

*На правах рукописи*

ОКОЛЫШЕВА  
Надежда Владиславовна

**КЛИНИКО-ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕР-  
ПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМО-  
ДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА  
С ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

14.01.09 – инфекционные болезни

03.02.02 - вирусология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук  
Кандидат биологических наук

**КИСТЕНЕВА Лидия Борисовна**  
**ВЫЖЛОВА Евгения Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

**ШАМШЕВА Ольга Васильевна** -доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**ЮМИНОВА Надежда Васильевна**- доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_\_\_ час. на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д.3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д.3а и на сайте института: [www.crie.ru](http://www.crie.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Горелов Александр Васильевич

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Острые респираторные инфекции (ОРИ) у детей являются самыми распространенными в структуре инфекционной заболеваемости (Сергиенко Е.Н. с соавт., 2009; Симованьян Э.Н., 2013). В настоящее время насчитывается более 200 различных вирусов-возбудителей ОРИ: вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы и другие. Все ОРИ разной этиологии имеют схожую симптоматику, для постановки дифференциального диагноза требуется проведение дополнительных лабораторных исследований с использованием различных тест-систем, однако эффективность верификации возбудителя ОРИ остается невысокой: не превышает 30% от всех условно установленных диагнозов ОРИ вирусной этиологии.

По данным официальной статистики за последние 10 лет заболеваемость детей грудного и раннего возраста инфекционно-воспалительными заболеваниями, в том числе, ОРИ, возросла в среднем в 1,4 раза. При этом отмечено не только увеличение общей заболеваемости детей ОРИ, но и рост доли тяжелых и осложненных форм с присоединением вторичных инфекций (Романцов М.Г., 2012; Самсыгина Г.А., 2014).

Высокая заболеваемость детей острыми респираторными инфекциями обуславливает постоянный поиск причин, влияющих на рост данной патологии. В последнее время рядом авторов отмечена взаимосвязь течения острой респираторной инфекции и персистирующих инфекций.

К персистирующим инфекциям относятся инфекции, вызванные различными по природе инфекционными агентами (бактерии, грибы, вирусы), имеющие ряд общих свойств: в частности, преимущественно внутриклеточный механизм размножения с использованием клеточных ресурсов организма-хозяина, способность длительно воздействовать на иммунокомпетентные клетки, вызывая угнетение иммунной системы.

Среди персистирующих инфекций у человека, ведущую роль, как по распространенности, так и по разнообразию вызываемых патологических процессов, играют герпесвирусные инфекции (ГВИ). В настоящий момент по данным ВОЗ от 70 до 90% мирового населения инфицировано одним или несколькими вирусами семейства герпес, и у 50% из них в виду отсутствия стойкого протективного иммунитета ежегодно наблюдаются рецидивы заболевания. Показана ведущая роль герпесвирусных инфекций в структуре младенческой заболеваемости, инвалидизации и смертности (Лындин А.А., 2010, 2012).

Истинный уровень инфицированности детей грудного и раннего возраста вирусами семейства герпес остается неизвестен. Наличие методов диагностики герпетических инфекций позволяет расшифровать спектр возбудителей и возможно уточнить некоторые особенности эпидемического процесса ГВИ. Однако обнаружение маркеров возбудителей герпетической инфекции в организме ребенка не всегда свидетельствует о наличии связанного с данным возбудителем инфекционного процесса, поскольку инфекция мо-

жет находиться в латентном состоянии. В связи с этим представляется важным не только проведение диагностики герпетических инфекций у детей, но и определение формы инфекции (активная, реактивация, латенция) а также оценка возможного вклада герпесвирусов в формирование соматической патологии (Мельник О.В., 2011, Левина А.С. с соавт., 2014; Мазанкова Л.Н., 2016) и развитие осложнений ОРИ у инфицированных пациентов.

Несмотря на наличие клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией, разработка схем терапии ОРИ у детей грудного и раннего возраста, учитывающих возраст, наличие персистирующей герпесвирусной инфекции и клинические особенности заболевания, является крайне актуальной задачей.

Возможности специфической этиотропной терапии ОРИ ограничены и представлены только препаратами против вируса гриппа. Ингибиторы нейраминидазы, принятые при появлении первых симптомов заболевания достаточно эффективны, но применение данных препаратов у детей грудного и раннего возраста ограничено: Осельтамивир (код АТХ: J05AH02) - с возраста 1 года по 4 мг/кг/сут, 5 дней; Занамивир (код АТХ: J05AH01) детям с 5 лет по 2 ингаляции (всего 10 мг) 2 раза в день, 5 дней. На другие вирусы, не содержащие нейраминидазы, данные препараты не действуют.

Доказательная база эффективности других лекарственных препаратов, в том числе иммуномодуляторов, у детей грудного и раннего возраста остается крайне ограниченной (Нестерова И.В. с соавт., 2014).

Препаратом выбора для лечения острой респираторной инфекции у детей грудного и раннего возраста, по нашему мнению, является ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные, 150000 МЕ, 500000 МЕ, 1000000 МЕ и 3000000 МЕ (интерферон альфа-2b). Препарат ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные, разрешен к применению у взрослых, включая беременных и новорожденных детей, в том числе недоношенных. Используемая для проведения системной терапии лекарственная форма суппозитории ректальные, обеспечивает простой, безопасный и безболезненный способ введения, что особенно актуально для педиатрии и неонатологии, а также при амбулаторном лечении и самостоятельном приеме препарата больными (Захарова И.Н., 2011, Осидак Л.В., 2012, Зайцева О.В., 2015).

#### **Степень разработанности темы исследования**

В последние годы многими исследователями проводится работа по выработке алгоритма лечения ОРИ у детей грудного и раннего возраста, однако единого мнения по поводу терапии ОРИ у детей, инфицированных герпесвирусами, нет.

Для представителей семейства вируса герпеса (ЦМВ, ВПГ1-2 типа, ВГЧ-6 типа и ВЭБ) характерно многообразие клинических проявлений, в том числе и бессимптомное носительство, что создает определенные трудности в диагностике и дифференциальной диагностике этого заболевания, особенно у детей грудного и раннего возраста.

Вирусы семейства герпеса представляют серьезную угрозу для здоровья населения. Ведущая роль герпесвирусных инфекций в структуре младенческой заболеваемости, инвалидизации и смертности ставит задачу более глубокого изучения данной патологии.

Имеющиеся в доступной нам литературе данные о частоте и вариантах встречаемости герпесвирусных инфекций у детей раннего возраста носят разрозненный характер. Поскольку обнаружение маркеров герпесвирусной инфекции не всегда говорит о развитии болезни, представляется важным не только определить инфицированность детей грудного и раннего возраста отдельными вирусами семейства герпес и установить возможное эпидемиологическое значение, но и оценить форму вирусной инфекции (активная, реинфекция, латенция) и взаимосвязь с наличием соматической патологии и тяжестью течения ОРИ.

