

Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций

В.В. Иванова, М.В. Иванова, А.С. Левина, А.А. Закина, О.В. Тихомирова,
Г.Ф. Железникова, О.А. Аксенов, Е.В. Комелева

Current principles in the treatment and diagnosis of perinatal herpesvirus infections

V.V. Ivanova, M.V. Ivanova, A.S. Levina, A.A. Zakina, O.V. Tikhomirova,
G.F. Zheleznikova, O.A. Aksenov, E.V. Komeleva

НИИ детских инфекций Росздрава, Санкт-Петербург

В результате проведенного исследования определены клинико-лабораторные особенности течения перинатальных герпесвирусных инфекций у детей раннего возраста. Обоснована необходимость и предложен способ комплексной диагностики, а также схема диспансерного наблюдения за детьми. Определена эффективность иммуномодулирующей терапии детей с перинатальными герпесвирусными инфекциями ликолидом и вифероном.

Ключевые слова: дети, перинатальная герпесвирусная инфекция, диагностика, иммуномодулирующая терапия, ликолипид, виферон.

The study has ascertained the clinical and laboratory features of the course of perinatal herpesvirus infections in infants. It provides evidence for the necessity of and proposes a procedure for complex diagnosis and a scheme for a follow-up of infants. The efficiency of immune-stimulating therapy with licopid and wiferon has been determined in infants with perinatal herpesvirus infections.

Key words: infants, perinatal herpesvirus infection, diagnosis, immune-stimulating therapy, licopid, wiferon.

Актуальность изучения перинатальных герпесвирусных инфекций обусловлена широкой циркуляцией вирусов герпеса в популяции и высокой частотой передачи их ребенку от матери [1–3]. Наряду с острым течением инфекции у ребенка может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием медленно текущего хронического инфекционного процесса. Исследованиями последних десятилетий установлено, что у детей раннего возраста нарушения иммунного реагирования в значительной мере обусловлены инфицированием вирусами семейства *Herpesviridae*. Перинатальные герпесвирусные инфекции, часто протекающие субклинически, приводят к формированию патологических изменений у детей в более старшем возрасте [4, 5].

Целью работы явилось определение клинико-лабораторных критериев для дифференцированной терапии детей раннего возраста с диагностированным перинатальным инфицированием вирусами герпеса.

Характеристика детей и методы исследования

Осуществлено вирусологическое исследование

ретроплацентарной крови от 96 плацент с морфологическими признаками инфекций, вызванных ДНК-содержащими вирусами, которые были обнаружены при стандартном патологоанатомическом исследовании последа (кафедра анатомии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии при участии ассистента кафедры канд. мед. наук Е.П. Федотовой) [6, 7].

Выявление герпесвирусной инфекции в ретроплацентарной крови, сыворотке крови ребенка и матери осуществляли в вирусологической лаборатории НИИ детских инфекций с помощью модифицированной реакции связывания комплемента [8]. Определяли антигены вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса и вируса Эпштейна—Барр, специфических иммунных комплексов с наличием антигенов, специфических антител различных подклассов (IgM, IgG₁₋₂, IgG₃, IgG₄) к данным вирусам.

В дальнейшем при подтверждении герпесвирусной природы плацентита мать с ребенком вызывали в поликлинику НИИ детских инфекций, где проводилось вирусологическое обследование матери и ребенка (в возрасте 1 мес).

Диагноз перинатальных герпесвирусных инфекций устанавливали при наличии в сыворотке крови ребенка иммуноглобулина М в титре >1:20;

© Коллектив авторов, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 1:10–18

Адрес для корреспонденции: 197022 Санкт-Петербург,

ул. Проф. Потапова, д. 9

специфических иммунных комплексов с антигеном $>0,06$ ОЕ; антигенов вируса $>0,01$ ОЕ; одного из иммуноглобулинов (IgG_3 , IgG_{1-2} , IgG_4) в титрах в 2—4-кратном увеличении по сравнению с титрами тех же подклассов иммуноглобулина G у матери, а также при обнаружении в крови ребенка одного из перечисленных подклассов иммуноглобулина G в титре $> 1:20$, а в крови матери другого из иммуноглобулинов IgG_3 , IgG_{1-2} , IgG_4 . Выявление в сыворотке крови детей специфических иммуноглобулинов M, G_3 , G_{1-2} в титре $> 1:20$, вирусного антигена и специфических иммунных комплексов с антигеном свидетельствовало об остроте инфекционного процесса (активная фаза), а определение только специфических иммуноглобулинов G_4 мы расценивали как латентную фазу инфекции или носительство материнских антител.

Комплексное клиничко-лабораторное обследование детей в возрасте 1, 3, 6, 9 и 12 мес проводилось в поликлиническом отделении института и включало осмотр инфекциониста и невропатолога, ультразвуковое исследование головного мозга, вирусологическое и иммунологическое исследования.

