8,8*2,7*	20,0*3,8*
здоровые дети (п=10)	32,0*2,3	8,0±1,4

Примечание: * — достоверное различие со значениями у здоровых детей при $p < 0,05$

Была выявлена связь изменения интерферонового статуса у герпесинфицированных детей с состоянием продукции ИФН в плаценте. Выявлена корреляционная зависимость структурных изменений плаценты от уровня а- и у-ИФН в ретроплацентарных сгустках. Установлено, что развитие хронической плацентарной недостаточности с острой декомпенсацией было связано с увеличением содержания а-ИФН в ретроплацентарной крови ($r = 0,30$; $p = 0,05$), а высокий уровень васкуляризации коррелировал с нарастанием у-ИФН в ретроплацентарных сгустках. Это еще раз доказывает протективную роль плаценты в борьбе с герпесвирусной инфекцией.

Состояние плацентарной системы противовирусной защиты коррелировало с изменениями клинического и иммунного статуса у детей. Так, чем ниже была концентрация а- и у-ИФН в ретроплацентарных сгустках крови, тем чаще у детей встречались катаральный синдром ($r = -0,29$; $p = 0,05$), наружная гидроцефалия ($r = 0,31$; $p = 0,049$), аллергодерматит ($r = -0,32$; $p = 0,032$), высокий уровень IgM ($r = -0,30$; $p = 0,046$). IgA ($r = -0,30$; $p = 0,046$) и IgG ($r = -0,30$; $p = 0,044$).

Проведенное исследование доказало, что герпесвирусы способны ослаблять антивирусный ответ организма ребенка посредством снижения механизмов защиты плацентарного барьера, что в дальнейшем способствует развитию клинических и иммунологических изменений у детей раннего возраста.

Полученные данные явились основанием для разработки оптимальных подходов к диспансерному наблюдению за детьми с ПГВИ.

Диспансерное наблюдение детей с подтвержденной вирусологически врож-

денной герпетической инфекцией целесообразно проводить в несколько этапов:

1-й этап. На первом этапе проводится этиологическая диагностика поражения плаценты. При обнаружении в послепе морфологических признаков ДНК-инфекций уточнение этиологии плацентита проводят путем постановки м-РСК в ретроплацентарной крови. При обнаружении маркеров герпесвирусной инфекции: уровня вирусного АГ $>0,10$ ОЕ; содержания СПК $> 0,06$ ОЕ; специфических АТ различных подклассов (IgM, IgG₃, IgG₁₋₂, IgG₄) в титре $>1:20$ - диагностируют герпесвирусный плацентит.

2-й этап. На втором этапе проводится диагностика ПГВИ у детей. Для этого в тех случаях, когда диагностировано герпесвирусное поражение плаценты детям и их матерям проводится м-РСК. При обнаружении у детей уровня вирусного АГ $>0,10$ ОЕ; содержания СИК $>0,06$ ОЕ; IgM в титре $>1:20$ ребенку ставится диагноз внутриутробной ГВИ. В случаях выявления у ребенка одного из подклассов IgG - IgOj, IgGj.z, IgG« проводят сопоставление титров у ребенка с содержанием тех же подклассов IgG у матери. При 2-4-кратном увеличении титров ребенка по сравнению с титрами матери, либо при выявлении различных подклассов IgG у ребенка и матери диагностируют ПГВИ у ребенка. Выявление вирусного АГ, СИК с АГ, специфических IgM, IgG₃, IgG 12 в титре $>1:20$ свидетельствует об активном течении инфекционного процесса, а определение специфических IgG« в титре $>1:20$ о хронической ГВИ

3-й этап. На третьем этапе проводится динамическое клинико-лабораторное обследование детей с ПГВИ в возрасте 1,6, 12 месяцев для выявления изменений соматического и иммунного статуса. Обследование должно включать: общий клинический и неврологический осмотр, УЗИ головного мозга, проведение анализа иммунного статуса с изучением концентрации субпопуляций лимфоцитов, функциональной активности ЛФ в ФГА-РБТЛ, Ig, ЦИК, уровень INFу и а. В случае выраженных изменений клинико-иммунологических показателей необходимо проведение дифференцированной иммунокоррекции.