В исследованиях А.Г. Бокового, И.В.Бабаченко, Л.В.Вашуры, Т.М. Лебедевой, И.В. Нестеровой, М.С. Савенковой, Э.Н. Симованьян, Ф.С. Харламовой показано, что хроническая персистирующая герпесвирусная инфекция часто проявляется затяжным респираторным и астеническим синдромом, является причиной усугубления иммунодефицита, формирования соматической патологии. Течение герпесвирусных инфекций (ЦМВ - и ВПГ1-2 типа, ВГЧ-6 типа и ВЭБ) характеризуется различной степенью иммуносупрессии, что создает предпосылки к возникновению вторичных бактериальных инфекций.

В связи с изложенным выше, проведение исследования инфицированности детей грудного и раннего возраста герпесвирусами, в том числе установление некоторых эпидемиологических особенностей (важно знать источники инфекции, механизмы и пути передачи возбудителей, роль матери и пр.), оценка влияния персистирующей герпесвирусной инфекции на формирование соматической патологии и течение ОРИ, а также разработка новых подходов к терапии ОРИ, является актуальной задачей.

#### **Цель исследования**

Определение влияния персистирующей герпесвирусной инфекции на характер клинических проявлений и течение ОРИ у детей грудного и раннего возраста и оценка эффективности применения комплексной терапии.

#### **Задачи исследования**

1. Провести оценку инфицированности детей грудного и раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией отдельными вариантами вирусов семейства герпеса (ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6).
2. Определить возможные эпидемиологические проявления инфекционного процесса и характеристику формы герпесвирусной инфекции среди инфицированных детей на основании анализа данных лабораторной диагностики, клинических данных и анамнеза.
3. Оценить влияние наличия персистирующей герпесвирусной инфекции на течение острой респираторной инфекции и формирование соматической патологии у детей грудного и раннего возраста.

4. Уточнить режим дозирования и провести клиническую оценку эффективности комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей с персистирующими герпесвирусными инфекциями.

#### **Научная новизна**

Проведен детальный анализ частоты встречаемости герпесвирусных инфекций у детей грудного и раннего возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями.

На основании анализа данных лабораторной диагностики и анамнеза установлены возможные варианты инфицирования детей грудного и раннего возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями вирусами семейства герпес, установлены формы инфекционного процесса.

Установлен ряд взаимосвязей между видом и формой герпесвирусной инфекции и клиническими особенностями течения соматических заболеваний у инфицированных детей грудного и раннего возраста.

Показана взаимосвязь вирусной нагрузки и степени тяжести заболевания у пациентов с ОРВИ.

Обоснована необходимость использования комплексной схемы терапии ОРВИ у детей с персистирующими герпетическими инфекциями и проведена клиническая оценка эффективности предложенного способа лечения.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Показано, что для оценки инфицированности детей грудного и раннего возраста вирусами семейства герпеса наиболее доступно и достаточно информативно исследование в слюне методом полимеразной цепной реакции ДНК возбудителя. Для определения формы эпидемиологических особенностей ГВИ необходимо использовать несколько методов лабораторной диагностики.

Наличие взаимосвязи клинического течения ОРВИ у детей с активной формой герпесвирусной инфекции обосновало разработку схемы терапии ОРВИ с использованием наиболее адекватного препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексе с антиоксидантами ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные и разработку модификации режимов дозирования (дозировка и длительность применения) с учетом возраста и клинического состояния ребенка.

Модифицированная схема применения препарата ВИФЕРОН<sup>®</sup> (суточная доза 1000000 МЕ, по 500000 МЕ 2 раза в сутки через 12 часов в течение 5 дней) обеспечивает более раннее статистически значимое исчезновение клинических и лабораторных признаков воспаления у детей с ОРВИ, инфицированных герпесвирусами.

#### **Методология и методы исследования**

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно поставленной цели исследования и включает последовательное применение методов научного познания с целью решения поставленных задач. Исследование инфицированности детей грудного и раннего возраста вирусами семейства герпеса построено по принципу сплошного скрининга. Дизайн

клинического исследования эффективности и безопасности предложенной схемы терапии ОРВИ у детей представляет собой сравнительное открытое рандомизированное исследование с использованием клинических, лабораторных, вирусологических, эпидемиологических и статистических методов исследования. Полученные данные систематизированы и изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы и практические рекомендации, определены перспективы дальнейшей разработки тематики исследования.

#### **Положения, выносимые на защиту**

- На современном этапе актуальной задачей является определение факторов риска, влияющих на течение острой респираторной вирусной инфекции и формирование соматической патологии у детей грудного и раннего возраста. Оценка инфицированности детей грудного и раннего возраста герпесвирусами крайне важна для совершенствования тактики терапии.
- Определен оптимальный алгоритм диагностики ГВИ, показано, что для определения клинических и эпидемиологических проявлений ГВИ необходимо использовать сочетание адекватных методов лабораторной диагностики. Обоснованы схемы терапии ОРВИ с использованием препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексе с антиоксидантами - ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные с учетом возраста и клинического состояния ребенка.
- Показано, что модифицированная схема применения препарата ВИФЕРОН<sup>®</sup> обеспечивала более раннее достоверное исчезновение клинических и лабораторных признаков ОРВИ у детей, грудного и раннего возраста, инфицированных герпесвирусами.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью выборок обследованных пациентов, достаточным объёмом проведенных наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных. Результаты исследования оформлены в тезисах, статьях, внедрены в лекции и практические занятия с педиатрами.

Разработанные рекомендации были внедрены в лечебно - диагностический процесс ИКБ №1(главный врач д.м.н., проф. А.В. Девяткин), ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ (главный врач д.м.н., проф. Н.К.Витько), в практику работы инфекционных отделений.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 14 конгрессах и научно - практических конференциях, в том числе на 1 – за рубежом: на 4 Межрегиональной конференции с международным участием «Актуальные

вопросы педиатрии» (Калининград, 25-26 мая 2012г); на XI Конгрессе детских инфекционистов «Педиатрия и Инфекция» (Москва, 5-7 декабря 2012г.); на XII Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 11-13 декабря 2013г.); на VI Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 24-26 марта 2014г.); на научно-практической конференции «От эпидемиологии к диагностике актуальных инфекций: подходы, традиции, инновации» (С-Петербург, 23-25 апреля 2014г.); на XII Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства. Внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение» (Москва, 1-2 октября 2014г.); на XIII Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 11-13 декабря 2014г.); на VII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 30 марта -1 апреля 2015г.); на Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (С-Петербург, 9-10 октября 2015г.); на международном конгрессе Европейского респираторного общества (European Respiratory society, International Congress) (Amsterdam, 26-30 September 2015г.); на XIV Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 10-12 декабря 2015г.); на VIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 28 марта -30 марта 2016г.); на XV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 25-27 октября 2016 г.); на IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 27 -29 марта 2017г).

Апробация диссертации состоялась 12.12.2016 г. в ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Министерства здравоохранения России по проблеме "общая вирусология и инфекционные болезни" (протокол №32) и 22.12.17 на заседании Ученого совета ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 1).