При иммунологическом исследовании определяли абсолютное и относительное количество лейкоцитов, лимфоцитов, субпопуляционный состав лимфоцитов, концентрацию иммуноглобулинов классов M, A, G. Фенотипирование лимфоцитов проводили в лимфотоксическом тесте с использованием моноклональных антител серии ИКО («Медбиоспектр» Москва): анти-CD3, анти-CD4, анти-CD8, анти-CD16, анти-CD20, анти-CD25, анти-CD71, анти-CD95. Концентрацию иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (1965) с использованием моносpezifических антисывороток предприятия по производству бактериальных препаратов Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии. Определение общего пула циркулирующих иммунных комплексов проводили методом осаждения полиэтиленгликолем [9]. Исследование пролиферативной активности Т-лимфоцитов осуществляли в иммунологической лаборатории (реакция бласттрансформации на фитогемагглютинине) [10]. Уровень α -, γ -интерферона определяли в лаборатории этиологических методов диагностики методом количественной гемадсорбции [11].

Проведена оценка эффективности использования у детей иммуномодулирующих препаратов: ликопида (регистрационный № ЛС-001438) и виферона (регистрационный № 000017/01).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000, Stat Soft Statistika v 6,0 с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Герпесвирусная природа плацентита была подтверждена при исследовании 70 (72,9%) из 96 плацент с морфологическими признаками ДНК-инфекции. Эпштейна—Барр вирусная и цитомегаловирусная инфекции были установлены в 10,4% каждая, вирусом простого герпеса были инфицированы 18,7% плацент, а сочетанные герпесвирусные инфекции выявлены в 33,4% последов.

При вирусологическом обследовании пар мать — ребенок в возрасте 1 мес (случаи плацентитов с подтвержденной герпесвирусной инфекцией, $n=70$) маркеры той или иной герпетической инфекции были выявлены у 60 (85,7%) детей. В дальнейший анализ вошли дети ($n=45$) с маркерами активной инфекции (рис. 1). Группу сравнения составили 12 здоровых детей того же возраста, в сыворотке крови которых не были обнаружены маркеры герпесвирусной инфекции.

Анализ антенатального развития детей с герпетической моноинфекцией показал, что более чем в половине случаев имело место осложненное течение внутриутробного периода (табл. 1). Так, в группе детей с инфекцией, обусловленной вирусом простого герпеса, преобладали гестозы и угрозы прерывания беременности у матери. Как следствие, 9 из 16 новорожденных родились недоношенными на сроках 33—36 нед гестации, у 6 — выявлялись признаки внутриутробной гипотрофии, у 7 — задержка внутриутробного развития по диспластическому типу. В группе детей с изолированной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией обращала на себя внимание высокая частота гестозов (у 6 из 9 матерей), следствием чего явилась также высокая частота недонашивания, гипотрофии и задержки внутриутробного развития. Однако степень выраженности указанных изменений была меньшей, чем при инфицировании вирусом простого герпеса. В группе детей

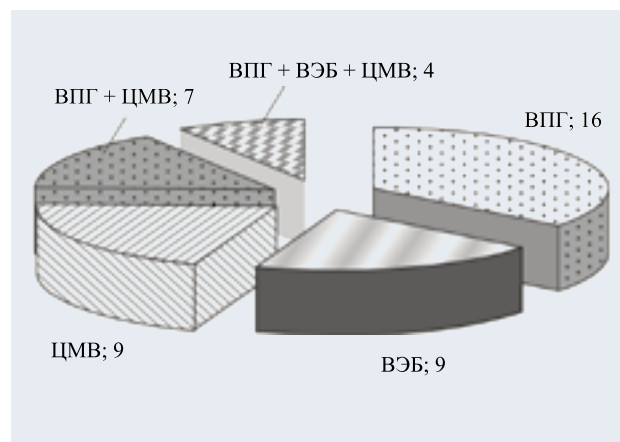


Рис. 1. Распределение детей с маркерами активной герпесвирусной инфекции в зависимости от этиологии.

Здесь и на рис. 2 и 3: ВПГ — вирус простого герпеса; ЦМВ — цитомегаловирус; ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр.

Таблица 1. Неблагоприятные факторы в антенатальном периоде у детей, инфицированных внутриутробно вирусами группы герпеса, и у детей группы сравнения

Нарушения антенатального развития детей	Здоровые (n=12)		ВПГ (n=16)		ВЭБ (n=9)		ЦМВ (n=9)		ВПГ+ЦМВ (n=7)		ВПГ+ЦМВ+ВЭБ (n=4)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Осложненное течение внутриутробного периода	2	16,7	11	68,7*	4	44,4*	3	33,3	6	85,7*	4	100*
Токсикозы беременных	2	16,7	10	62,5*	6	66,7*	3	33,3	6	85,7*	4	100*
Угрозы прерывания беременности	—	—	9	56,3*	3	33,3*	3	33,3*	5	71,4*	3	75*
Недоношенность	—	—	9	56,3*	4	44,4*	2	22,2	4	57,1*	3	75*
Гипотрофия плода	—	—	6	37,5*	5	55,5*	2	22,2	5	71,4*	3	75*
Задержка внутриутробного периода развития	—	—	7	43,7*	4	44,4*	4	44,4*	4	57,1*	3	75*

Примечание. * — достоверное отличие от здоровых детей ($p < 0,05$). Здесь и в табл. 2 и 6: ВПГ — вирус простого герпеса, ЦМВ — цитомегаловирус, ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр.