Установленное влияние ПГВИ на соматический и иммунный статус доказывает целесообразность дифференцированного назначения иммуномодулирующей терапии у детей с ПГВИ.

Нами проведена оценка эффективности использования отечественных препаратов ликопада и виферона. 15 детей в возрасте 1 месяца получали терапию ликопадом 1 мг один раз в день в течение 10 дней с 10-дневным перерывом и повторным приемом последующие 10 дней. 15 детям в те же сроки назначали комплексную терапию из 2 препаратов: ликопада и виферона. Ликопад применялся по той же схеме, а виферон по 1 свече 2 раза в течение 10 дней и еще по 1 свече на ночь в течение последующих 10 дней. Группу сравнения составили 15 детей, не получавших иммунокорректирующую терапию. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, этиологии заболевания, клиническим и иммунологическим показателям. ОРВИ были зарегистрированы однократно в 53,3% в каждой группе детей, получавших лечение и в 46,7% случаев в контрольной группе. Инфекционные заболевания бактериальной природы отмечались у 40,0% детей, получавших иммунотерапию, а также в 33,3% случаев в группе сравнения.

При обследовании детей в возрасте 3 месяца, было установлено, что на фоне проводимого лечения снижалась частота выявления гипотрофии, катарального

и лимфопролиферативного синдрома. В сравнении с контрольной группой, при терапии ликопидом и вифероном достоверно реже встречались гипотрофия (у 6,7% пациентов, против 46,7% детей группы сравнения) ($p < 0,05$) и лимфоаденопатия, выявляемая в 40,0% случаев в данной группе, против 66,7% человек в контрольной группе ($p < 0,05$). При использовании ликопида у пациентов реже определялись такие признаки, как гипотрофия (у 20,0% пациентов, против 46,7% детей из группы сравнения) ($p < 0,05$), гепатомегалия (у 46,7% детей, против контрольной группы, где увеличение печени отмечалось у 60% больных), аллергодерматит (у 26,7% пациентов, против 40,0% детей из группы сравнения). Нарушения микробиоценоза кишечника купировались при назначении ликопида у всех больных, в то время как в группе, не получавшей иммуномодулирующую терапию к 3 месяцам клинико-лабораторные проявления дисбиоза отмечались у 1/3 детей (% = 5,83; $p = 0,05$). В сравнении с контрольной группой, при комплексной терапии ликопидом и вифероном сокращалась частота ОРВИ на протяжении 1 года. При использовании монотерапии ликопидом, по сравнению с группой сравнения, отмечалось достоверное снижение выявления бактериальных осложнений ОРВИ (табл.6).

Таблица 6

Количество бактериальных и вирусных заболеваний у детей с ПГВИ в зависимости от проводимой терапии

Показатели	ликопид (n=15)	ликопид+виферон (n=15)	контроль (n=15)
ОРВИ, за год	4,2±1,8	2,2±1,1*	Ю,2±2,4
бактериальные осложнения за год	2,1±1,0*	5,3±2,4	8,5±2,5

Примечание: *- достоверное отличие от группы контроля, $p < 0,05$.

Использование ликопида приводило к достоверной мобилизации В-лф (CD21). относительные значения которых составили 34,4±1,6% против 27,1±2,2% в группе сравнения, а абсолютные - 1874±278 против 2434±359 соответственно. Относительный лимфоцитоз сопровождался увеличением количества рецепторов активации CD25 и CD95 (CD25 - 24,9±3,3% против 17,4±3,3%, CD95 - 36,8±3,5% против 28,7±3,3% в группе сравнения). Активация гуморального звена подтверждалась достоверным нарастанием концентрации общего IgG до 7,29±0,33 г/л против 4,87±0,35 г/л в группе сравнения.