По материалам диссертации опубликованы 22 печатные работы, в том числе 5 статей, опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК.

#### **Личное участие автора в получении результатов**

Автором осуществлено планирование, организация и проведение исследований по всем разделам диссертации: отбор пациентов, динамическое наблюдение за пациентами, анализ данных клинического обследования, назначение и контроль терапии, забор биологического материала для исследования, проведение экспериментального исследования. Разработаны схемы и алгоритмы диагностики и лечения герпесвирусных инфекций у детей раннего возраста. Подготовлены материалы для публикаций, в том числе в англоязычной литературе. Проведены обобщение, анализ и статистическая об-



работка полученных данных, сформулированы научные положения работы, выводы, практические рекомендации.

### **Структура и объем диссертации:**

Диссертационная работа изложена на 182 страницах, включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», 2 главы собственных исследований, обсуждение результатов и заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, который содержит 341 литературных источников (201 отечественных и 140 зарубежных). Работа иллюстрирована 48 таблицами и 26 рисунком, 3 выписками из историй болезни.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **2.1 Общая характеристика больных и методы исследования**

Под нашим наблюдением находились 300 детей в возрасте от 3 мес. до 3,5 лет (42 мес.), из них 185 мальчиков и 115 девочек (таблица 1). Обследование и клиническое наблюдение пациентов проводили на базе I-го педиатрического отделения (зав. отделением - Д.Е. Луговской) и детского инфекционно-боксерованного отделения (зав. отделением - проф. А.Г. Боковой) Федерального Государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (главный врач - д.м.н., проф. Н.К. Витько), III-го инфекционного отделения (зав. отделением - С.В. Бунин) и консультативно-поликлинического отделения (зав.отделением – Н.А. Антипят) инфекционной клинической больницы №1 г. Москвы (главный врач – д.м.н., проф. Н.А. Малышев, А.В. Девяткин), детской городской поликлиники № 133 Департамента Здравоохранения города Москвы (главный врач - С.И. Лазарева) Государственного бюджетного образовательного учреждения г. Москвы детского сада № 787 (зав. детским садом - Н.В. Казанова) в период с сентября 2011г по март 2015г.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту.

Возраст	Девочки n=115		Мальчики n=185	
	Число	%	Число	%
3- 12 мес.	19	16,5	37	20,0
От 12 до 42 мес.	34	29,6	44	23,8

Средний возраст обследованных пациентов составил  $22,7 \pm 1,2$  месяца.

Для решения поставленных задач наблюдавшиеся пациенты были распределены на группы. Для проведения скрининга инфицированности пациентов вирусами семейства герпеса и дальнейшего анализа влияния персистирующей инфекции на формирование соматической патологии и течение ОРИ, дети были распределены на 3 группы:

- основная группа (n=134). Пациенты в возрасте 3 мес. до 3,5 лет с клинически установленным диагнозом ОРВИ при отсутствии признаков бактериальной инфекции. Форма тяжести заболевания: легкая, среднетяжелая, тяжелая. Срок госпитализации не более 72 часов от начала заболевания.

- группа сравнения (n=96). Пациенты в возрасте 3 мес. до 3,5 лет с соматическими заболеваниями, находящиеся на лечение в стационаре при отсутствии признаков ОРВИ и бактериальной инфекции.

- группа контроля (n=70). Пациенты в возрасте 3 мес. до 3,5 лет без соматических заболеваний, признаков ОРВИ и бактериальных инфекций.

Во всех группах не было статистически значимых различий по таким показателям, как пол, возраст, антропометрические данные, сведения о вакцинации, аллергологический анамнез.

### **Методы исследования**

При обследовании детей применяли общепринятые клинические методы:

- a) клинико-anamнестический,
- b) физикальный осмотр.

По показаниям больным проводили клинико-инструментальное обследование, включавшее: УЗИ брюшной полости, почек, снятие электрокардиограммы, нейросонографию, рентгенографию органов грудной клетки.

Общеклинические лабораторные исследования проводили в клинической и биохимической лабораториях ИКБ N 1 г.Москвы и ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ.

В перечень стандартных лабораторных методов исследования были включены:

- a) клинический анализ крови и мочи;
- b) биохимический анализ крови (определение уровня общего белка, билирубина, глюкозы, активности гепатоцеллюлярных ферментов – аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ)).

Для проведения этиологической диагностики ВГЧ использовали образцы крови, слюны и мочи.

### Методы этиологической диагностики ВГЧ.

**Полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР real-time).**

ДНК ВГЧ определяли в образцах цельной крови, мочи и слюны. Выделение и амплификацию ДНК в образцах проводили с помощью наборов ООО «НПО ДНК-Технология», Россия. ПЦР с детекцией в режиме реального времени в количественном варианте проводили с помощью наборов производства ООО «НПО ДНК-Технология».

Проведение амплификации и детекцию осуществляли с использованием оборудования (термоциклера) "DT-Prime" (ООО «НПО ДНК-Технология») согласно инструкции к тест-системе.

Используя результаты ПЦР диагностики в реальном времени проводили оценку уровня вирусии (так называемой «вирусной нагрузки») в двух форматах – абсолютном количестве копий ДНК (число копий/мл), а также в логарифмическом выражении, в виде десятичных логарифмов от абсолютного количества ( $\log_{10}$ ), поскольку число копий ДНК достигало значительных величин (до 10 порядков).

Для градации вирусной нагрузки (высокая, низкая, средняя) были использованы данные публикаций зарубежных исследователей и патент российских исследователей [264, 286, 294]. Вирусную нагрузку считали низкой при  $\log_{10}$  копий ДНК/мл < 4, средней -  $\log_{10}$  копий ДНК/мл от 4 до 6 и высокой -  $\log_{10}$  копий ДНК/мл > 6.

### **Иммуноферментный анализ (ИФА).**

Определение серологических маркеров ВГЧ в плазме крови проводили методом ИФА с использованием наборов производства Вектор-Медика.

### Этиологическая диагностика респираторных вирусов

#### **ПЦР диагностика респираторных вирусов**

ДНК/РНК респираторных вирусов (РС-вирус, коронавирус ОС43, коронавирусы 229Е, коронавирус NL63, коронавирус HCU 1, парагрипп тип 1, 2, 3 и 4, риновирус, аденовирус, метапневмовирус) определяли в соскобах эпителиальных клеток из носоглотки, которые собирали зондом и помещали в пробирку с транспортной средой.

Выделение и амплификацию ДНК в образцах проводили с помощью наборов ООО «НПО ДНК-Технология», Россия. ПЦР с детекцией в режиме реального времени проводили с использованием набора «ОРЗ ВирусКомплекс» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Проведение амплификации и детекцию осуществляли с использованием оборудования (термоциклера) "DT-Prime" (ООО «НПО ДНК-Технология») согласно инструкции к тест-системе.