с цитомегаловирусной инфекцией только в $\frac{1}{3}$ случаев наблюдалось осложненное течение внутриутробного развития. Среди детей с сочетанной герпетической инфекцией осложненное течение внутриутробного периода отмечалось с наибольшей частотой: у 10 из 11 детей. Наиболее тяжело протекала беременность у 4 матерей, дети которых имели сочетание вирусов простого герпеса, цитомегаловируса и Эпштейна—Барр вируса. У всех наблюдались тяжелые токсикозы первой и второй половины беременности, у 3 из них — угрозы выкидышей, как правило, с ранних сроков беременности. Трое детей родились недоношенными, причем 2 из них в срок 33—34 нед гестации, 3 — с малой массой тела и с признаками задержки внутриутробного развития.

При изучении акушерского анамнеза обнаружено, что выкидыши и мертворождения у матерей в про-

шлом отмечались чаще в группе с инфекцией, обусловленной вирусом простого герпеса и сочетанной герпесвирусной инфекцией (43,7 и 54,5%¹ против 8,3% в группе сравнения). По возрасту, наличию хронических заболеваний до беременности матери изучаемых групп достоверно не различались.

Анализ соматического статуса детей с перинатальными герпесвирусными инфекциями в возрасте 1—2 мес (табл. 2) показал, что наиболее часто наблюдались гипотрофия, гиперемия и зернистость зева, а также лимфопролиферативный синдром. Наибольшая частота данных симптомов отмечена при сочетанных герпетических инфекциях. Из моноинфекций наиболее выраженный лимфопролиферативный и катаральный синдромы наблюдались при Эпштейна—Барр вирусной инфекции. У каждого 5-го ребен-

Таблица 2. Соматический статус детей, инфицированных внутриутробно вирусами группы герпеса, и детей группы сравнения в возрасте 1—2 мес

Показатель	Здоровые (n=12)		ВПГ (n=16)		ВЭБ (n=9)		ЦМВ (n=9)		ВПГ+ЦМВ (n=7)		ВПГ+ЦМВ+ВЭБ (n=4)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипотрофия	1	8,3	7	43,7*	5	55,5*	4	44,4*	5	71,4*	3	75*
Субфебрилитет	—	—	1	6,2	2	22,2*	3	33,3*	2	28,6	1	25
Гиперемия и зернистость зева	2	16,7	3	18,7	7	77,7*	5	55,5*	6	85,7*	4	100*
Лимфаденопатия	—	—	5	31,2*	5	55,5*	3	33,3*	6	85,7*	3	75*
Гепатомегалия	1	8,3	4	25	6	66,6*	3	33,3	7	100*	4	100*
Спленомегалия	—	—	2	12,5	3	33,3*	1	11,1	3	42,9*	2	50*
Аллергодерматит	5	41,7	9	50	4	44,4	3	33,3	3	42,9	1	25
Конъюнктивит	1	8,3	2	12,5	2	22,2	4	44,4*	3	42,9*	1	25

¹ Так как количество детей <100, здесь и далее % вычислен условно.

ка отмечался невыраженный субфебрилитет (37,0—37,2°C). Данный симптом был одинаково характерен для всех групп, за исключением детей с моноинфекцией вирусом простого герпеса (6%).

Неврологическая симптоматика во всех группах детей проявлялась синдромом двигательных нарушений, а также гидроцефальным синдромом. У 3 пациентов с герпетической моноинфекцией при рождении выявлялись признаки задержки развития мозга в виде сохранности эмбриональных ликворных пространств, вентрикулодилатации. Более тяжелые неврологические изменения выявлялись у детей с сочетанным инфицированием вирусами простого герпеса и цитомегалии. При нейросонографии на первом месяце жизни у 2 из них определялись ишемические изменения в перивентрикулярных зонах.

При лабораторном обследовании у 12 из 45 детей с перинатальными герпесвирусными инфекциями было отмечено повышение активности трансаминаз в 1,5—2 раза по сравнению с нормой, без достоверных различий между группами. У 7 детей отмечалась затяжная желтуха новорожденных (2 ребенка из группы с вирусом простого герпеса, 1 — с цитомегаловирусом и 4 — из группы сочетанной герпесвирусной инфекции).

