

Інформаційний лист

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім.
І.І.Мечникова
НАМН України» (протокол Вченої ради № 13 від 27
листопада 2014 р.)

ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ, ЯКІ ЧАСТО ХВОРИЮТЬ

**Волянський А.Ю., Романова О.А., Конорева К.С.,
Ігумнова Н.І., Сидоренко Т.А., Юхименко В.І.,
Погоріла М.С.**

Для впровадження у лікувальних установах практичної охорони здоров'я (обласних, міських, районних) педіатричного профілю пропонуються основні підходи щодо вибору тактики лікування дітей, які часто і тривало хворіють, у залежності від віку і множинності виявлених типів вірусів герпесу, що персистують в організмі.

В останнє десятиріччя проблема персистуючої внутрішньоклітинної інфекції (ПВКІ) є однією з найактуальніших для педіатрії з огляду на широку розповсюдженість, тривале перебування інфекційного агента в організмі дитини, ймовірну патогенетичну участь у формуванні вторинних імунодефіцитних станів, доведений вплив збудників ПВКІ на процеси формування широкого спектру анте-та перинатальної патології. Серед ПВКІ герпесвірусна інфекція належить до числа найбільш соціально значимих захворювань, що обумовлено високою сприйнятливостю дітей до вірусів герпесу та щорічним зростанням як в Україні, так і за її межами, числа хворих на герпесвірусні інфекції, що випереджають природний приріст населення. Згідно з даними серологічного обстеження, близько 90 % всього населення планети інфіковано одним або декількома вірусами герпесу I-VI типів. В імунокомпрометованих пацієнтів герпесвірусна інфекція здатна призводити до таких загрозливих ускладнень, як тяжкий асептичний менінгіт, енцефаліт, міокардит, коліт, що потребують обов'язкової негайної госпіталізації. За даними ВООЗ, захворювання, викликані герпесвірусами, за своєю летальністю посідають друге місце після грипу.

Головними біологічними особливостями герпесвірусів є довготривале внутрішньоклітинне персистування в організмі інфікованої дитини, політропність до різних органів та тканин, здатність до реактивації.

Переважну більшість пацієнтів, хворих на хронічну герпесвірусну інфекцію (ГРВІ), складають діти, які часто і тривалий період хворіють (ДЧХ). До категорії ЧХД належать діти, які хворіють на гострі респіраторні інфекції 6 та більше разів на рік. Часта інфекційна захворюваність слугує одним з головних клінічних проявів різних форм імунодефіцитів.

Основну роль у формуванні групи ДЧХ відіграють спадкові та ендogenousні передумови захворювання – незрілість та неефективність імунних механізмів, що створює підґрунтя для хронічних, часто рецидивуючих хвороб ЛОР-органів, бронхо-легеневої системи та ін. Причиною цієї імунної дисфункції дуже часто є персистенція вірусів герпесу у клітинах імунної системи. Певні особливості імунітету, притаманні ДЧХ з ХГВІ у залежності від віку, а також навантаження лейкоцитів вірусами герпесу різних типів, має враховуватися з метою ефективного лікування загострення хронічної герпесвірусної інфекції. Найбільш глибокі зміни клітинного імунітету за ХГВІ спостерігаються у дітей молодшого вікового контингенту (3-5 років), з інфікованістю як 1-2 типами вірусів, так і більшою їх кількістю. По мірі зростання віку дітей зменшується об'єм змінених показників клітинного імунітету, відповідальних за противірусний захист. При цьому швидша і повніша їх нормалізація спостерігається у пацієнтів, інфікованих 1-2 типами вірусів герпесу. Незалежно від вірусного навантаження, у контингенту дітей з ХГВІ 3-5 років спостерігається недостатність абсолютної чисельності лімфоцитів, зокрема популяції загальної Т-клітин ($CD3^+$), $CD4^+$, В-лімфоцитів ($CD20^+$) та зниження експресії ($CD40$) та моноцитарних клітин поряд з багаторазовим зростанням числа еозинофільних гранулоцитів.

Характерними для хворих на ХГВІ з множинною персистенцією герпесвірусів (більше 2-х) різних типів всіх вікових категорій є чисельна недостатність клітин субпопуляції Т-цитотоксичних ($CD8^+$) та Т-активованих ($HLA-DR^+$) лімфоцитів, що відіграють основну роль у клітинному противірусному захисті, знижена проліферативна здатність лімфоцитів.

Дисфункція фагоцитозу (зниження поглинальної здатності фагоцитуючих нейтрофілів), дисамаглобулінемія, недостатність активності комплементу, цитокіновий дисбаланс (підвищений вміст прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП α , низький рівень ІНФа та ІНФ γ) у пацієнтів молодшого вікового контингенту (3-5 та 6-11 років), а також у групах з підвищеним вірусним навантаженням лейкоцитів є факторами, що визначають більшу частоту захворюваності дітей і потенціальний ризик ускладнень при загостренні ХГВІ.