#### **Реакция непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ)**

Материал забирали сухим тампоном из нижних отделов носовых ходов, далее тампон помещали в пробирку с фосфатно-солевым буфером (ФСБ) (рН=7,2-7,5), пробирку интенсивно встряхивали, тампон отжимали и удаляли. Полученную клеточную суспензию центрифугировали в течение 10 мин при 1000 об/мин (150g). Осадок клеток ресуспендировали в 0,2 мл фосфатно-солевого буфера и готовили мазки. Стекла с мазками фиксировали в охлажденном при 4<sup>0</sup>С ацетоне.

Для выявления АГ респираторных вирусов посредством РНИФ использовали иммуноглобулины диагностические флуоресцирующие сухие производства ООО «ППДП», Россия.

#### Оценка иммунного статуса

Для проведения клинико-иммунологической оценки эффективности комплексной схемы терапии ОРВИ у детей грудного и раннего возраста с персистирующими герпесвирусными инфекциями проводили оценку иммунного статуса до начала лечения, а так же на 7-10 сутки в период ранней реконвалесценции.

Полученные данные сравнивали с соответствующими нормативными показателями, опубликованными в практическом руководстве «Иммунология детского возраста» под редакцией Щербины А.Ю. и Пашанова Е.Д. (2006).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Частота выявления ДНК ВГЧ в разных биологических материалах обследованных пациентов**

У детей основной группы и группы сравнения проводили определение ДНК ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ, ВЭБ и ВПГ 6 типа во всех трёх типах биологических материалов (кровь, слюна, моча). У детей контрольной группы в качестве материала для выделения ДНК герпесвирусов использовали только слюну. У детей основной и контрольной групп кроме определения ДНК герпесвирусов в биологическом материале проводили определение антител класса IgM и/или IgG методом ИФА.

В результате анализа полученных данных было сделано заключение о широкой распространенности герпесвирусов среди детей грудного и раннего возраста.

Маркеры ЦМВ инфекции обнаружены у 79 детей основной группы (58,9%), у 71 ребенка группы сравнения (79,9%) и у 20 детей контрольной группы (28,6 %). Маркеры ВЭБ инфекции были обнаружены у 38 детей основной группы (28,3%), у 29 детей группы сравнения (32,6%) и у 13 детей контрольной группы (18,6%). Маркеры ВПГ 6 типа были выявлены у 70 детей основной группы (78,6%), у 30 детей группы сравнения (33,7%) и у 55 детей контрольной группы (78,6%).

ВПГ 1,2 типа был обнаружен только у троих детей из основной и контрольной групп. У ребенка 9 месяцев ДНК ВПГ 1,2 типов была обнаружена в крови и слюне, у двух других детей в возрасте 1,5 года и 9 месяцев соответственно ДНК ВПГ 1,2 типов была обнаружена только в образце слюны, клинических проявлений герпетической инфекции не выявлено, специфические антитела не определялись.

Наиболее часто маркеры герпетической инфекции выявляли в образцах слюны и мочи. Так, в случае ЦМВ инфекции частота выявления маркеров в слюне составила 69,3 % (104,0 из 150,0 случаев). При ВЭБ инфекции частота выявления маркеров в слюне составила 61,2% (41,0 из 67,0 случаев). При ВПГ 6 типа частота выявления ДНК вируса в слюне составила 76% (76,0 случаев из 100,0).

Наиболее часто у детей грудного и раннего возраста, как в основной, группе, так и в группе сравнения выявляли ЦМВ инфекцию: 150 случаев из 223 пациентов, находящихся под наблюдением. На втором месте по распространенности - инфекция ВГЧ 6 типа: 100 случаев из 223 пациентов. Наименьшее количество инфицирования выявлено вирусом Эпштейна-Барр: 67 случаев из 223 пациентов, находящихся под наблюдением. У детей контрольной группы инфицированность герпесвирусами имела другую картину: наиболее часто выявляли ДНК ВГЧ 6 типа - 55 случаев из 70 пациентов под

наблюдением, затем ЦМВ - 20 случаев, меньше всего в контрольной группе было выявлено инфицирования – ВЭБ – 13 случаев из 70 пациентов под наблюдением.

Таблица 2

Частота выявления ДНК герпесвирусов в различных материалах детей основной и контрольной групп (n=223)

Материал	ЦМВ	%	ВЭБ	%	ВГЧ6	%
Слюна	104,0	69,3	41,0	61,2	76,0	76,0
Кровь	56,0	37,3	23,0	34,3	28,0	28,0
Моча	96,0	64,0	26,0	38,8	44,0	44,0
Всего случаев	150,0		67,0		100,0	

### Форма течения ВГЧ инфекции у пациентов основной и контрольной групп

В основной группе и в группе сравнения наиболее часто выявлялась активная форма ЦМВ инфекции: 55 случаев в основной группе (41%) и 64 случая в группе сравнения (71,9%). Латентная форма ЦМВ инфекции была обнаружена у 24 детей основной группы (17,9%) и у 7 детей группы сравнения (7,9%).

Среди детей как контрольной, так и основной группы преобладала активная форма ВЭБ инфекции: 25 случаев в основной группе (18,7%) и 19 случаев в группе сравнения (21,3%). Латентную форму ВЭБ инфекции обнаружили у 13 детей основной группы (9,7%) и у 10 детей группы сравнения (11,2%).

У детей как контрольной, так и основной группы преобладала активная форма ВПГ 6 типа инфекции: 67 случаев в основной группе (75,3%) и 24 случая в группе сравнения (26,9 %). Латентную форму ВПГ 6 инфекции обнаружили у 3 детей основной группы (2,2%) и у 6 детей группы сравнения (6,6 %).

Анализ данных о течение ОРИ у детей основной группы в зависимости от формы ВПГ инфекции, показал, что дети, с активной формой инфекции склонны к формированию осложнений и более затяжному течению ОРИ.

Используя результаты ПЦР диагностики в реальном времени проводили оценку уровня виремии (так называемой «вирусной нагрузки») в двух форматах – абсолютном количестве копий ДНК (число копий/мл), а также в логарифмическом выражении, в виде десятичных логарифмов от абсолютного количества ( $\log_{10}$ ), поскольку число копий ДНК достигало значительных величин (до 10 порядков).

В качестве референтных значений вирусной нагрузки были использованы данные зарубежных исследователей и российского патента:

- низкая -  $\log_{10}$  копий ДНК/мл < 4;
- средняя -  $\log_{10}$  копий ДНК/мл от 4 до 6;
- высокая -  $\log_{10}$  копий ДНК/мл > 6.

Показано, что концентрация ДНК подавляющего большинства ВГЧ в крови пациентов обеих групп была низкой, то есть  $\log_{10}$  числа копий/мл менее 4. Незначительно превышала низкий уровень только вирусная нагрузка ДНК ВЭБ в крови детей основной группы в возрасте от 7 до 18 месяцев, которая составила  $\log_{10}$  копий/мл = 4,27.