Изучение иммунного статуса проводилось в те же сроки, что и клиническое обследование, и позволило выявить ряд изменений в состоянии иммунной системы детей (рис. 2). У всех пациентов отмечалось увеличение циркулирующего пула лимфоцитов с возрастанием абсолютного содержания всех основных субпопуляций лимфоцитов и снижением относительной доли CD8+ клеток. Наименее выраженные отклонения от «нормы» отмечались при моноинфекции вирусом простого герпеса. При нормальном относительном количестве CD4+, CD3+ и CD16+ клеток у этих детей отмечалось нарастание количества В-клеток (CD20+ и CD21+) и активация Т-клеточных реакций по содержанию CD25+, CD71+ и CD95+ клеток.

У детей с Эпштейна—Барр вирусной моноинфек-

цией отмечено угнетение Т-клеточного звена (снижение относительного количества CD3+, CD4+, CD8+ клеток) и некоторое увеличение числа В-клеток (CD21+ клеток). При этом количество активированных клеток (CD25+, CD71+, CD95+) оставалось на уровне «нормы», что свидетельствует об отсутствии активации Т-клеточных реакций в ответ на вирусную инфекцию.

При цитомегаловирусной инфекции, несмотря на снижение относительного числа Т-лимфоцитов (CD3+, CD8+), отмечалось значительное увеличение числа клеток с маркерами активации CD25, CD71, CD95, что указывает на интенсивность клеточных реакций. При сочетанной герпесвирусной инфекции наблюдалось значительное нарастание относительного количества клеток с маркерами активации CD71 и CD95 при низком уровне «позитивно» активированных лимфоцитов с рецептором для интерлейкина-2 (CD25).

Сниженный уровень α -интерферона и повышенный — γ -интерферона обнаруживали у детей при всех перинатальных герпесвирусных инфекциях.

Учитывая хронически персистирующий характер инфекций, вызываемых представителями семейства *Herpesviridae*, клинические проявления которых напрямую связаны с состоянием иммунной системы, в терапии детей мы использовали иммуноориентированные средства: полусинтетический аналог фрагмента пептидогликана бактериальной клеточной стенки — ликолипид и препарат рекомбинантного α_2 -интерферона — виферон.

Терапию ликолипидом получали 15 детей. Доза препарата составляла 1 мг 1 раз в день в течение 10 дней с 10-дневным перерывом и повторным приемом в последующие 10 дней. Комплексную терапию из 2 препаратов ликолипида и виферона получали также 15 детей. Ликолипид применялся по той же схеме, а виферон по 1 свече (150 000 ЕД) 2 раза в день в течение 10 дней и еще по 1 свече на ночь в течение последующих 10 дней. Группу контроля составили 15 детей, не получавших

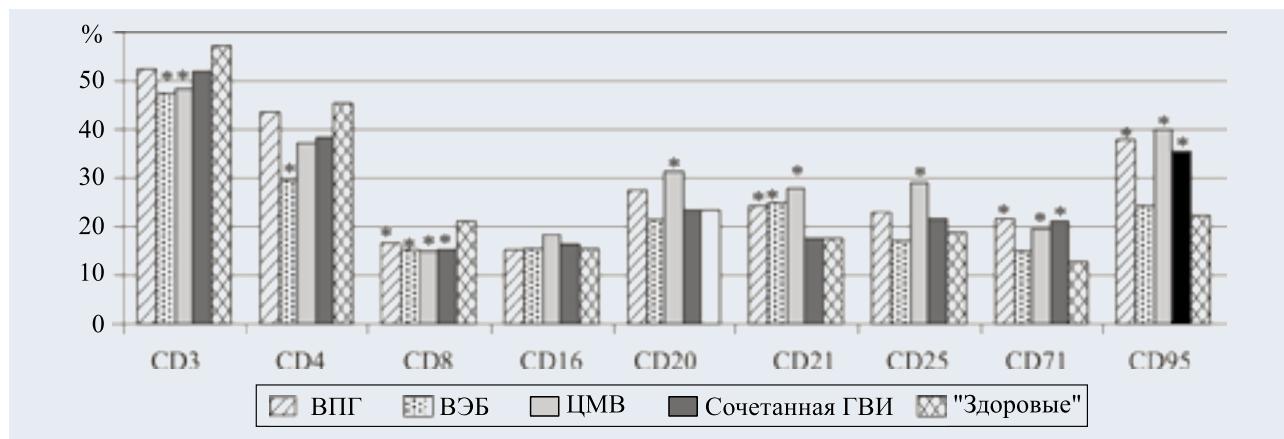


Рис. 2. Фенотипический состав лимфоцитов у детей с перинатальными герпесвирусными инфекциями (ГВИ) в возрасте 1—2 мес.

* — Достоверное отличие от группы сравнения.

