

Г. В. Вольнец, А. С. Потапов, Н. Л. Пахомовская

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2/62

Представлен анализ обследования 107 детей (средний возраст 10,6 ± 0,7 года) с хроническими болезнями печени.

Проводилось определение индуцированного синтеза интерферонов лейкоцитами крови, выявление хронических активных герпес-вирусных инфекций (вирусной инфекции Эпштейна—Барр, цитомегаловирусной инфекции, инфекции вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа, вирусом герпеса 6-го типа, вирусом герпеса варицелла зостер) методом ИФА и ПЦР у детей с хроническими болезнями печени.

Установлено, что в структуре хронических диффузных заболеваний печени хронический герпес-вирусный гепатит встречается в 17% случаев. Клинически характеризуется увеличением и уплотнением печени, лимфаденопатией, синдромом хронической интоксикации, повышением цитолитической активности и синдромом холестаза, что определяется по биохимическим показателям крови, выраженным дисбалансом системы интерферонов. Хронический герпес-вирусный гепатит сопровождается фиброзом различной степени выраженности в 78% случаев, а в 22% — циррозом печени.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать использование комбинации препаратов ацикловира с интерфероном и иммунокорректором ронколейкином в комплексном лечении хронического герпес-вирусного гепатита у детей.

Ключевые слова: хронический герпес-вирусный гепатит, дети, противовирусная терапия

G. V. Volynets, A. S. Potapov, N. L. Pakhomovskaya

CHRONIC HERPESVIRUS HEPATITIS IN CHILDREN: CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, AND SPECIFIC FEATURES OF TREATMENT

The results of examinations were analyzed in 107 children (mean age 10.6±0.7 years) with chronic liver diseases.

The authors determined the leukocyte induced synthesis of interferons (IFN) and detected chronic active herpesvirus infections (with Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV-1, HSV-2), human herpesvirus type 6 (HHV-6), and varicella zoster virus (VZV), by using enzyme immunoassay and polymerase chain reaction.

Chronic herpesvirus hepatitis in the pattern of chronic diffuse liver diseases was found in 17% of cases. It was clinically characterized by the enlarged and indurated liver, lymphadenopathy, chronic intoxication syndrome, enhanced cytolytic activity, and cholestasis syndrome as shown by biochemical blood parameters and a marked imbalance in the IFN system. Chronic herpesvirus hepatitis was accompanied by varying degrees of fibrosis in 78% of cases and by hepatic cirrhosis in 22%.

The studies conducted allow recommendation for the use of acyclovir in combination with wiferon and the immunomodulator roncoleukin in the combination therapy of chronic herpesvirus hepatitis in children.

Key words: chronic herpesvirus hepatitis, children, antiviral therapy

Герпес-вирусные инфекции, широко распространенные в живой природе, способны после первичного инфицирования, которое происходит чаще всего в детском возрасте, пожизненно персистировать в организме и при снижении его иммунореактивности выступать в качестве возбудителей оппортунистических инфекций, приводя к более тяжелому течению основных заболеваний — с необычными клиническими проявлениями [15, 29]. Герпес-вирусы могут присутствовать в организме человека как бессимптомно, так и вызывая болезненные проявления. Все они способны поражать различные органы и ткани в зависимости от нарушений функционирования иммунной защиты [10]. Висцеральная форма генерализованной герпес-вирусной инфекции характеризуется поражением какого-либо органа или системы, среди которых печень относится к наиболее часто вовлекаемым в патологический процесс [12]. Роль герпес-вирусов

в патологии печени интенсивно изучается в последнее десятилетие. Описаны поражения печени вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа (HSV1-2), герпеса зостер (VZV), герпес-вирусом 4-го типа, или вирусом Эпштейна—Барр (EBV), и цитомегаловирусом (CMV) [18, 19, 21, 24, 32].

Общепринятых схем лечения хронических герпес-вирусных инфекций в настоящее время не существует. Однако влияние герпес-вирусов на целостный организм, иммунную систему, связь его присутствия в организме с серьезными, нередко фатальными заболеваниями обуславливают необходимость длительного наблюдения за инфицированными людьми и проведения терапии [17, 23, 25—27].