Вирусная нагрузка ЦМВ и ВГЧ-6 в моче больных обеих групп соответствовала низкой или средней. При этом число копий ДНК ЦМВ в моче детей с ОРВИ в возрасте менее 6 месяцев было выше, чем в крови на 1,95 порядка, а у детей без ОРВИ в возрасте от 7 до 18 месяцев на 1,94 порядка.

При исследовании слюны пациентов обеих групп вирусная нагрузка всех ВГЧ в целом была выше, чем в крови и моче. При этом в слюне детей основной группы и группы сравнения в возрасте менее полугода была зарегистрирована высокая вирусная нагрузка ЦМВ (7,72 и 6,12  $\log_{10}$  копий ДНК/мл соответственно), а в слюне больных основной группы в возрасте от 7 до 18 месяцев вирусная нагрузка ВЭБ составила 6,18. В слюне практически здоровых пациентов ни один показатель вирусной нагрузки не достигал высокого уровня ( $\log_{10}$  копий ДНК/мл составил менее 6).

Особый интерес представлял анализ вирусной нагрузки у детей обеих групп в возрасте до 6 месяцев. Выявлено, что в основной группе (дети с ОРВИ) определялась более высокая вирусная нагрузка ЦМВ в слюне, чем у детей такого же возраста группы сравнения (7,72 против 6,12  $\log_{10}$  копий ДНК/мл).

Максимально высокая вирусная нагрузка ЦМВ и ВГЧ-6 у детей в возрасте до 6 месяцев жизни определялась в слюне (7,72 и 5,88  $\log_{10}$  копий ДНК/мл). У детей группы сравнения до 6 месяцев не была обнаружена ДНК ВГЧ-6. ДНК ВЭБ не выявлена ни у одного младенца первого полугодия жизни в обеих группах.

При сравнении вирусной нагрузки в крови детей разных групп было показано, что в возрасте от 7 до 18 месяцев число копий ДНК ЦМВ в основной группе превысило соответствующее значение группы сравнения на 1,52 порядка, а число копий ДНК ВЭБ - на 1,67 порядка. Кроме того, у больных группы сравнения в возрасте более 18 месяцев в крови не было выявлено ДНК ЦМВ, а в возрасте менее 6 месяцев - ДНК ВГЧ-6. В то же время в основной группе показатели вирусной нагрузки составили 3,0 и 3,78 ( $\log_{10}$  копий ДНК/мл), соответственно.

Различия вирусной нагрузки ЦМВ в моче детей основной группы и группы сравнения в любом возрасте не превышали 1 порядка. ДНК ВЭБ не было найдено в моче пациентов ни основной группы, ни группы сравнения. Вирусная нагрузка ВГЧ-6 в любом возрасте была выше у больных с ОРВИ, чем с соматической патологией.

Сравнение вирусной нагрузки в слюне пациентов разных групп показало, что число копий ДНК ЦМВ у детей основной группы младше 6 месяцев превышало соответствующие показатели группы сравнения и контрольной группы на 1,60 и 2,05 порядков, соответственно.

Таким образом, при сопоставлении вирусной нагрузки разных ВГЧ показана высокая степень ее зависимости не только от материала исследования и группы пациентов, но и от их возраста.

Был проведен анализ взаимосвязей вирусной нагрузки и степени тяжести заболевания у пациентов с ОРВИ. Выявлена статистически достоверная прямая корреляция вирусной нагрузки ЦМВ в слюне и тяжести течения заболевания и числа осложнений у детей в возрасте от 0-6 месяцев:  $r=0,468$ ;  $v=31$ ;  $p<0,01$ . Выявлена также взаимосвязь между клинической картиной заболевания и вирусной нагрузкой ВГЧ-6 в крови детей старше 18 месяцев:  $r=0,317$ ;  $v=51$ ;  $p<0,01$ . Это в основном выражалось наличием экзантемы у больных с высокой вирусной нагрузкой ВГЧ-6 в крови

При анализе клинической картины ОРВИ у детей раннего возраста степень тяжести заболевания оценивали по общепринятым рекомендациям Баранова А.А., Горелова А.В., Каганова Б.С. (2005) [8].

Распределение по степени тяжести 134 больных с ОРВИ было следующим: у 25/134(18,7%) детей диагностирована легкая форма, у 80/134(59,7%) детей - среднетяжелая форма, у 29/134 пациентов (21,6%) - тяжелая форма заболевания.

Сопоставление результатов клинических исследований с данными лабораторного обследования детей младшего возраста с ОРВИ позволило выявить особенности - показана зависимость частоты клинических диагнозов при поступлении от возраста больных: диагнозы «ОРВИ, БОС», «Задержка этапов развития (СМД и ЗТПР)», «Анемия неуточненная, транзиторная нейтропения», «ЦМВ-гепатит», «Острый пиелонефрит» детям в возрасте менее полугода ставили статистически значимо чаще, чем в других возрастных группах. Напротив, диагнозы «ОРВИ, острый ларинготрахеит», «Увеличение лимфатических узлов», «Вирусная пневмония» чаще отмечались при госпитализации пациентов в возрасте более 6 месяцев.

В возрасте до полугода не было зарегистрировано фебрильных судорог на фоне ОРВИ, менингоэнцефалита и серозного менингита, а ИМ, ОРВИ, сочетающейся с острыми отитом, синуситом, гайморитом, острого артрита и олигоартрита н/э, внезапной экзантемы - у больных младше 18 месяцев.

Для клинической картины больных основной группы в период госпитализации были характерны признаки острой респираторной инфекции – катаральные явления, лихорадка от субфебрильных до фебрильных значений, недомогание, вялость, интоксикация, у 31,3% больных - признаки острого ларинготрахеита, БОС (чаще в возрасте менее 6 месяцев – у 41,1%). Реже регистрировали острый отит, синусит и/или гайморит, фебрильные судороги на фоне ОРВИ, острый бронхит (трахеобронхит), острый тонзиллит, ИМ и вирусную пневмонию.

При биохимическом исследовании показано, что у пациентов с соматическими заболеваниями активность АлАТ выше, чем у детей с ОРВИ, в особенности в возрасте менее 6 и старше 18 месяцев, что может расценить как признак предикции раннего дебюта соматической патологии.

Гемограмма детей с ОРВИ при поступлении в большей мере отражала острый характер воспаления, чем у больных с соматической патологией: более высоким были лейкоцитоз и СОЭ (в возрасте старше 6 месяцев), относительное количество нейтрофилов (у пациентов в возрасте до полугода - сегментоядерных, старше полугода – палочкоядерных), значительно снижено относительное число лимфоцитов (у детей старше 6 месяцев). Различия гемограммы у детей в возрасте от 0 до 6 месяцев было выражено в меньшей степени, чем в других возрастных группах. У детей с соматической патологией количество эозинофилов и базофилов в циркуляции было выше, чем у детей с ОРВИ, что, по-видимому, объясняется снижением уровня эозинофилов и базофилов в циркуляции при остром воспалительном процессе, а также умеренной физиологической эозинофилией и базофилией, характерной для раннего возраста.