Таблица 3. Динамика клинических симптомов у детей с перинатальными герпесвирусными инфекциями в зависимости от проведенной терапии

Клинический симптом	До лечения (возраст детей 1—2 мес)						После лечения (возраст детей 3—4 мес)					
	контроль (n=15)		группа ликолипид (n=15)		группа виферон+ликолипид (n=15)		контроль (n=15)		группа ликолипид (n=15)		группа виферон+ликолипид (n=15)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Субфебрилитет	2	13,3	3	20	4	26,7	2	13,3	2	13,3	1	6,7
Лимфаденопатия	7	46,7	8	53,3	7	46,7	5	33,3	4	26,7	3	20,0
Гепатомегалия	7	46,6	8	53,3	9	60,0	4	26,7	4	26,7	3	20,0*
Спленомегалия	3	20,0	4	26,7	4	26,7	2	13,7	2	13,7	0	0*
Конъюнктивит	3	20,0	4	26,7	4	26,7	1	6,7	0	0*	1	6,7

Примечание. * — достоверное различие до и после лечения ($p < 0,05$).

иммунокорректирующую терапию. Группы были сходны по возрасту, этиологии заболевания, клиническим и иммунологическим показателям. На рис. 3 представлено распределение детей в группах в зависимости от этиологии герпесвирусной инфекции.

При обследовании детей в возрасте 3—4 мес было установлено, что на фоне лечения снижалась частота выявления лимфопролиферативного синдрома и субфебрилитета (табл. 3). Среди детей, получивших терапию ликолипидом, в 2 раза снизилась частота лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, а среди детей, получивших сочетанную терапию ликолипидом и вифероном, после лечения ни у одного ребенка не была выявлена спленомегалия и в

3 раза реже встречалась гепатомегалия. Из 4 детей с субфебрилитетом, получивших сочетанную терапию, только у одного после терапии сохранялись периодические повышения температуры до субфебрильных цифр.

При наблюдении за детьми в течение первого года жизни была отмечена значительно меньшая заболеваемость ОРВИ среди пациентов, получивших иммуностимулирующую терапию, по сравнению с пациентами из группы контроля (табл. 4). Дети, получившие сочетанное лечение ликолипидом и вифероном, достоверно реже переносили обструктивный бронхит, чем больные из группы контроля.

Анализ иммунологических характеристик (табл. 5)

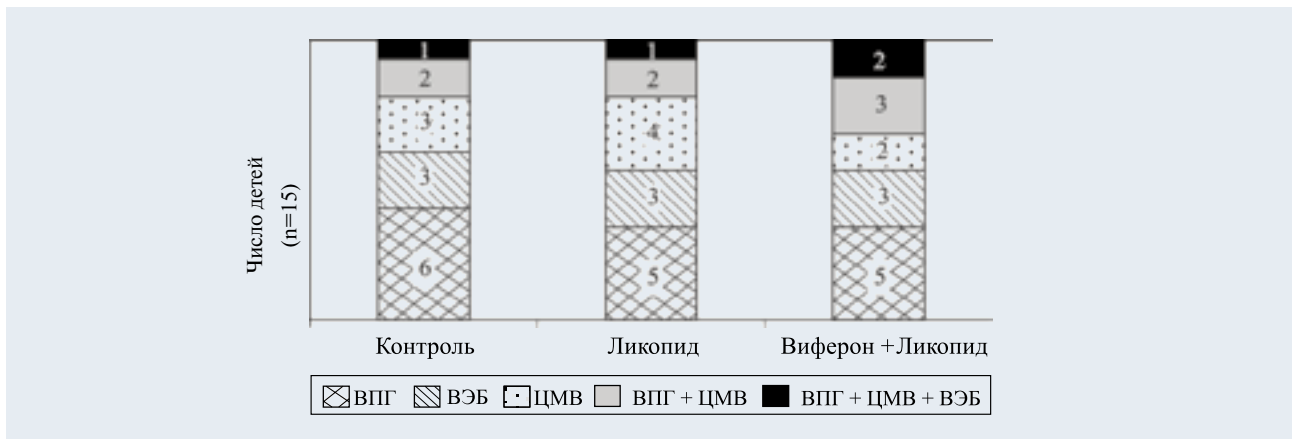


Рис. 3. Распределение детей, получивших иммунокорректирующую терапию, в зависимости от этиологии герпесвирусной инфекции.

Таблица 4. Заболеваемость ОРВИ в течение 1 года (кратность) среди детей с перинатальными герпесвирусными инфекциями в зависимости от терапии

	Здоровые (n=12)	Контроль (n=15)	Ликолипид (n=15)	Виферон+Ликолипид (n=15)
ОРВИ	1,5±0,2	3,8±0,4*	2,2±0,3**	2,3±0,3**
Обструктивные бронхиты	0,33±0,18	1,58±0,35*	1,08±0,28	0,67±0,22**

Примечание. * — достоверное отличие от группы здоровых детей ($p < 0,05$). ** — достоверное отличие от группы контроля ($p < 0,05$).