В работах, посвященных изучению проблем лечения хронической EBV-инфекции, большое внимание уделяется применению интерферона-α (ИФН α), в ряде случаев в сочетании с индукторами интерферона [3—6, 8, 11]. Интерферон назначается для создания противовирусного состояния незараженных клеток, подавления размножения вируса, стимуляции естественных киллеров, фагоцитов. Ис-

Для корреспонденции: Вольнец Галина Васильевна, д-р мед. наук, гл. науч. сотр. гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НИЦЗД РАМН, e-mail: volynets_g@mail.ru.

пользуются такие препараты, как реаферон, виферон, лейкоинтерферон, человеческий лейкоцитарный интерферон [1, 7, 9, 28]. На фоне применения интерферонов повышается уровень фагоцитарной активности моноцитов, повышается количество лимфоцитов CD3⁺ и CD8⁺, что способствует формированию полноценного иммунного ответа и улучшает прогноз заболевания [13].

Для подавления размножения вируса в клетке используются аномальные нуклеотиды — валацикловир (валтрекс), ганцикловир (цимевен), фамцикловир (фамвир). Одним из наиболее часто применяемых средств при лечении хронических герпес-вирусных инфекций является валацикловир. Валацикловир — специфический ингибитор ДНК-полимеразы вирусов герпеса. Он блокирует синтез вирусной ДНК и репликацию вирусов. В организме человека валацикловир превращается в ацикловир и валин. В результате фосфорилирования из ацикловира образуется активный трифосфат ацикловира, который конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу. Первый этап фосфорилирования происходит под влиянием вирус-специфического фермента, который обнаруживают только в клетках, инфицированных вирусом. Необходимость вирус-специфического фермента для активации ацикловира в значительной степени объясняет его селективность. Валацикловир активен в отношении EBV, CMV, HSV1—2, вируса герпеса человека 6-го типа (HHV6). Применение ацикловира, так же как и других противовирусных препаратов (ритуксимаб), в некоторых случаях приводит к полной ремиссии лимфаденопатического процесса [18, 22, 30].

Достаточно давно описан феномен появления аллергической сыпи при использовании полусинтетических пенициллинов в лечении инфекционного мононуклеоза [16]. У детей, получавших ампициллин или амоксициллин при лечении инфекционного мононуклеоза, отмечался синдром сыпи (экзантемы и энантемы). При этом сыпь наблюдалась и при наличии в крови специфических антител класса М, и (значительно реже) при наличии в крови специфических антител класса G. Патогенетически это соответствует присутствию EBV в эпителиоцитах кожных покровов, иммуноглобулинов класса М (IgM) к антигенам EBV в крови, а ампициллин служит гаптеном для реакции антиген—антитело на поверхности эпителиоцитов, тем самым вызывая их повреждение и воспалительную реакцию, которая морфологически проявляется в виде сыпи на кожных покровах и слизистых оболочках. Антигистаминные препараты и гормоны не в состоянии разрушить этот комплекс на уровне эпителиоцитов, поэтому сыпь сохраняется достаточно длительное время [2].

Герпес-вирусы обладают прямым цитопатогенным действием на иммунокомпетентные клетки. Антигены вирусов индуцируют поликлональную активацию лимфоцитов и усиливают их апоптоз. Зараженные вирусами лимфоциты становятся мишенями для цитотоксических лимфоцитов. Снижаются эндогенная продукция интерлейкина-2 (ИЛ-2), функция NK-клеток [14]. Известно, что у

больных такими вирусными инфекциями, как хронический вирусный гепатит, герпес-вирусные инфекции, в большинстве случаев отмечается положительный клинический эффект, если на начальном этапе терапии проводимое лечение вызывает стимуляцию активности Th1-лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных киллеров и супрессию Th2-лимфоцитов [10]. Применение рекомбинантного ИЛ-2 приводит к ликвидации эндогенного дефицита ИЛ-2, лучшей выживаемости CD4⁺-лимфоцитов вследствие снижения апоптоза, увеличивает количество CD4⁺-клеток за счет улучшения их пролиферации и дифференцировки, нормализует баланс Th1/Th2, усиливает функцию NK-клеток [14], что может быть основанием для использования в схемах противовирусной терапии при хронических герпес-вирусных гепатитах иммунокорректора — рекомбинантного ИЛ-2 (ронколейкина).