У детей, получавших ликопид и виферон, имело место достоверное нарастание количества CD4+ до 42,2±1,8%, против 34,2±2,1% в контрольной группе. Отмечалось увеличение концентрации CD8+, относительные значения которых составили 25,7±3,2% против 15,1 ±1,6% группы, не получавших лечение, а абсолютные — 1797±188 против 879±164 соответственно. Выявлялась выраженная функциональная активация Т-лф, оцениваемая в ФГА-РБТЛ (82,3±2,9% против 58,9±3,0% в группе контроля). Отмечалось нарастание уровня IgG до 7,29±0,33 г/л против 4,87±0,35 г/л в группе сравнения. Выявлено повышение содержания а-ИФН до 28,2±4,4 МЕ/мл против 12,1±2,3 МЕ/мл в группе сравнения ($p < 0,05$).

При сравнении влияния двух предложенных схем терапии на иммунный статус детей с ПГВИ было установлено, что назначение ликопида в большей мере способствовало стабилизации гуморального звена иммунного ответа, а использование комплексной терапии ликопидом и вифероном оказывало нормализующее воздействие преимущественно на клеточно-опосредованный иммунитет.

Вирусологическое обследование детей в возрасте 6 месяцев показало, что в группе детей, получавших ликопид, только в 1 случае выявлялись АТ IgG₃ к ЦМВ в титре >1:20, свидетельствующие об обострении инфекционного процесса, у остальных детей определяли IgG<, что подтверждало отсутствие обострения инфекции у этих больных. У детей, которым назначалась терапия ликопидом и вифероном у 1 ребенка были определены АТ IgG_j к ВИГ в титре >1:20 и у 1 ребенка - АТ IgG_j к ВЭБ в титре >1:20, то есть обострение инфекции имело место в 13,3% случаев. У остальных детей, получавших комплексную терапию, выявлялись IgG₄. В группе сравнения у 3 (20,0%) детей были обнаружены в сыворотке крови АТ TgG_j, у 4 (26,7%) пациентов АТ подкласса IgG_{1,j} к различным герпесвирусам, что свидетельствовало об активации инфекционного процесса. Полученные результаты позволили разработать дифференцированные подходы к иммунотерапии у детей с ПГВИ (рис. 2).

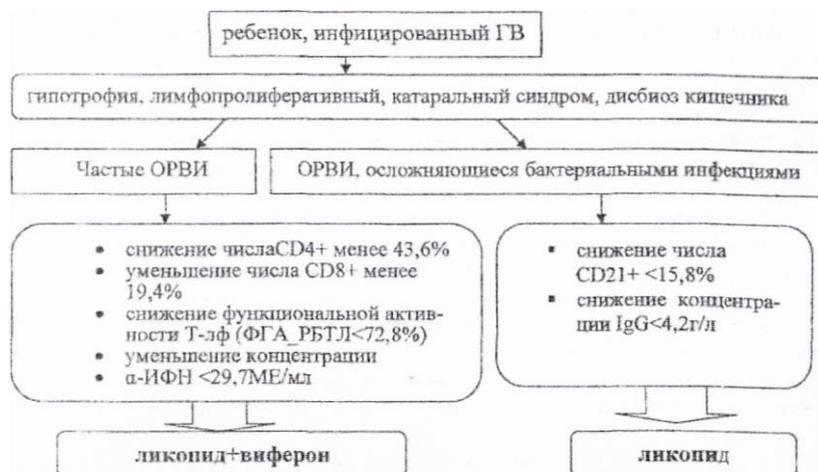


Рис.2 Алгоритм дифференцированного подхода к иммунотерапии ПГВИ

При сниженном количестве В-лимфоцитов (CD20, 21), уменьшении концентрации IgG, а также пониженном содержании α-ИФН, рекомендуется проводить монотерапию ликопидом. При снижении числа Т-хелперов (CD4), уменьшении цитотоксической активности (пониженное содержание количества CD84-), низкой функциональной активности Т-лф, оцениваемой в ФГА-РБТЛ, а также уменьшении содержания α-ИФН, рекомендовано включение в комплексную терапию сочетания ликопида и виферона.