показал, что у детей, получивших иммуностимуляторы, абсолютное число лимфоцитов уменьшилось, тогда как в контроле оставалось на прежнем высоком уровне. Использование ликопида приводило к достоверной мобилизации В-лимфоцитов (CD21), относительное количество которых составило $34,4 \pm 1,6\%$ против $27,1 \pm 2,2\%$ в группе сравнения. Относительный лимфоцитоз сопровождался увеличением количества рецепторов активации CD25 и CD95 (CD25 — $24,9 \pm 3,3\%$ против $17,4 \pm 3,2\%$, CD95 — $36,8 \pm 3,5\%$ против $28,7 \pm 3,1\%$ в группе контроля). Активация гуморального звена подтверждалась достоверным нарастанием концентрации общего иммуноглобулина G до $7,29 \pm 0,33$ г/л против $4,87 \pm 0,35$ г/л в группе контроля.

У детей, получивших ликопид и виферон, достоверно увеличивалось количество CD4+ (до $42,2 \pm 1,8\%$ против $34,2 \pm 2,1\%$ в контроле). Повышалась концентрация CD8+: относительное количество $25,7 \pm 3,2\%$ (против $15,1 \pm 1,6\%$ в группе больных, не получивших иммуностимуляторы), абсолютное количество — 1797 ± 188 (против 879 ± 164). Выявлялась выраженная функциональная активация Т-лимфоцитов, оцениваемая реакцией бласттрансформации на фитогемагглютинине

($82,3 \pm 2,9\%$ против $58,9 \pm 3,0\%$). Повышалось содержание α -интерферона до $28,2 \pm 4,4$ МЕ/мл против $12,1 \pm 2,3$ МЕ/мл в группе сравнения ($p < 0,05$).

При сравнении влияния двух предложенных схем терапии на иммунный статус детей с перинатальными герпесвирусными инфекциями 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 мес показало, что в группе контроля маркеры активной вирусной инфекции сохранялись у $2/3$ пациентов (табл. 6). Среди детей, получивших иммуностимулирующую терапию, частота выявления маркеров активной инфекции меньше, чем в группе контроля. Однако существенная положительная динамика была отмечена только у детей, получивших сочетанное лечение ликопидом и вифероном.

Активный вирусный процесс через 3–4 мес после лечения в этой группе был выявлен лишь у 4 детей (около $1/4$). При вирусологическом обследо-

Таблица 5. Динамика иммунологических показателей у детей с перинатальными герпесвирусными инфекциями в зависимости от терапии

Показатель	норма (n=10)	До лечения (возраст детей 1–2 мес)			После лечения (возраст детей 3–4 мес)		
		контроль (n=15)	ликопид (n=15)	виферон+ликопид (n=15)	контроль (n=15)	ликопид (n=15)	виферон+ликопид (n=15)
Лимфоциты · 10 ⁶	$3,05 \pm 0,54$	$7,3 \pm 1,1$	$7,6 \pm 0,9$	$7,1 \pm 0,9$	$7,7 \pm 1,2$	$5,4 \pm 0,8^*$	$5,2 \pm 0,7^*$
CD3, %	$57,3 \pm 3$	$52 \pm 4,3$	$51 \pm 3,2$	$49 \pm 3,1$	$51,1 \pm 3,2$	$54,2 \pm 4,3$	$52,6 \pm 3,6$
CD4, %	$45,5 \pm 1,9$	$39,2 \pm 2,3$	$41,6 \pm 3,1$	$38,8 \pm 2,6$	$34,2 \pm 2,1$	$40,8 \pm 2,1^{**}$	$42,2 \pm 1,8^{**}$
CD8, %	$21,2 \pm 1,8$	$16,3 \pm 1,4$	$15,4 \pm 1,9$	$15,7 \pm 2,1$	$15,1 \pm 1,6$	$17,8 \pm 2,4$	$25,7 \pm 3,2^{***}$
CD16, %	$15,5 \pm 1,8$	$16,5 \pm 1,9$	$16,7 \pm 2,3$	$15,9 \pm 1,7$	$14,5 \pm 1,9$	$15,4 \pm 1,7$	$16,2 \pm 2,1$
CD20, %	$23,3 \pm 2,5$	$21,6 \pm 2,3$	$23,8 \pm 2,5$	$24,3 \pm 2,1$	$21,5 \pm 2,5$	$24,3 \pm 2,2$	$23,1 \pm 2,1$
CD21, %	$17,6 \pm 1,8$	$21,3 \pm 2,1$	$22,5 \pm 2,2$	$20,9 \pm 2,1$	$24,1 \pm 2,3$	$32,5 \pm 2,1^{***}$	$25,4 \pm 1,9^*$
CD25, %	$18,8 \pm 1,8$	$22,5 \pm 2,1$	$21,1 \pm 1,9$	$23,2 \pm 2,2$	$21,4 \pm 2,4$	$23,1 \pm 2,5$	$25,1 \pm 2,7$
CD71, %	$12,8 \pm 2,0$	$18,6 \pm 1,8$	$19,5 \pm 2,1$	$17,4 \pm 2,3$	$16,5 \pm 1,8$	$17,6 \pm 2,2$	$18,4 \pm 2,1$
CD95, %	$22,2 \pm 1,6$	$32,1 \pm 2,4$	$33,2 \pm 3,5$	$32,6 \pm 2,7$	$28,7 \pm 2,5$	$36,5 \pm 2,8^{**}$	$32,4 \pm 2,6$
ФГА-РБТЛ, %	75 ± 2	$63,3 \pm 2,4$	$66,7 \pm 3,2$	$68,7 \pm 2,9$	$58,9 \pm 3,0$	$73,5 \pm 3,1^{**}$	$82,3 \pm 2,9^{***}$
IgG, г/л	$3,6 \pm 0,3$	$3,23 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,7$	$4,4 \pm 0,5$	$4,87 \pm 0,5^*$	$7,29 \pm 0,4^{***}$	$5,54 \pm 0,6$
Интерферон- α , МЕ/мл	$32,0 \pm 2,3$	$11,2 \pm 1,6$	$12,5 \pm 2,1$	$10,5 \pm 2,3$	$12,1 \pm 2,3$	$15,1 \pm 2,7$	$28,2 \pm 4,4^{***}$
Интерферон- γ , МЕ/мл	$8,0 \pm 1,4$	$20,6 \pm 2,7$	$23,1 \pm 3,2$	$19,4 \pm 3,6$	$24,3 \pm 2,3$	$26,4 \pm 3,1$	$23,7 \pm 3,8$