Часто вирусные инфекции являются только пусковым механизмом в активации сложной цепи иммунопатологических реакций, при которых роль индуктора может быть почти незаметной [20, 31]. Однако как частота встречаемости, так и особенности клинических проявлений и подходы к терапии хронических герпес-вирусных гепатитов у детей изучены очень мало, в связи с чем актуально проведение соответствующих клинических исследований.

Материалы и методы

На базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой (зав. — проф. А. С. Потапов) НЦЗД РАМН (дир. — акад. РАМН проф. А. А. Баранов) наблюдали 107 детей в возрасте от 1,5 до 17,5 лет (средний возраст $10,6 \pm 0,7$ года) с хроническими диффузными заболеваниями печени.

С целью дифференциальной диагностики болезни печени всем детям осуществляли комплексное обследование, включавшее биохимические, иммунологические, вирусологические исследования, а также проводили УЗИ органов брюшной полости, компьютерную томографию, гепатобилисцинтиграфию, магнитно-резонансную томографию, ультразвуковую фиброэластометрию, пункционную биопсию и морфологическое исследование биоптатов печени.

Для обнаружения герпес-вирусных инфекций методом ИФА определяли наличие IgM- и IgG-антител к HSV 1—2, EBV, CMV, VZV. Присутствие вирус-специфических ДНК (HSV 1—2, EBV, CMV, HHV-6) устанавливали методом ПЦР в клетках крови и биоптатах печени, используя российские тест-системы.

Выявление какой-либо герпес-вирусной ДНК в материалах больных в количестве более 1000 копий/мл расценивалось нами как маркер активной вирусной инфекции.

Для HSV 1—2 и CMV серологическим маркером активной вирусной инфекции служило наличие IgM-антител, а количество IgG-антител, превышающее нормальные значения в 4 раза и более

Таблица 1

Частота встречаемости хронических активных герпес-вирусных моно- и микстинфекций при хроническом герпес-вирусном гепатите у детей ($n = 18$)

Герпес-вирусная инфекция	Количество случаев	
	абс.	%
<i>Моноинфекции</i>		
EBV	3	17
HSV1-2	1	6
HHV6	3	17
<i>Микстинфекции</i>		
EBV + HHV6	3	17
EBV + HSV1-2	1	6
HSV1-2 + HHV6	2	11
EBV + CMV	1	6
EBV + HSV1-2 + HHV6	1	6
HHV6 + VZV	1	6
EBV + CMV + HHV6	1	6
EBV + CMV + HSV1-2 + HHV6	1	6
<i>Всего</i>		
EBV	11	61
CMV	3	17
HSV1-2	6	33
HHV6	12	67
VZV	1	6

(т. е. титр антител свыше 1:3200), определялось нами как персистирующая инфекция.

Для EBV серологическими маркерами активной вирусной инфекции служило наличие IgM-VCA и/или IgG-EA-антител, а выявление IgG-EBNA-1-антител в количестве, превышающем нормальные значения в 4 раза и более, расценивалось нами как персистирующая инфекция.

Проводилось определение уровня интерферона в плазме крови и индуцированной продукции клетками крови ИФН α и ИФН γ [17]. Нормальными считали показатели, полученные при исследовании крови условно здоровых лиц (контрольная группа; $n = 80$). Для сывороточного интерферона значения нормы составили $1,25 \pm 0,25$ ед/мл с учетом всех интерферон-положительных и интерферон-отрицательных сывороток, для подгруппы интерферон-положительных сывороток — $4,0 \pm 2,2$ ед/мл (от 0 до 4—6 ед/мл, при этом нулевые значения выявлены у 75%). Показатели индуцированного синтеза ИФН α в группе условно здоровых составили $323,0 \pm 7,6$ ед/мл, ИФН γ — $32,3 \pm 0,8$ ед/мл.

Выраженность цитолитической активности оценивали по максимальному повышению активности трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) сыворотки крови в дебюте заболевания.

Выраженность синдрома холестаза определялась по показателям γ -глутаминтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови в дебюте заболевания.