ВЫВОДЫ

1. Перинатальные герпесвирусные инфекции способствуют изменению соматического статуса у детей раннего возраста, которые проявляются гипотрофией, лимфопролиферативным и катаральным синдромом, а также поражением глаз и нервной системы. ЦМВИ характеризуется более частым развитием конъюнктивита (22,2%) и гепатомегалией (66,7%), а ВЭБ инфекция - гипотрофией (59,3%) и катаральным синдромом (62,9%). При ассоциациях ГВИ в клинической симптоматике доминируют гипотрофия (63,1%), катаральный синдром (63,1%) и спленомегалия (15,8%). У детей с ГВИ катаральный (в 67,8%) и лимфопролиферативный (в 60,0%) синдромы сохраняются до 1 года,

2. Комплексное вирусологическое обследование ретроплацентарной крови, сыворотки крови ребенка и матери, с учетом морфологических изменений в послее, способствует повышению точности и специфичности этиологической диагностики внутриутробных герпесвирусных инфекций у детей. Определение специфических маркеров ГВИ (АІСІК с антигенами вирусов, низкоавидных антител ІgM, ІgGj, ІgGі-г, антител подкласса ІgG«) с помощью мРСК позволяет диагностировать активный инфекционный процесс,

3. Установлена зависимость морфологических изменений в послее от этиологии плацентита и течения интрапатального периода, показана связь состояния послее с изменениями соматического и иммунного статуса у детей раннего возраста. Особенности поражения послее при внутриутробном ВЭБ инфицировании являются патологическое место прикрепления пуповины, малая длина пуповины, нарушение ветвления ворсил, что способствует формированию хронической плацентарной недостаточности, сокращению длительности беременности, рождению детей с гипотрофией и низкой оценкой по шкале Апгар.

4. Реакция иммунной системы на внутриутробное герпесвирусное инфицирование сопровождается изменениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Отмечается увеличение циркулирующего пула лимфоцитов с возрастанием абсолютного содержания всех основных субпопуляций лимфоцитов, при снижении относительной доли Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и нарастании относительного количества В-клеток (CD20, CD21) и числа клеток с маркерами активации CD71 и CD95. Выявлено снижение уровня а-ИФН в сыворотке крови ребенка. Характер изменений иммунного статуса зависит от фазы инфекционного процесса.

5. Дети с установленными внутриутробными герпесвирусными инфекциями нуждаются в диспансерном наблюдении в течение первого года жизни и в дифференцированном подходе к назначению иммуномодулирующей терапии. Доказана эффективность использования препарата ликопад у детей с ГВИ. Часто переносимых осложненных форм ОРВИ и имеющих сниженное количество CD20+, CD21+, низкую концентрацию ІgG. При частых ОРВИ в случае уменьшения числа Т-хелперов (CD4) и CD8+, низкой функциональной активности Т-лимфоцитов, уменьшении концентрации а-ИФН целесообразно назначение сочетания ликопада и виферона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики внутриутробных герпесвирусных инфекций необходимо использовать комплексное обследование ретроплацентарной крови, крови ребенка и матери, с учетом морфологических изменений в последе. Выявление уровня вирусного АГ >0,10 ОЕ; содержания СИК > 0,06 ОЕ; специфических АТ различных подклассов (IgM, IgG₃, IgG_{1,2}, IgG₂ в титре >1:20 с помощью МРСК способствует повышению точности, специфичности и своевременности этиологической диагностики. Наличие в сыворотке крови вирусного АГ¹, СИК с АГ, специфических IgM, IgG_j, IgG_{t.2} в титре >1:20 свидетельствует об активном течении инфекционного процесса, а определение специфических IgG[«] в титре >1:20 о хронической ГНИ.

2. Наличие клинико-иммунологических изменений у детей раннего возраста с ПГВИ требует проведения диспансерного наблюдения не менее 1 года с этапным обследованием в возрасте 1, 6 и 12 месяцев, включающим вирусологическое обследование, клинико-неврологический осмотр и оценку иммунного статуса этих больных.

