

Способ лечения генерализованной цитомегаловирусной инфекции у детей грудного возраста

С. С. Кочкина, Е. П. Ситникова

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Цель исследования — оценка эффективности лечения генерализованной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у детей грудного возраста комбинацией ганцикловира и препарата ВИФЕРОН®.

Материалы и методы. Пролечено 52 ребенка первых месяцев жизни с генерализованной ЦМВИ. Пациенты распределены на 3 группы: в 1-ю вошли 25 детей, получавших ганцикловир в течение 14–21 дня, затем — ИФН-α-2b в комплексе с антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®); 2-ю группу составили 17 пациентов, получавших только ганцикловир; в 3-ю группу включили 10 детей, у которых применяли только симптоматическое лечение ЦМВИ: гепатопротекторы, антибиотики широкого спектра действия (цефтриаксон, ампициллины) в возрастных дозировках. Терапию проводили под контролем вирусной нагрузки в сыворотке крови на 14-й и 21-й день от начала лечения. Пациентам 1-й группы при уменьшении клинических проявлений ЦМВИ и снижении вирусной нагрузки до 10^4 – 10^3 копий/мл на 14–21-й день назначали ректальные суппозитории ИФН-α-2b (ВИФЕРОН®) 150 000 МЕ по оригинальной схеме.

Результаты. В 1-й группе у всех детей в течение 3–6 мес. происходила элиминация вируса из крови и ликвора. Рецидива ЦМВИ не отмечалось. У детей 2-й группы наблюдалось снижение вирусной нагрузки, но элиминации вируса из крови, ликвора не происходило. У больных 3-й группы вирусная нагрузка оставалась на том же уровне, а у 1 пациента увеличилась на 10^2 копий/мл.

Заключение. Сочетанное использование комбинированной противовирусной терапии ганцикловиrom и ИФН-α-2b в комплексе с антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) способствует элиминации вируса из крови и ликвора, переводу и удержанию его в неактивном состоянии, что предотвращает развитие осложнений. Предлагаемый способ лечения ЦМВИ может успешно использоваться в стационарных и в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, лечение, дети грудного возраста, ИФН-α-2b (ВИФЕРОН®), ганцикловир

The Method of Treatment of Generalized Cytomegalovirus Infection in Infants

S. S. Kochkina, E. P. Sitnikova

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

Purpose of the study. Evaluation of the effectiveness of treatment of generalized cytomegalovirus infection (CMVI) in infants with a combination of ganciclovir and VIFERON®.

Materials and methods. 52 children of the first months of life were treated with generalized CMV. Patients are divided into 3 groups: the first included 25 children who received ganciclovir for 14–21 days, then — IFN-α-2b in combination with antioxidants vitamins E and C (VIFERON®); The second group consisted of 17 patients receiving only ganciclovir; in the third group included 10 children who had only symptomatic treatment of CMVI: hepatoprotectors, broad-spectrum antibiotics (ceftriaxone, ampicillins) at age dosages. Therapy was carried out under the control of viral load in the blood serum on the 14th and 21st day from the start of treatment. Patients of the 1st group with a decrease in the clinical manifestations of CMV and a decrease in the viral load to 10^4 – 10^3 copies/ml on the 14–21 day were prescribed rectal suppositories of IFN-α-2b (VIFERON®) 150 000 IU according to the original scheme.

Results. In the 1st group, all children during 3–6 months had an elimination of the virus from the blood and liquor. Relapse of CMV was not observed. Children of the second group had a decrease in the viral load was observed, but the elimination of the virus from the blood, the cerebrospinal fluid did not occur. Patients of the 3rd group had the viral load remained at the same level, it increased by 10^2 copies/ml at one patient.

The conclusion. Using of combined antiviral therapy with ganciclovir and IFN-α-2b in combination with antioxidants vitamins E and C (VIFERON®) promotes elimination of the virus from blood and liquor, transferring and keeping it in an inactive state, which prevents the development of complications. The proposed method for treatment of CMV can be successfully used in inpatient and outpatient settings.