Выраженность иммунопатологического процесса устанавливали по уровням общего белка, γ -гло-

булинов IgG сыворотки крови в дебюте заболевания.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием статистических методов с помощью пакета прикладных программ "БИОСТАТИСТИКА", а также статистической программы для Windows (StatSoft Inc.). Анализ полученных данных включал расчет: при анализе количественных исследований — среднего арифметического вариационного ряда (M) и ошибки среднего арифметического (m). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивали по t -критерию Стьюдента. Статистически достоверными считались различия в сравниваемых группах при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Комплекс проведенных исследований позволил установить у 36 пациентов аутоиммунные заболевания печени: хронический вирусный гепатит С и/или В диагностирован у 31 ребенка, у 17 детей обнаружены болезни накопления (болезнь Вильсона, гликогеновая болезнь).

Обследовали 23 пациента с хроническими диффузными заболеваниями печени неустановленной этиологии (криптогенный гепатит). Проведенные обследования позволили диагностировать у 1 ребенка атрезию желчных путей, у 1 — синдром Алажиля, у 1 — гликогеновую болезнь III типа, у 1 — β -талассемию; у 1 ребенка патологии печени выявлено не было. У 18 больных (6 девочек и 12 мальчиков) в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст $9,0 \pm 1,5$ года) с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет (средняя продолжительность болезни $3,9 \pm 0,9$ года) выявлены хронические активные герпес-вирусные инфекции с определением ДНК герпес-вирусов в биоптате печени и/или клетках крови.

Отсутствие у этих больных аутоиммунных заболеваний печени, вирусных гепатитов С и/или В, болезней накопления и других диффузных заболеваний печени, а также обнаружение хронических активных герпес-вирусных инфекций и морфологических признаков хронического гепатита позво-

Таблица 2

Частота встречаемости клинической симптоматики при хроническом герпес-вирусном гепатите у детей

Проявление хронического герпес-вирусного гепатита	%
Лимфоаденопатия	83
Увеличение печени	78
Уплотнение или плотность печени	78
Синдром хронической неспецифической интоксикации	50
Эпизодически появляющаяся желтушность кожи	33
Пальпируемая селезенка	28
Зуд кожи	22
Немотивированные подъемы температуры	17
Кровоточивость	17

Таблица 3

Выраженность цитолитической активности, синдрома холестаза и иммунопатологического процесса у детей с хроническим герпес-вирусным гепатитом в зависимости от присутствия хронических активных герпес-вирусных инфекций

Вид инфекции	n	АЛТ (< 40), ЕД/мл	АСТ (< 42), ЕД/мл	ГГТП (3—35), ЕД/л	ЩФ (60—400), ЕД/л	Общий холестерин (3,1—5,2), моль/л	Общий белок (60—80), г/л	γ-глобулины, %	IgG (5,04—14,65), г/л
Герпес-вирус	18	163,9 ± 41,6	164,8 ± 45,0	194,7 ± 62,2	430,9 ± 106,2	5,9 ± 0,7	77,7 ± 2,1	21,5 ± 2,2	13,8 ± 2,1
EBV	11	192,8 ± 20,4*	223,3 ± 28,8**	146,2 ± 20,0*	518,4 ± 26,4***	5,6 ± 0,7	79,2 ± 0,8	17,2 ± 3,5	15,4 ± 1,7
	7	131,3 ± 10,0	96,1 ± 13,9	228,4 ± 26,4	286,5 ± 30,9	5,9 ± 0,4	77,3 ± 2,8	25,8 ± 2,4	13,9 ± 1,6
CMV	3	166,0 ± 23,6	156,0 ± 23,9	272,7 ± 75,0*	908,0 ± 74,0***	6,8 ± 1,5	78,0 ± 2,0	30,6 ± 2,9*	22,8 ± 5,8*
	15	165,3 ± 18,5	168,9 ± 20,4	166,1 ± 16,2	368,3 ± 33,0	5,5 ± 0,4	79,9 ± 2,0	19,6 ± 1,9	13,7 ± 1,4
HSV1—2	6	230,0 ± 18,6***	223,0 ± 19,5	254,7 ± 28,8***	349,4 ± 35,3*	6,9 ± 0,7*	81,9 ± 3,0*	19,1 ± 2,6	16,3 ± 1,8*
	12	137,4 ± 12,0	179,5 ± 20,4	96,3 ± 16,3	460,3 ± 31,7	5,1 ± 0,4	73,6 ± 1,8	21,1 ± 5,2	11,3 ± 1,0
HHV6	12	168,7 ± 25,4	197,2 ± 26,4	197,8 ± 22,2	369,0 ± 41,0	5,8 ± 0,8	75,6 ± 0,9	20,3 ± 1,0	13,6 ± 1,2
	6	161,4 ± 16,3	128,8 ± 17,0	170,4 ± 37,6	507,0 ± 24,3*	5,6 ± 0,4	73,4 ± 3,7	27,6 ± 2,0**	15,3 ± 2,2

Примечание. В числителе дроби приводятся значения при наличии данной инфекции у пациентов, в знаменателе — при отсутствии таковой; в скобках указана норма; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями у детей, не имеющих данной инфекции.