Примечание. * — достоверная динамика по сравнению с первым исследованием ($p < 0,05$). ** — достоверное отличие от группы контроля ($p < 0,05$); ФГА-РБТЛ — реакция бласттрансформации на фитогемагглютинине.

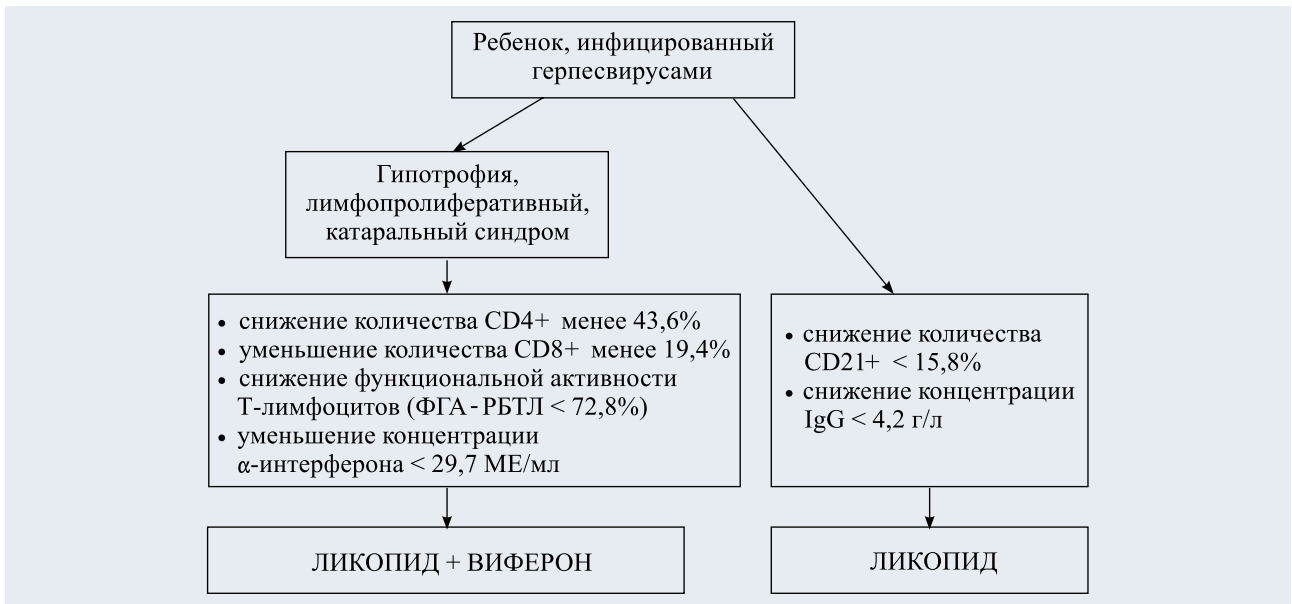


Схема. Алгоритм дифференциальной иммунокоррекции перинатальных герпесвирусных инфекций у детей раннего возраста.