3. Вариабельность изменений иммунного статуса у детей с ПГВИ предопределяет необходимость дифференцированного подхода к иммуномодулирующей терапии. Назначение ликолида показано при частом развитии бактериальных осложнений ОРВИ, снижении количества CD21<15,8% и уменьшении концентрации IgG<4,2г/л. Частые ОРВИ, сопровождающиеся уменьшением числа Т-хслперов (CD4) <43,6% и CD8+ <19,4%, низкой функциональной активностью Т-лимфоцитов (ФГА_РБТЛ<72,8%), уменьшением концентрации а-ИФН <29,7МЕ/мл у детей с ПГВИ являются основанием для использования сочетания препаратов ликолид и виферон.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Аксенов О.А., Характеристика плацентитов вызванных вирусами группы герпеса О.А. Аксенов, О.В. Родионова, А.А. Закина, З.А. Осипова, Е.П. Федотова // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: сб. тр. - М., 2002. - С. 3—4.
2. Аксенов О.А. Характеристика поражения плаценты, обусловленного вирусами группы герпеса / О.А. Аксенов, О.В. Родионова, А.А. Закина, З.А. Осипова, Е.П. Федотова // Современные научные и практические проблемы инфекционной патологии у детей: Материалы юбил. всерос. науч.-практ. конф. - СПб., 2003. С. 13-14.
3. Закина А.А. Исходы перинатального инфицирования вирусами герпеса детей раннего возраста / А.А. Закина, О.В. Тихомирова, О.А. Аксенов, Г.Ф. Железникова // Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные представления и нерешенные вопросы: Материалы всерос. науч.-практ. конф. - СПб, 2005.- С. 54.
4. Закина А.А. Клинико-морфологическая характеристика герпесвирусного инфицирования фетоплацентарного комплекса / А.А. Закина, 0.13. Тихомирова, О.А. Аксенов // Педиатрия: из XIX в XXI век: Материалы рос науч.-практ. конф. - СПб: ВМедА км. С.М, Кирова, 2005. - С. 73.
5. Закина А.А. Терапия врожденных герпесвирусных инфекций / А.А. Закина, О.В.Тихомирова, О.А. Аксенов // Фармакотерапия в педиатрии: Материалы науч.-практ. конф. - М.: Союз педиатров России, 2005 - С. 76
6. Закина А.А. Клинико-лабораторная характеристика герпесвирусного инфицирования фетоплацентарного комплекса / А.А. Закина // Тезисы междунар. молодежного конгр. "Санкт-Петербургские, научные чтения" - СПб.: СПб. ГМУ им. акад. Н.П. Павлова, 2005 -С. 31.
7. Закина А.А. Клинико-патогенетические особенности врожденных герпетических инфекций у детей / А.А. Закина, О.В. Тихомирова, О.А. Аксенов. З.А. Осипова, Е.П. Федотова // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2006. - №1. -С. 23-24.

Список сокращений

АГ¹ - антигены
АТ-антитела
В-лф - В-лимфоциты
ВПГ-вирус простого герпеса
ВУИ - внутриутробные инфекции
ВЭБ-вирус Эпштейна-Барр
ГВИ - герпесвирусные инфекции
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕК - естественные киллеры
ЗВУР - задержка внутриутробного развития
ИФНа - интерферон альфа
ИФНу - интерферон гамма
ЛФ - лимфоциты
ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции

ПГВИ - перинатальные герпесвирусные инфекции
мРСК - модифицированная реакция связывания комплемента
CD - кластеры дифференцировки
СИК - специфический иммунный комплекс
Т-лф - Т-лимфоциты
ТМФ - точный метод Фишера
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФГА - РБТЛ - реакция блаэспрансформации лимфоцитов на фитогемаплютинин
I ЦТК-циркулирующие иммунные комплексы
I IN'IV-пигто.мегаловирус
ЦМВИ-цитомел-аловирусная инфекция
ЦНС - центральная нервная система
ЧМН-черствно-мозговые нервы
Ig – иммуноглобулины

Подписано в печать 5.05.06 Формат 60x84 3/6.

Объем 1 п.л.