лили диагностировать у них хронический герпес-вирусный гепатит.

Данный вид хронического диффузного заболевания печени при сплошном обследовании отмечен в 18 (17%) из 107 наблюдений.

При хроническом герпес-вирусном гепатите активные герпес-вирусные моноинфекции обнаружены у 7 (39%) детей: в 3 случаях установлена EBV-инфекция, в 3 случаях — инфекция HHV6 и в 1 случае — инфекция HSV1—2. У 12 пациентов выявлены герпес-вирусные микстинфекции, в структуре которых преобладала комбинация вирусов EBV + HHV6, несколько реже встречалась комбинация вирусов HSV1—2 + HHV6 (табл. 1).

В биоптатах печени и/или клетках крови у 10 детей определены ДНК EBV и у 12 — ДНК HHV6. При этом у 10 пациентов зарегистрирована ДНК обоих вирусов. ДНК CMV и HSV1—2 ни в одном случае не отмечено ни в биоптатах печени, ни в клетках крови. Однако положительные показатели серологической активности этих вирусов (положительные результаты исследований на наличие специфических иммуноглобулинов класса IgM), значения иммуноглобулинов класса IgG, более чем в 16 раз превышающие допустимые цифры, и обнаружение ДНК этих герпес-вирусов в слюне и моче позволили считать активными хроническую CMV-инфекцию у 3 больных, хроническую HSV1—2-инфекцию у 6 детей.

Клинические проявления хронического герпес-вирусного гепатита характеризовались лимфоаденопатией (табл. 2) — зафиксирована в 83% случаев, увеличением и уплотнением печени — 78%; у 50% детей отмечался синдром хронической интоксикации, характеризующийся слабостью, недомоганием, быстрой утомляемостью, а у 17% пациентов наблюдались немотивированные подъемы температуры — от субфебрильных до фебрильных цифр. У 33% детей эпизодически регистрировали желтушность кожи и видимых слизистых оболочек, а у 22% — зуд кожи. В 28% случаев пальпировалась селезенка.

Цитолитическая активность у детей с хроническим герпес-вирусным гепатитом в среднем составляла 4—5 норм, однако в некоторых случаях она повышалась до 10—15 норм (табл. 3). Наиболее высокой цитолитическая активность была у детей с активной HSV1—2- и EBV-инфекцией. Показатели, характеризующие холестаз, были более высокими у детей с инфекциями HSV1—2 и CMV. Значения, отражающие нарушения иммунопатологических процессов, были более высокими у детей с HSV1—2- и CMV-инфекцией.

Данные инструментальных методов обследования и морфологического исследования биоптатов печени показали наличие хронического гепатита у 14 (78%) детей с индексом гистологической активности по Knodell $2,4 \pm 0,8$ балла и индексом склероза по Desmet $1,6 \pm 0,4$ балла, а у 4 (22%) детей выявлен цирроз печени.

При исследовании показателей системы интерферонов установлено, что у детей с хроническим

Таблица 4

Снижение вирусологической активности на фоне проведения противовирусной терапии при хроническом герпес-вирусном гепатите у детей

Изменение вирусологической активности	Количество детей с данным изменением	Процент положительных результатов лечения
Исчезновение IgG-EA-EBV	7	100
Снижение количества IgG-NA-EBV	12	50
Исчезновение DNA-EBV	10	70
Исчезновение IgM-CMV	3	100
Снижение количества IgG-CMV	3	67
Исчезновение IgM-HSV1—2	2	100
Снижение количества IgG-HSV1—2	7	0
Исчезновение DNA-HHV6	10	90