Таблица 6. Динамика выявления маркеров активной вирусной инфекции у детей с перинатальными герпесвирусными инфекциями в зависимости от терапии

Группа	Возраст	Отсутствие маркеров активной инфекции	Количество детей				
			ВПГ	ВЭБ	ЦМВ	ВПГ+ЦМВ	ВПГ+ЦМВ+ВЭБ
Контроль	1 мес	0	6	3	3	2	1
	6 мес	5 (33%)	3	2	2	2	1
	12 мес	4 (26,6%)	3	3	3	2	0
Ликопид	1 мес	0	5	3	4	2	1
	6 мес	7 (46,7%)	1	2	3	2	0
	12 мес	8 (53,3%)	1	2	3	1	0
Виферон+ликопид	1 мес	0	5	3	2	3	2
	6 мес	11 (73,3%)	1	1	1	1	0
	12 мес	11 (73,3%)	1	1	2	0	0

вании через 8—9 мес отсутствие маркеров герпесвирусной инфекции у $\frac{3}{4}$ детей, получивших ликопид с вифероном, и у $\frac{1}{2}$ детей, получивших монотерапию ликопидом, подтвердило положительный эффект иммуностимулирующего лечения.

Полученные результаты позволили разработать дифференцированные подходы к иммунотерапии детей с перинатальными герпесвирусными инфекциями (см. схему). При вирусологическом подтверждении инфекции у детей с выраженными отклонениями в соматическом (гипотрофия, лимфопролиферативный, катаральный синдромы) и неврологическом статусе, а также при значительных изменениях в иммунограмме мы рекомендуем включение в комплексную терапию

сочетание ликопида и виферона. При невыраженных отклонениях в соматическом, неврологическом и иммунологическом статусе (сниженном количестве В-лимфоцитов CD20, CD21, уменьшении концентрации иммуноглобулина G) достаточно проведения монотерапии ликопидом.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное вирусологическое обследование ретроплацентарной крови, сыворотки крови ребенка и матери с учетом морфологических изменений в последе способствуют повышению точности и специфичности этиологической диагностики внутриутробных герпесвирусных инфекций у детей.

Определение специфических маркеров (выявление антигенов, специфических иммунных комплексов с антигенами вирусов, антител IgM, IgG₃, IgG₁₋₂) позволяет диагностировать активный инфекционный процесс.

2. Перинатальные герпесвирусные инфекции протекают у детей субклинически и чаще проявляются гипотрофией, гиперемией и зернистостью зева, субфебрилитетом и лимфопролиферативным синдромом, а также отклонениями в неврологическом статусе и изменениями при нейросонографии.
3. Реакция иммунной системы на внутриутробное герпесвирусное инфицирование сопровождается изменениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Отмечаются увеличение циркулирующего пула лимфоцитов с возрастанием абсолютного содержания всех основных субпопуляций лимфоци-

тов, снижение относительной доли Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), уровня α -интерферона и нарастание относительного количества клеток с маркерами активации CD71, CD95 и уровня γ -интерферона.

4. Наличие клинико-иммунологических изменений у детей раннего возраста с перинатальными герпесвирусными инфекциями обуславливает необходимость проведения диспансерного наблюдения в течение первого года жизни с использованием вирусологических, иммунологических и инструментальных методов исследования.
5. Дети с установленными внутриутробными герпесвирусными инфекциями нуждаются в иммуномодулирующей терапии, которую следует назначать дифференцировано в зависимости от клинических и иммунологических показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин В.А., Бикмухамедов Д.А. Вирус простого герпеса и онкологические заболевания. Инфекционные болезни 2004; 2: 2: 59—64.
2. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. Болезни герпесвирусной группы. Элиста: АПП Джангар 2005; 64.
3. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. Ст-Петербург 2006; 302.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. Учеб. пособие, 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ 2004; 1: 635: 2: 640.
5. Kimberlin D.W. Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood. Semin Pediat Infect Dis 2005; 16: 4: 271—281.
6. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство. Ст-Петербург: Элби 2002; 351.
7. Аксенов О.А., Родионова О.В., Закина А.А. и др. Характеристика поражения плаценты, обусловленного вирусами группы герпеса. Научно-практическая конференция «Современные научные и практические проблемы инфекционной патологии у детей»: Материалы. Ст-Петербург 2003; 13—14.
8. Аксенов О.А., Осипова З.А., Закина А.А., Тихомирова О.В. Способ диагностики внутриутробных вирусных инфекций у детей: патент на изобретение №20061096-53/15 (010496) от 27.03.2006.
9. Digeon M., Laver M., Riza J. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethyleneglycol. J Immunol Methods 1977; 16: 165—183.
10. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М — Витебск 1996; 282.
11. Finter N.B. Quantitative haemadsorption, a new assay technique. I. Assay of interferon. Virology 1964; 24: 589—597.
12. Григорьев С.Г., Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Ст-Петербург 2002; 268.

Поступила 27.09.07