Keywords: cytomegalovirus infection, treatment, infants, IFN-α-2b (VIFERON®), ganciclovir

Для цитирования: С.С. Кочкина, Е.П. Ситникова. Способ лечения генерализованной цитомегаловирусной инфекции у детей грудного возраста. Детские инфекции. 2018; 17(1): 41-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-41-45>

For citation: S.S. Kochkina, E.P. Sitnikova. The method of treatment of generalized cytomegalovirus infection in infants. Detskie Infektsii=Children's infections. 2018. 17 (1): 41-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-41-45>

Контактная информация: Кочкина Светлана Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; +7(920) 10-67-46; sema7476@mail.ru

Svetlana S. Kochkina, Ph.D., Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Pediatric Infections, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia; +7 (920) 10-67-46; sema7476@mail.ru

Интерес к изучению цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) не ослабевает последние десятилетия. Это связано с ее широким распространением и поражением иммуносупрессивных групп населения, в том числе беременных женщин, новорожденных и грудных детей. По данным Кистеневой Л.Б. и соавт. (2014), в Москве среди женщин репродуктивного

возраста инфицированность ЦМВ составляет от 87,6 до 91,6% [1]. В настоящее время доказано нейротропное, эпителиотропное, гепатотропное и кардиотропное действие цитомегаловируса, что объясняет генерализованный характер заболевания и полиморфизм клинической картины у новорожденных и грудных детей [2, 3].

Следует заметить, что в настоящее время ни один из методов лечения не позволяет полностью избавиться от цитомегаловируса, который при попадании в организм человека остается в нем навсегда. Поэтому целью лечения ЦМВИ является устранение симптомов острой формы заболевания и удержание вируса в неактивном состоянии [1, 4]. В России специфическая терапия ЦМВИ проводится только после верификации диагноза и должна подтверждаться данными клинических, иммунологических, вирусологических исследований.

При этом единые подходы к лечению генерализованных форм ЦМВИ у детей первого года жизни до сих пор отсутствуют. Согласно зарубежным рекомендациям [5, 6], с 2013 года при развитии у новорожденного манифестной врожденной ЦМВИ, протекающей с вовлечением ЦНС и/или органами поражениями, назначается ганцикловир внутривенно капельно из расчета 6 мг/кг каждые 12 часов не менее 42 дней, под контролем гематологических, печеночных и почечных показателей. В дальнейшем при возможности переходят на пероральную форму валганцикловира в дозе 16–20 мг/кг каждые 12 часов, в течение 6 месяцев. В Белоруссии при выявлении врожденной генерализованной ЦМВИ согласно стандартам лечения назначается ганцикловир в дозе 6 мг/кг каждые 12 часов в течение 21 дня [7].

В России ведущими специалистами перинатальной медицины предложен проект Клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции, в котором с учетом мирового опыта и прогностической важности этиотропной терапии при врожденной генерализованной ЦМВИ рекомендовано применение ганцикловира или ванганцикловира [8].

Ганцикловир (Цимевен, CYMEVENE®, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария) — синтетический аналог дезоксигуанозина, который подавляет размножение вирусов герпеса. Вирусологическое действие ганцикловира обусловлено подавлением синтеза вирусной ДНК двумя путями — конкурентное ингибирование встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием ДНК-полимеразы и включение ганцикловиртрифосфата в вирусную ДНК, приводящего к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченному ее удлинению. Применение ганцикловира возможно только с 12 лет, назначать препарат детям более раннего возраста рекомендуется в том случае, если польза от лечения превышает существенный риск [9].

Известный метод лечения ЦМВИ цитотектом/неоцитотектом (антицитомегаловирусным иммуноглобулином человека) [2, 3] является эффективным, но дорогостоящим. Описано при цитомегаловирусной инфекции применение иммуноглобулинов (пентаглобина), а также ацикловира внутривенно капельно в дозе 5–10 мг на кг массы тела каждые 8 ч, продолжительность курса составляет 5–10 дней [2], однако элиминации вируса при таком лечении не происходит.