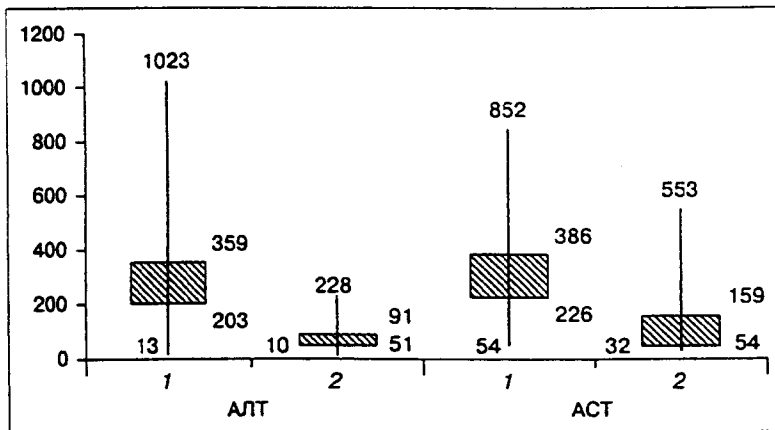


Рис. 1. Изменения показателей цитолитической активности на фоне противовирусной терапии при хроническом герпес-вирусном гепатите у детей. Здесь и на рис. 2 и 3: 1 — до лечения; 2 — после лечения.

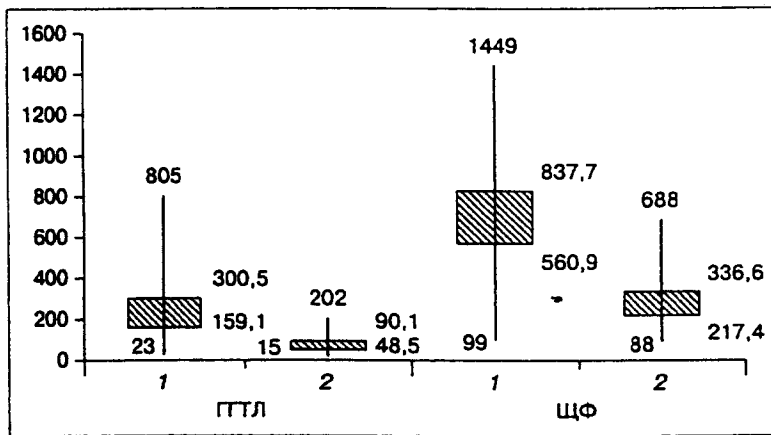


Рис. 2. Изменения показателей холестаза на фоне противовирусной терапии при хроническом герпес-вирусном гепатите у детей.

герпес-вирусным гепатитом уровень сывороточного интерферона значительно превышал таковой в контрольной группе и составлял $23,4 \pm 5,9$ ед/мл. Уровень индуцированного синтеза ИФН α был равен $227,7 \pm 26,4$ ед/мл, что значительно ниже ($p < 0,001$), чем в контрольной группе. При этом у половины пациентов показатели индуцированного

синтеза ИФН α были снижены до $148,6 \pm 12,4$ ед/мл. Уровень индуцированного синтеза ИФН γ был существенно меньше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе, и составил $11,5 \pm 2,0$ ед/мл. При этом у 16 (89%) пациентов снижение его было еще более значительным и достигало $9,8 \pm 0,9$ ед/мл. В 50% случаев наблюдалось одновременное уменьшение количества ИФН α , и ИФН γ .

Результаты полученных исследований показывают, что при хроническом герпес-вирусном гепатите отмечается значительно выраженный дисбаланс системы интерферонов, характеризующийся повышением содержания сывороточного интерферона и существенным снижением индуцированного синтеза ИФН α и ИФН γ , что свидетельствует о значительном угнетении клеточного звена иммунитета.

Терапия хронического герпес-вирусного гепатита у детей была направлена на эрадикацию этиологических факторов заболевания и коррекцию иммунологических нарушений, возникших в организме ребенка при их воздействии.

Всем пациентам проводилась базовая терапия хронического гепатита, которая включала гепатотропные препараты (урсо-зеооксихолевую кислоту, адеметионин, эссенциале). Осуществляли коррекцию сопутствующих заболеваний органов пищеварения (хронического гастрита, дуоденита, дисфункции билиарного тракта, нарушений моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки), включающую антациды и обволакивающие препараты (маалокс, фосфалюгель), коррекцию прокинетики (домперидон) и/или миотропными спазмолитиками (мебеверин), желчегонную терапию. При H. pylori-ассоциированном гастрите по показаниям назначали антихеликобактериальную терапию.