Тираж 100 экз.

Заказ № 410

Типография ОМедА,

194044. СПб., ул. Академика Лебедева, 6

До 1997 года основными причинами смерти были пневмоцистная пневмония, сепсис, токсоплазмоз головного мозга, цитомегаловирусное поражение головного мозга, криптококкоз, опухоли.

В настоящее время на фоне эффективной АРВТ эти заболевания практически не регистрируются. Клинический эффект на фоне проводимой терапии характеризовался улучшением общего состояния больного, положительной динамикой ВИЧ-энцефалопатии и миокардиопатии уже спустя 1—3 месяца от начала терапии, прекращением персистирования орофарингеального кандидоза, и отсутствием рецидивов ВПГ-инфекции, а также более быстрой положительной динамикой других оппортунистических инфекций. При дальнейшем наблюдении в этой группе детей в течение 2-х лет не были зарегистрированы новые случаи оппортунистических инфекций, за исключением ситуаций, обусловленных нарушением режима приема препаратов.

Причинами смерти у больных после 1997 года были тяжелые вирусно-бактериальные пневмонии, прогрессирующая миокардиопатия, генерализованный туберкулез, опухоли. Ограниченно эффективной АРВТ была у детей с длительной нозокомиальной ВИЧ-инфекцией в стадии «С-3» (СПИД) при глубоком иммунодефиците (СЕ)4-лимфоциты <100/мкл и высокой вирусной нагрузкой (более 650 000 коп/мл РНК ВИЧ), на фоне тяжелых оппортунистических инфекций, прогноз лечения которых и без ВИЧ-

инфекции был проблематичен. Комбинированная АРВТ этим детям была назначена только на 10-м году болезни после неудачных попыток монотерапии. Дети были отягощены множественной тяжелой вторичной патологией (рецидивирующие бактериальные пневмонии, пневмоцистная пневмония, туберкулез, герпетический менингоэнцефалит, у четырех пациентов в анамнезе были неоднократные эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения). Обеспечить режим приема антиретровирусных препаратов им было сложно. Из-за побочных реакций на лечебные схемы у них развились тяжелые осложнения (токсический гепатит, панкреатит и др.), что требовало временной отмены противовирусного лечения. Лечение туберкулеза многокомпонентными схемами также зачастую требовало временной отмены противовирусных препаратов, что приводило к осложнениям и формированию полирезистентности. Эти факторы и определили неэффективность проводимой терапии.

Таким образом, даже у детей с длительными сроками заболевания и с истощенными резервами иммунной системы возможно проведение эффективной антиретровирусной терапии, предотвращающей рецидивы оппортунистических заболеваний и улучшающей качество жизни пациента. Этиотропная терапия оппортунистических заболеваний должна проводиться комплексно, в сочетании с противовирусным лечением.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

М.С. Тищенко

Карельский республиканский центр по профилактике и борьбе, со СПИДом и инфекционными заболеваниями

Герпетическая инфекция человека, как причина смертельных исходов при вирусных заболеваниях, занимает (не считая СПИДа) второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) [Глинских Н.П., 1997]. Простой герпес входит в число ведущих инфекционных заболеваний в Республике Карелия: показатель заболеваемости манифестными формами (по обращаемости) составляет 38,8 на 100 тыс. при орофациальном герпесе (ОГ) и 25,6 на 100 тыс. при генитальном герпесе (ГГ) с тенденцией к росту за последние 8 лет. Среди ВИЧ-инфицированных герпетическая инфекция является одним из самых частых оппортунистических заболеваний и возникает, как правило, при снижении СГ)4⁺-клеток менее 400 в мкл.

Препарат ацикловир, на который в первый период своего применения возлагалась надежда и, как казалось, решение остроты проблемы герпесвирусной патологии, в последние годы вызывает разочарование, в связи с выявлением все большего числа штаммов вируса герпеса (от 3—5% у иммунокомпетентных больных, до 7,6—10% у больных с иммунодефицитами), которые оказались частично или полностью устойчивыми к ацикловиру [Хахалин Л.Н., 1997; Ohashi Y., 1997]. Поэтому поиск новых или альтернативных средств терапии герпесвирусной патологии человека является императивом здравоохранения.