Особый интерес вызывает терапия ЦМВИ интерферонами (ИФН), поскольку противовирусный эффект —

одно из основных их свойств, а вирус ЦМВ, как известно, обладает лишь слабым интерферогенным действием [10]. ИФН являются важными модуляторами иммунитета при применении невысоких терапевтических доз, что позволяет отнести их к семейству регуляторных цитокинов [10, 11]. Введение экзогенного ИФН обеспечивает элиминацию инфекционного агента задолго до того, как собственные клетки начинают синтезировать эндогенный ИФН в достаточном количестве. Кроме того, поступление интерферона помогает разгрузить пораженные клетки и компенсировать их неспособность к продукции собственного ИФН в необходимых количествах. Ускоренная элиминация инфекционного агента при введении экзогенного ИФН сокращает сроки течения инфекционного процесса. Применение препаратов этиотропного действия, к которым, в первую очередь, относятся природные и рекомбинантные ИФН, является альтернативным методом лечения [11]. В педиатрии с первых дней жизни разрешен и используется ИФН- α -2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами витаминами С и Е (ВИФЕРОН® производства ООО «Ферон», Россия), полученный методом генной инженерии. Он обладает противовирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью. Ректальный путь введения препарата позволяет обеспечить быструю доставку активных компонентов в кровь и быстрое наступление терапевтического эффекта.

Целью исследования была оценка эффективности лечения генерализованной цитомегаловирусной инфекции у детей грудного возраста комбинацией ганцикловира и препарата ВИФЕРОН® (патент на изобретение № 2602953 от 27 октября 2016 г.).

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на базе Инфекционной клинической больницы № 1 г. Ярославля и Областного перинатального центра с 2008 по 2017 гг. Критериями включения пациентов в исследование были возраст до 2 мес., постоянное проживание в Ярославле и Ярославской области, установленный диагноз генерализованной ЦМВИ. В исследование было включено 52 ребенка. Получено информированное согласие родителей на проведение специфической терапии. Диагноз ЦМВИ устанавливали на основании клинико-anamnestических и лабораторных данных: обнаружения ДНК ЦМВ в сыворотке крови, ликворе, слюне, моче; количественного определения ЦМВ в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); наличия анти-ЦМВ IgM, анти-ЦМВ IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), результатов биохимического анализа крови (уровень билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы). Проводили УЗИ паренхиматозных органов и слюнных желез. Все дети осмотрены специалистами: оториноларингологом, неврологом, при необходимости — гематологом; наблюдались инфекционистом, неонатологом и иммунологом.

Все пациенты взяты в исследование в возрасте до 2 мес., преобладали мальчики — 32 (61,5%), девочек

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон α -2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата



P N001142/01*

P N000017/01

P N001142/02

для медицинских работников и фармацевтов



**Блокирует
размножение
вируса**



**Защищает
здоровые клетки
от заражения**



**Восстанавливает
баланс иммунной
системы**

* ВИФЕРОН® Мазь — детям с 1 года

ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

было 20 (38,5%). У 50 детей выявлены симптомы гепатита, у 25 — энцефалита, у 6 — менингоэнцефалита, у 12 — пневмонии, у 18 — нефрита, у 10 — энтерита, у 9 — холангита.

Были сформированы 3 группы пациентов.

В 1-ю группу вошли 25 детей, получавших комбинированную терапию ганцикловиром в течение 14—21 дня, затем ИФН- α -2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами витаминами С и Е (ВИФЕРОН®) (патент на изобретение РФ № 2602953 от 27 октября 2016 г.).

Во 2-ю группу включены 17 пациентов, получавшие только ганцикловир.

А 3-ю группу составили 10 детей, у которых применяли симптоматическое лечение ЦМВИ: гепатопротекторы, антибиотики широкого спектра действия (цефтриаксон, ампициллины) в возрастных дозировках. Эти пациенты приехали из других городов, где лечились по поводу ЦМВИ в стационарах и поликлиниках.

Все дети находились в лечебном учреждении с высоким уровнем диагностических и лечебных возможностей [12], а ежемесячное динамическое наблюдение инфекционист и педиатр осуществляли в амбулаторных условиях.