Учитывая герпес-вирусную этиологию хронического вирусного гепатита, детям проводили специ-

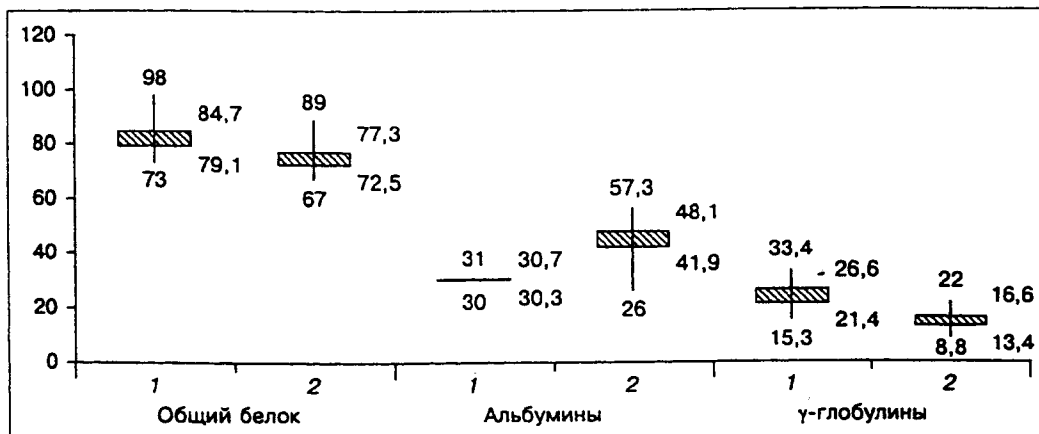


Рис. 3. Изменения уровня общего белка (в г/л), альбуминов (в г/л) и γ-глобулинов (в %) на фоне противовирусной терапии при хроническом герпес-вирусном гепатите у детей.

фическую противогерпесвирусную терапию, которая включала препараты ацикловира (ацикловир, зовиракс или валтрекс) из расчета 50 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 3 нед. Коррекцию дисбаланса системы интерферонов осуществляли вифероном в возрастной дозировке в течение 3 нед в комбинации с рекомбинантным ИЛ-2 (ронколейкин) в дозе 0,02 мг/кг (но не более 1,0 мг) 2 раза в неделю подкожно.

У всех детей, получавших противогерпесвирусную терапию, отмечалось снижение серологической активности, характеризующееся исчезновением специфических иммуноглобулинов класса IgM и во многих случаях снижением количества специфических иммуноглобулинов класса IgG (табл. 4). У большинства детей зарегистрировано исчезновение герпес-вирусной ДНК.

На фоне проводимой терапии установлено снижение цитолитической активности (рис. 1), показателей синдрома холестаза (рис. 2) и других биохимических показателей активности патологического процесса (рис. 3).

Таким образом, в структуре хронических диффузных заболеваний печени хронический герпес-вирусный гепатит встречается в 17% случаев. Клинически характеризуется увеличением и уплотнением печени, лимфоаденопатией, синдромом хронической интоксикации, повышением цитолитической активности и синдромом холестаза по биохимическим показателям крови, выраженным дисбалансом системы интерферонов. Хронический герпес-вирусный гепатит сопровождается фиброзом различной степени выраженности в 78% случаев, а в 22% — циррозом печени.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать использование комбинации препаратов ацикловира с вифероном и иммунокорректором ронколейкином в комплексном лечении хронического герпес-вирусного гепатита у детей.