Верифікацію діагнозу при загостренні ХГВІ проводять з обов'язковим визначенням внутрішньоклітинної персистенції вірусів герпесу I-VI типів методами РІФ та ПЛР, здійснюючи ретельний аналіз соматичного, імунологічного та алергологічного анамнезу. Рекомендовано проведення лабораторного обстеження (гемограми, визначення субпопуляції лімфоцитів, рівнів імуноглобулінів всіх класів, фагоцитарного індексу, РБТЛ з різними мітогенами тощо).

**Способи підвищення ефективності лікування ДЧХ
Загальні:**

Застосування протівірусних препаратів (ацикловір, валацикловір, фамцикловір). Механізм дії ацикловіру базується на його високій специфічності до вірусної тимідинкінази, яка фосфорилує ацикловір. ДНК-полімераза вірусу помилково включає фосфорильований ацикловір замість природного дезоксирибонуклеотиду у кінцеві ділянки нових вірусних ДНК, тим самим припиняючи процес реплікації вірусу на будь-якій стадії, і нові генерації вірусів не утворюються. В даний час це найбільш часто призначуваний протигерпетичний препарат. Крім цього, синтезовані і широко використовуються останнім часом нові протівірусні препарати цієї ж групи - валацикловір (Валтрекс) і фамцикловір (Фамвір). Згідно з проведеними дослідженнями, біодоступність антигерпетичних препаратів з групи ациклических нуклеозидів зростає наступним чином: ацикловір - 20%, валацикловір - 54%, фамцикловір - 77%.

° Призначення індукторів інтерферогенезу (циклоферон, аміксин, кагоцел). При введенні до

організму індукують продукцію ендогенних інтерферонів. Стимулюють клітинний та гуморальний імунітет, підвищуючи продукцію протизапальних цитокінів і титр сироваткових імуноглобулінів.

° Застосування препарату рекомбінантного ІНФа (інтерферон α -2в). Здійснює клітинні ефекти, у тому числі пригнічення реплікації вірусів всередині індукованих клітин. Забезпечує імуномодулюючий ефект, який позначається на зростанні специфічної цитотоксичної активності лімфоцитів по відношенню до клітин-мішеней і підвищенні фагоцитарної активності макрофагів.

Спеціальні:

Застосування засобів, що сприяють нормалізації функції імунної системи організму та формуванню повноцінної протівірусної імунної відповіді на віруси герпесу, що персистують у лейкоцитах, при загостренні ХГВІ з урахуванням стану імунітету дитини у залежності від віку та множинності персистенції герпесвірусів різних типів.

Вік дітей	1-2 герпесвіруси у лейкоцитах	3 та більше герпесвірусів у лейкоцитах
3-5 років	1. Препарати інозину пранобекса із розрахунку 50 мг/кг/добу – 10 днів. 2. Імунофлазид 1,5 мл сиропу двічі на день, з третього дня прийому – 3 мл двічі на день – 10 днів. 3. Препарати інтерферону α -2b – 150 тис МО (свічки ректальні).	1. Препарати ацикловіру, валацикловіру, фамцикловіру. 2. Препарати інозину пранобексу. 3. Індуктор інтерферогенезу (циклоферон, аміксин, кагоцел) за схемою. 4. Препарати інтерферону α -2b – 150 тис МО (свічки ректальні).
6-11 років	1. Препарати інозину пранобексу із розрахунку 50 мг/кг/добу – 10 днів. 2. Імунофлазид 2,5 мл сиропу двічі на день, з третього дня прийому – 5 мл двічі на день – 10 днів. 3. Препарати інтерферону α -2b – 500 тис МО (свічки ректальні) – 500 тис МО (свічки ректальні).	1. Препарати ацикловіру, валацикловіру, фамцикловіру. 2. Препарати інозину пранобексу. 3. Індуктор інтерферогенезу (циклоферон, аміксин, кагоцел) за схемою. 4. Препарати інтерферону α -2b – 500 тис МО (свічки ректальні).
12-14 років	1. Препарати інозину пранобексу із розрахунку 50 мг/кг/добу – 10 днів. 2. Імунофлазид 4,5 мл сиропу двічі на день, з третього дня прийому – 9 мл двічі на день – 10 днів. 3. Препарати інтерферону α -2b – 1 млн МО (свічки ректальні).	1. Препарати ацикловіру, валацикловіру, фамцикловіру. 2. Препарати інозину пранобексу. 3. Індуктор інтерферогенезу (циклоферон, аміксин, кагоцел) за схемою. 4. Препарати інтерферону α -2b – 1 млн МО (свічки ректальні).

Досвід застосування запропонованої тактики лікування свідчить про переважну нормалізацію змінених показників імунітету протягом 1 місяця після проведеної терапії,

запобігання приєднанню інτερкурентних інфекцій під час лікування, зниження загальної захворюваності протягом року у 2,5 рази, що доводить доцільність її широкого впровадження у практичну діяльність лікарів.