Нами обследовано 437 больных герпетической инфекцией (моноинфекция) в возрасте от 3

до 75 лет в том числе 280 (64,0%) больных ОГ (230 женщин и 50 мужчин), 106 (24,3%) больных ГТ (66 женщин и 40 мужчин) и 51 (11,7%) больных (36 женщин и 15 мужчин) с сочетанием ОГ и ГТ. Среди клинических форм герпетической инфекции часто рецидивирующие составляют 11%, значительно чаще (17%) они встречаются при генитальном герпесе.

При изучении иммунологического статуса у больных с часто рецидивирующими формами ГИ аллергический вариант выявлен в 26,6% случаев, аутоиммунный — в 15,0%, онкологический — в 8,7%, иммунодефицитный — в 3,6% и репродуктивный — в 2%.

При лечении больных нами использовался трехэтапный метод терапии, который включал назначение противовирусных препаратов, иммуностропную терапию и лечение герпетической вакциной. В качестве противовирусных средств использовали ацикловир, валтрекс, фамвир. Иммуностропная терапия назначалась после изучения иммунного статуса. В качестве иммуностропных препаратов использовали ронколейкин, ликопид, циклоферон, тималин и деринат.

Проведенные исследования показали, что иммуностропная терапия деринатом оказывает положительный эффект у большинства больных с аллергическим, онкологическим и иммунодефицитными вариантами иммунного статуса. При-

менение дерината в комплексной терапии больных с часто рецидивирующими формами ГИ дает положительный эффект в 82,3% случаев.

Иммуностропная терапия ронколейкином оказывает положительный эффект у большинства больных онкологическим, иммунодефицитным и репродуктивным вариантами иммунного статуса. Положительный эффект в комплексной терапии больных с часто рецидивирующими формами ГИ получен у 78,6% случаев.

Иммуностропная терапия циклофероном оказывает положительный эффект в зависимости от вариантов иммунного статуса. Положительный эффект в комплексной терапии больных с часто рецидивирующими формами ГИ получен у 73,5% случаев.

Иммуностропная терапия ликопидом оказывает положительный эффект у большинства больных аллергическим, онкологическим и иммунодефицитными вариантами иммунного статуса. Положительный эффект в комплексной терапии больных с часто рецидивирующими формами ГИ получен у 68,2% случаев.

Иммуностропная терапия тималином оказывает положительный эффект у большинства больных онкологическим, иммунодефицитным и репродуктивным вариантами иммунного статуса. Положительный эффект в комплексной терапии больных с часто рецидивирующими формами ГИ получен у 63,6% случаев.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛИСА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВГС

А.Б. Чесноков, Л.А. Рузаева, Н.Ю. Ганкина, А.Р. Шмидт

*Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе
со СПИДом и инфекционными заболеваниями*

Заболеваемость сифилисом, вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации находится на чрезвычайно высоком уровне. Основными причинами такой ситуации являются широкое распространение наркомании и рискованное, сексуальное поведение лиц молодого возраста. Единые пути передачи сифилиса, вирусных гепатитов и инфекции ВИЧ обуславливают достаточно частое сочетание этих заболеваний у одного пациента. В ряде научных публикаций имеются достаточно противоречивые сообщения о возникающих затруднениях при лечении сифилиса на фоне ВИЧ-инфекции и в меньшей степени о лечении сифилиса при коинфекции с вирусными гепатита-

ми. Анализ доступных литературных источников показал полное отсутствие публикаций, посвященных лечению сифилиса при одновременном инфицировании ВИЧ и ВГС.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности лечения сифилиса повышенными дозами пенициллина у ВИЧ-инфицированных пациентов в сочетании с ВГС по сравнению с существующими рекомендуемыми способами и.

Материалы и методы. Согласно учетным данным, у ВИЧ-инфицированных в Красноярском крае, более чем у 10% в тот или иной период вре-