ЛИТЕРАТУРА

- Букина А. А. Клинико-этиологические аспекты и новые подходы к терапии инфекционного мононуклеоза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000.
- Васюнин А. В., Краснова Е. И., Никифорова Н. А. и др. // Тезисы докл. 3-го конгресса педиатров-инфекционистов России "Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет". — М., 2004. — С. 43.
- Дидковский Н. А., Малашенкова И. К., Тазулахова Э. Б. // Аллергология. — 1998. — № 4. — С. 26—32.
- Долгина Е. Н., Беляев Д. Л., Бабаянц А. А. // Тезисы докл. III конгресса педиатров-инфекционистов России "Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет". — М., 2004. — С. 69.
- Долгина Е. Н., Беляев Д. Л. // Тезисы докл. IV конгресса педиатров-инфекционистов России "Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет". — М., 2005. — С. 64—65.
- Иванова В. В., Беляев Д. Л., Левина А. С., Железникова Г. Ф. // Тезисы докл. III конгресса педиатров-инфекционистов России "Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет". — М., 2004. — С. 83—84.
- Краснов В. В., Шиленок А. И., Кузенкова Л. А. // Тезисы докладов III конгресса педиатров-инфекционистов России "Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет". — М., 2004. — С. 124—125.
- Кузнецов В. П., Беляев Д. Л. Советы практическому врачу по иммунокоррекции лейкоинфероном и интерфероном. — М., 2002.
- Левина А. С. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулирующих препаратов при инфекционном мононуклеозе у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006.
- Мезенцева М. В. Закономерности функционирования и направленная коррекция цитокиновой регуляторной сети: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 2006.
- Молочный В. П., Протасеня И. И., Пиотрович И. П. и др. // Тезисы докл. VI конгресса педиатров-инфекционистов России "Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет". — М., 2005. — С. 128.
- Овчинникова Л. К., Овчинников Е. А. // Рос. аптеки. — 2008. — № 20. — С. 34—38.
- Помогаева А. П., Потарская Е. В., Уразова О. И. // Тезисы докл. III конгресса педиатров-инфекционистов России "Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет". — М., 2004. — С. 195.
- Попович А. М. // Материалы VII Всероссийского форума с международным участием "Дни иммунологии в Санкт-Петербурге" им. акад. В. И. Иоффе. — СПб., 2003.
- Ройzman Б., Баттерсон У. // Вирусология: Пер. с англ.; Под ред. Б. Филдса, Д. М. Найпа. — М., 1989. — Т. 3. — С. 186—227.
- Руденская И. М. // Вопр. охраны мат. и дет. — 1981. — Т. 26, № 2. — С. 71—72.
- Соловьев В. Д., Бектимиров Т. А. Интерфероны в теории и практике медицины. — М., 1981. — С. 178—201.
- Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М., 1998.
- Bissig K. D., Zimmermann A., Bernasch D. et al. // J. Gastroenterol. 2003. — Vol. 38. — P. 1005—1008.
- Camarero C., Eiras P., Asensio A. et al. // Acta Paediatr. — 2000. — Vol. 89, N 3. — P. 285—290.
- Chiba T., Goto S., Yokosuka O. et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 16, N 2. — P. 225—228.
- Heath J. A., Broxson E. H. Jr., Dole M. G. et al. // J. Pediatr. Hematol. Oncol. — 2002. — Vol. 24, N 2. — P. 160—163.
- Hoffmann T., Russell C., Vindelov L. // APMIS. — 2002. — Vol. 110, N 2. — P. 148—157.
- Kikuchi K., Miyakawa H., Abe K. et al. // Dig. Dis. Sci. — 2000. — Vol. 45. — P. 160—165.
- Kragsbjerg P. // Scand. J. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 29, N 5. — P. 517—518.
- Malashenkova I. K., Didkovsky N. A., Govorun V. M. et al. // Int. J. on Immunorehabil. — 2000. — Vol. 2, N 1. — P. 102—111.
- Okano M. // Acta Paediatr. — 1998. — Vol. 87, N 1. — P. 11—18.
- Sakai Y., Ohga S., Tonegawa Y. // Leukemia Res. — 1997. — Vol. 21, N 10. — P. 941—950.
- Smith T. F. // Clinical and Pathogenic Microbiology / Ed. B. J. Howard. — 2-nd Ed. — St. Louis, 1994. — P. 785—800.
- Van Esser J. W., Niesters H. G., van der Holt B. et al. // Blood. — 2002. — Vol. 99, N 12. — P. 4364—4369.
- Vento S., Guella L., Mirandola F. et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 608—609.
- Waleed K. Al-Hamoudi // Wld J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, N 8. — P. 1004—1006.

Поступила 01.03.11

Сведения об авторах:

Потапов Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой, НЦЗД РАМН, e-mail: arotar@mail.ru; **Пахомовская Надежда Леонидовна**, канд. мед. наук, науч. сотр. гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД РАМН, e-mail: chexonte76@mail.ru