При анализе взаимосвязи инфицированности ВГЧ с конкретными нозологическими формами у детей с соматической патологией (группа сравнения) выявлены определенные ассоциации. Так, подтверждена ассоциация ЦМВ инфекции с острым артритом (олигоартритом): соотношение частоты выявления ДНК ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 - 83,3%, 0%, 0%; менингоэнцефалитом - 83,3%, 0%, 33,3%; острым пиелонефритом - 63,3%, 0%, 11,1%; нейтропенией, анемией и лимфоцитозом неясной этиологии – 55,6%, 16,7%, 11,1%; СМД+ЗТПР – 52,0%, 2,7%, 0%; гепатитом ЦМВ-этиологии – 41,7%, 0%, 0%; гипотрофией – 40,0%, 0%, 13,3%. Патогенетическое значение инфицированности ВЭБ у обследованных детей установлено только для ИМ.

Таким образом, при анализе полученных данных был сделан вывод о существенном влиянии инфицированности герпесвирусами детей грудного и раннего возраста на течение ОРВИ и формирование соматической патологии. Показано, что при проведении только общепринятой терапии ОРВИ у детей, инфицированных ВГЧ, довольно часто наблюдается формирование осложнений и тяжелое течение инфекционного процесса. Разработка комплексной схемы терапии ОРВИ у детей грудного и раннего возраста, инфицированных ВГЧ, является крайне актуальной задачей.

Для решения поставленной задачи предложена модифицированная схема терапии ОРВИ детей грудного и раннего возраста, инфицированных ВГЧ с использованием препарата ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные в дозировке по 500000МЕ (суточная доза 1000000 М), 2 раза в сутки через 12 часов в течение 5 дней.

#### **Оценка эффективности терапии острой респираторной инфекции у детей с персистирующими герпесвирусными инфекциями.**

Оценку эффективности модифицированного режима дозирования препарата ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные (суточная доза 1000000 МЕ, по 500000МЕ 2 раза в сутки через 12 часов в течение 5 дней) проводили у 40 детей с ОРВИ, инфицированных герпесвирусами.

Для решения поставленной задачи пациенты были распределены две группы:



I - 20 детей с ОРВИ, которым, кроме симптоматического лечения, получали препарат ВИФЕРОН® в суточной дозе 1000000 МЕ (по 500000 МЕ 2 раза в день).

II- 20 детей с ОРВИ, которым проводили только симптоматическое лечение.

Рандомизацию пациентов проводили по мере поступления (в соответствии с четным или нечетным порядковым номером истории болезни ребенка), что обеспечивало случайность распределения пациентов и сопоставимость их исходных характеристик: не было статистически значимых различий по таким показателям, как пол, возраст, антропометрические данные, сведения о перенесенных заболеваниях, аллергологический анамнез, физикальный статус, результаты лабораторных исследований.

При поступлении в стационар всем детям проводили комплексное обследование (общеклиническое, вирусологическое и иммунологическое), что позволяло уточнить этиологию респираторной вирусной инфекции уже в 72 часа заболевания.

Респираторная вирусная инфекция была верифицирована у 33 из 40 детей(82,5%), из которых 16 больных в основной группе и 17 в группе сравнения. Бокавирус был верифицирован у 10/40 (25%) детей, так же, как и РС-вирус 10/40 (25%) детей. Риновирус и метапневмовирус выявляли значительно реже, так же, как и вирусы гриппа А и В, парагриппов 1, 2, 3, 4 типов. Аденовирус у детей раннего возраста обнаруживали в виде спорадических случаев на протяжении всего периода наблюдения (чаще в декабре и феврале). У 7 из 40 (17,5%) детей этиологический фактор острой респираторной вирусной инфекции верифицировать не удалось.

У 8 из 40 детей (у 3 основной группы и 5 группы сравнения верифицирована смешанная респираторная вирусная инфекция: (риновирус+бокавирус – 3,аденовирус+бокавирус – 2, риновирус+аденовирус – 1, РС-вирус+вирус гриппа А – 1, с парагриппом 1 и 3 типов - 1). У ребенка с сочетанием РС-вирус+вирус гриппа А отмечали выраженный интоксикационный синдром и дыхательную недостаточность.

Результаты анализа инфицированности герпесвирусами детей представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота выявления ДНК герпесвирусов

Образцы	ЦМВ		ВЭБ		ВГЧ-6 типа	
	Положительная проба	%	Положительная проба	%	Положительная проба	%
Кровь	0	0	2	5	4	10
Слюна	7	17,5	3	7,5	21	52,5
Моча	8	20	-	-	1	2,5

Анализ показателей ОАК и ОАМ **до начала терапии** показал отсутствие статистически значимой разницы в данных показателей, что свидетельствует о том, что исследуемые выборки репрезентативны (сопоставимы).

Оценку эффективности терапии проводили на основании данных клинического осмотра и анализа динамики лабораторных показателей.

Анализ показателей ОАК **после терапии** выявил наличие статистически значимой разницы в показателе уровня нейтрофилов и лимфоцитов, как в общей группе, так и в группе пациентов старше 12 месяцев.

Уровень нейтрофилов в группе пациентов старше 12 месяцев, получающих ВИФЕРОН<sup>®</sup>, составил 28,29±10,21, а в группе, получающих только общепринятую терапию 39,79±14,32 (p=0,020).

Уровень лимфоцитоза в группе пациентов старше 12 месяцев, получающих ВИФЕРОН<sup>®</sup>, составил 59,47±10,83, а в группе, получающих общепринятую терапию 47,50±13,05 (p=0,012). Более низкий показатель гранулоцитов в группе, получающей в составе терапии препарат ВИФЕРОН<sup>®</sup>, при более высоком уровне лимфоцитов, может свидетельствовать, вероятно, о более выраженном процессе выздоровления, так как показатели крови приходят в норму не сразу, а спустя некоторое время после нейтрализации вирусного агента. Таким образом, нейтропения на фоне лимфоцитоза свидетельствует о том, что инфекция идет на убыль, наступает выздоровление. В свою очередь, более высокий уровень нейтрофилов в группе, получающей только общепринятую терапию, может свидетельствовать о продолжающемся активном воспалительном процессе.

Так же, у детей I группы после терапии сохранялось обнаружение ДНК/РНК респираторных вирусов в носоглоточных соскобах в 25% случаев, а у детей II группы, получавших только общепринятую терапию, ДНК/РНК респираторных вирусов обнаруживали в 71% случаев (p<0,01).

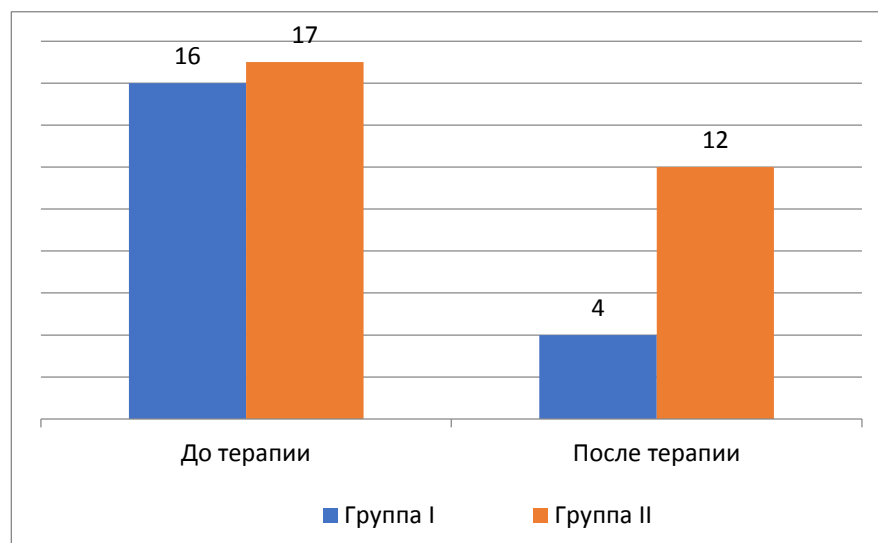


Рисунок 1. Обнаружение ДНК/РНК респираторных вирусов до и после лечения.

Анализ данных клинического осмотра пациентов обеих групп показал эффективность терапии ОРИ у детей грудного и раннего возраста, инфицированных ВГЧ, препаратом ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные. У детей I группы, получавших в составе терапии препарат ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные достоверно реже наблюдали формирование осложнений: у детей грудного возраста в группе I не было выявлено не одного случая 0 (0%) формирования осложненного течения ОРИ по сравнению со II группой, где у 1 ребенка (25,0%) отмечено осложненное течение ОРИ ( $p < 0,000$ ). У детей раннего возраста в группе I, получающих препарат ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные, осложнения отмечены в 1 случае (5,88%) по сравнению с группой II – 7 случаев (43,75%), ( $p < 0,020$ ).

По данным иммунограммы в периоде ранней реконвалесценции в обеих группах выявлено увеличение абсолютного количества «нулевых» клеток и В-лимфоцитов. При этом рост числа В-клеток наблюдали выше у детей в I группе, получавших комплексную терапию препаратов ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные, чем во II группе. При анализе связей числа «0-клеток» и естественных киллеров ( $CD16^+CD56^+$ ) выявлена прямая корреляция этих показателей с высокой степенью достоверности ( $r = 0,568$ ,  $v = 18$ ,  $p < 0,01$ ) с течением заболевания. В группе сравнения подобной корреляции не выявлено ( $r = -0,074$ ,  $v = 18$ ,  $p > 0,05$ ).

Так же следует отметить хорошую переносимость препарата ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные: во время проведения исследования не отмечено серьезных нежелательных явлений и побочных эффектов, связанных с применением препарата.

## ВЫВОДЫ.

1. Установлена широкая распространенность ГВИ среди детей грудного и раннего возраста. Наиболее часто отмечено инфицирование детей ЦМВ, ВГЧ-6 и ВЭБ. Выявлено наличие ДНК ВГЧ в различных биологических материалах (кровь, моча, слюна) методом ПЦР у 20,4% детей. ДНК ЦМВ обнаруживали в 13,5% проб крови, 31,7% - мочи, 33,6% - слюны; ДНК ВГЧ-6 чаще выявляли в слюне (45,1%), чем в крови (21,1%) и моче (4,2%); наиболее низкие показатели отмечены при детекции ДНК ВЭБ (в крови - 9,8%, в моче - 1,85%, в слюне - 18%).

2. Среди инфицированных детей преобладает активная форма герпетической инфекции. Частота выявления моно-ЦМВ у детей с соматической патологией была в 4,2 раза выше, чем у больных с ОРВИ и в 10,9 раз выше, чем у практически здоровых детей. Доля детей с реактивированной и персистирующей формами инфекции в группе с соматической патологией была статистически значимо выше, чем у детей с ОРВИ (82% vs 39%;  $p < 0,05$ ).

3. У детей с активной формой герпесвирусной инфекции отмечено более тяжелое течение ОРВИ, формирование осложнений. У детей с ранним дебютом соматической патологии отмечалась более высокая частота обнару-

жения ДНК всех ВГЧ и ДНК ЦМВ, чем у детей с ОРВИ. У детей с ОРВИ выявлена ранняя - в возрасте 0-6 месяцев - детекция ДНК ВГЧ-6 у детей. Установлена прямая корреляция вирусной нагрузки ЦМВ в слюне с тяжестью заболевания и числом осложнений ОРВИ у детей в возрасте до 6 месяцев ( $r=0,468$ ;  $v=31$ ;  $p<0,01$ ), и взаимосвязь высокой вирусной нагрузки ВГЧ-6 в крови с наличием экзантемы ( $r=0,317$ ;  $v=51$ ;  $p<0,01$ ) у детей старше 7 месяцев.

4. На основании данных анализа лабораторных показателей и клинического осмотра пациентов доказана клиническая эффективность нового режима дозирования препарата ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные. У детей, получающих в составе терапии препарат ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные достоверно реже наблюдали формирование осложнений. Препарат ВИФЕРОН<sup>®</sup>, суппозитории ректальные является высокоэффективным средством лечения ОРИ у детей грудного и раннего возраста, новый режим дозирования может быть рекомендован для широкого применения в клинической практике.

#### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Оптимизация лечебных мероприятий детям раннего возраста с герпесвирусной инфекцией и острой респираторной вирусной инфекцией в зависимости от риска формирования хронической соматической патологии.

2. Разработка эффективных схем лечения детей раннего возраста с герпесвирусной инфекцией.

3. Изучение клинико-вирусологических особенностей герпесвирусных инфекций у детей раннего возраста, связанных с оказанием медицинской помощи в условиях соматического стационара и амбулаторно-поликлинического звена.

4. Продолжение изучения и накопление фактических данных по сочетанному течению герпесвирусных инфекций на фоне острой респираторной вирусной инфекции у детей раннего возраста. Совершенствование диагностики сочетанных форм инфицирования (герпесвирусами и респираторными вирусами).

5. Разработка подходов к терапии и профилактике острых респираторных вирусных инфекций и герпесвирусных инфекций у детей раннего возраста.

## СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Луговской Д.Е. Клинические «маски» ЦМВ инфекции у детей первого полугодия жизни. Материалы 4 межрегиональной конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии», 25-26 мая 2012, г. Калининград, стр. 120.
2. Кистенева Л.Б., Чешик С.Г., Околышева Н.В. Значение специфического гуморального иммунитета к цитомегаловирусу для диагностики перинатального инфицирования. Сборник материалов 16 конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 24-27 февр 2012., стр. 346.
3. Кистенева Л.Б., Чешик С.Г., Околышева Н.В., Малышев Н.А. Цитомегаловирусная инфекция в системе «мать-плацента-плод». Материалы 10 научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства», Москва, 2012, стр.37-40.
4. Кистенева Л.Б., Околышева Н.В., Чешик С.Г., Колобухина Л.В., Малышев Н.А. Изучение специфического гуморального иммунитета к герпесвирусным инфекциям у детей с длительным субфебрилитетом. Материалы XI Конгресса детских инфекционистов «Педиатрия и Инфекция», 5-7 дек., Москва, 2012г, стр.36.
5. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Колобухина Л.В., Бунин С.В., Малышев Н.А. Маркеры герпесвирусов у детей с респираторной инфекцией. Материалы XI Конгресса детских инфекционистов «Педиатрия и Инфекция», 5-7 дек., Москва, 2012, стр.64.
6. Malinovskaya V.V., Klimova R.R., Okolysheva N.V., Tsybizov A.S., Tyulenev Yu.A., Kisteneva L.B., Kushch A.A. Frequency of herpes virus detection in frequently ill children at an early age with acute respiratory viral infection and its effect on the disease course. European Society for Paediatric Infectious Diseases, Milano Congresses, May 28-31, 2013. <http://www.allcongress.com/medical-congress/31st-annual-meeting-of-the-euro-peansociety-for-paediatric-infectious-diseases/>.
7. Chichev Ev., Klimova R., Okolysheva N., Kisteneva L., Kushch A. Detection of markers of herpesvirus infections in frequently ill children and viral effects on the disease course. 54 Annual Meeting European Science Paediatric Research, Porto, oct.2013, P.346.
8. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Климова Р.Р., Чичев Е.В., Тюленев Ю.А., Куц А.А., Лазарева С.И. Частота выявления герпесвирусов у «условно здоровых» детей, посещающих и не посещающих детский сад. Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», 11-13 дек., Москва, 2013, стр.53.
9. Климова Р.Р., Околышева Н.В., Чичев Е.В., Тюленев Ю.А., Кистенева Л.Б., Малиновская В.В., Куц А.А. Частота обнаружения герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией и их влияние на тяжесть заболевания. Журнал «Педиатрия» им. Г.Н.Сперанского – 2014-Т.93-№ 1 – стр.44-49.

10. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Боковой А.Г., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Фисенко А.П. Бокавирус в структуре ОРВИ у детей раннего возраста, инфицированных герпесвирусами. Журнал «Инфекция и иммунитет». Материалы научно-практической конференции «От эпидемиологии к диагностике актуальных инфекций: подходы, традиции, инновации», 23-25 апреля, г. С-Петербург, 2014, Т.4, №1, стр.81.
11. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Боковой А.Г., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Фисенко А.П. Иммунный ответ детей младшего возраста, инфицированных герпесвирусами на фоне ОРВИ. Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. 24-26 марта, г. Москва, 2014, стр.230.
12. Кистенева Л.Б., Чешик С.Г., Околышева Н.В., Бакланова О.В., Малышев Н.А., Колобухина Л.В. Современные аспекты диагностики перинатальной цитомегаловирусной инфекции. Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. 24-26 марта, г. Москва, 2014, стр.129.
13. Кистенева Л.Б., Чешик С.Г., Колобухина Л.В., Околышева Н.В. Цитомегаловирусная инфекция у женщин с отягощенным акушерским анамнезом (прегравидарная подготовка к беременности). Журнал «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы». №3. 2014, стр. 25-29.
14. Околышева Н.В., Климова Р.Р., Чичев Е.В., Кистенева Л.Б., Малышев Н.А., Куц А.А. Особенности течения инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей раннего возраста на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Журнал «Детские инфекции» 2014 – Т 13-№3-стр.19-23.
15. Климова Р.Р., Сотников И.А., Чичев Е.В., Егорова Н.Ю., Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Учайкин В.Ф., Куц А.А. Сравнительный анализ частоты встречаемости маркеров герпесвирусных инфекций в клинических материалах у детей с различными инфекционными патологиями. Журнал «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы». №4. 2014, стр. 33-38.
16. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Николаева А.А., Фисенко А.П. Терапия сочетанной герпесвирусной и респираторной инфекции у детей раннего возраста. Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», 11-13 дек., Москва, 2014, стр.55.
17. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Чешик С.Г., Парфенов В.В., Ружицкая Е.А., Семенов А.В., Фисенко А.П. Эффективность виферонотерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией. Журнал Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии № 2. 2015, стр.78-86.
18. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Фисенко А.П. Влияние препарата рекомбинантного интерферона альфа 2b на вирусологическую и клинико-иммунологическую характеристику детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией. Материалы VII

Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. 30 марта -1 апреля, г. Москва, 2015, стр.251.

19. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б. Ассоциация вирусов герпеса человека с соматической и инфекционной патологией у детей раннего возраста. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика. 9-10 октября, г. С-Петербург, 2015. ЖурналИнфектологии, 2015, стр.96.

20. Okolysheva N.V., Kisteneva L.B., Malinovskaya V.V., Cheshik S.G, Ruzhitskaya E.A., Semenov A.V. Effect of recombinant  $\alpha$ -2-b-interferon therapy on virologic and immunologic characteristics by children at early age with respiratory virus infection. EurRespir J 2015; 46: Suppl.59, abstract number 239. Amsterdam, 26-30 September.

21. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Фисенко А.П. Вирусы герпеса человека и соматическая патология у детей. Материалы XIV Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», 10-12 дек., Москва, 2015, стр.47.

22. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б. Значение определения вирусной нагрузки у детей младшего возраста. Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. 28 -30 марта, г. Москва, 2016, стр.215.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$\alpha$ -ГБДГ – альфа-гидробутиратдегидрогеназа  
АГ – антиген (ы)  
АлАТ - аланинаминотрансфераза  
АсАТ – аспартатаминотрансфераза  
АТ - антитело  
БКМ - быстрый культуральный метод  
БОС - бронхообструктивный синдром  
ВГЧ – вирусы герпеса человека  
ВГЧ-6 - вирус герпеса человека 6 типа  
ВПГ 1,2 - вирус простого герпеса 1,2 типов  
ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр  
ГВИ - герпесвирусная инфекция  
ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза  
ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз  
ГФС – гемофагоцитарный синдром  
ДН - дыхательная недостаточность  
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЗТПР - задержка темпов психомоторного развития  
ИМ – инфекционный мононуклеоз  
ИФА - иммуноферментный анализ  
ИФН - интерфероны  
ЛДГ - лактатдегидрогеназа  
НСГ - нейросонография  
н/э - неясная этиология  
ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РНИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции  
РНК - рибонуклеиновая кислота  
РС-вирус - респираторно-синцитиальный вирус  
СМД - синдром мышечной дистонии  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЦМВ - цитомегаловирус  
ЦМВИ - цитомегаловирусная инфекция  
ЦНС - центральная нервная система  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭБВИ - Эпштейна-Барр вирусная инфекция  
НЛА – главный комплекс гистосовместимости  
IgA - иммуноглобулины класса А  
IgG - иммуноглобулины класса G  
IgM - иммуноглобулины класса M