Результаты и их обсуждение

Пациентам 1-й и 2-й групп при обнаружении положительной ДНК ЦМВ из крови в количестве 10^5 копий/мл и более и при любом количестве вируса в ликворе, наличии анти-ЦМВ IgM или низкоавидных анти-ЦМВ IgG по жизненным показаниям, на основании врачебного консилиума, заключения медицинской комиссии и информированного согласия родителей начинали лечение ганцикловиром из расчета 5—7,5 мг на 1 кг массы тела внутривенно 2 раза в сутки в течение 14—21 дня под контролем ПЦР крови и ликвора на наличие ДНК ЦМВ.

У всех детей 1-й группы использование ганцикловира в течение 14 дней способствовало снижению количества вируса в крови на 10 — 10^2 копий/мл, а через 21 день — на 10^2 — 10^3 копий/мл, но элиминации вируса ни у одного из пациентов достигнуто не было. После окончания курса терапии наблюдалась положительная клиничко-лабораторная динамика: исчезновение менингеальных, очаговых симптомов, уменьшение размеров печени, селезенки; снижение вирусной нагрузки в крови до 10^4 — 10^3 копий/мл. Всех пациентов 1-й группы с 14—21-го дня переводили на лечение препаратом ВИФЕРОН® 150 000 МЕ по оригинальной схеме: по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем — по 1 суппозиторию 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница) до достижения отрицательного результата ПЦР крови на ДНК ЦМВ. Контроль вирусной нагрузки методом ПЦР осуществляли 1 раз в месяц в течение 3—6 месяцев.

При последующем применении препарата ВИФЕРОН® по оригинальной схеме в течение 3—6 мес. в 100% происходила элиминация вируса из крови: через 3 мес. — у 8 (32%), через 4 мес. — у 10 (40%), через 5 мес. — у

5 (20%), через 6 мес. — у 2 (8%). При достижении элиминации вируса из крови (отрицательный результат ПЦР) лечение препаратом ВИФЕРОН® прекращали. Рецидива ЦМВИ в 1-й группе не было ни у одного ребенка. Отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие побочных реакций при контроле показателей клинического анализа крови.

У детей 2-й группы применение ганцикловира в течение 14 дней способствовало снижению количества вируса в крови на 10 — 10^2 копий/мл, а через 21 день — на 10^2 — 10^3 копий/мл, но элиминации вируса ни у одного из пациентов не произошло. Эти пациенты выделяли цитомегаловирус из крови на протяжении всего периода наблюдения. У детей сохранялись проявления гепатоспленомегалии, незначительное увеличение трансаминаз в биохимическом анализе крови и сегментопении — в общем анализе крови (8—12%).

Вирусная нагрузка у больных 3-й группы при применении симптоматической терапии не только не уменьшилась, но у 1 пациента увеличилась на 10 — 10^2 копий/мл, что свидетельствует о репликации вируса и продолжении инфекционного процесса.

Таким образом, при лечении генерализованной ЦМВИ у детей грудного возраста, достижение элиминации вируса из крови, ликвора, и перевода вируса в неактивное состояние достигается сочетанным использованием комбинированной противовирусной терапии в виде ганцикловира, а в дальнейшем препаратом ВИФЕРОН®.

В настоящее время все пациенты находятся под казначеством наблюдением специалистов, с проведением динамического количественного исследования ДНК ЦМВ в плазме крови.

Представленный способ лечения генерализованной ЦМВИ успешно используется в стационарах и поликлиниках Ярославля и Ярославской области.

Выводы

- Для лечения генерализованной ЦМВИ у детей первого года жизни впервые была использована комбинированная схема: сочетание ганцикловира и интерферона ИФН- α -2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами витаминами С и Е (ВИФЕРОН®).
- В течение 3—6 месяцев наблюдения зарегистрирован переход вируса в неактивное состояние.
- Данный способ лечения генерализованной ЦМВИ у детей грудного возраста является эффективным и надежным, предупреждает развитие осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no possible conflicts of interest.

Литература/References:

1. Кистенева Л.Б., Чешик С.Г., Колобухина Л.В., Околышева Н.В. Цитомегаловирусная инфекция у женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Эпидемиология и инфекционные болезни, актуальные вопросы, 2014; 3: 25—29.
[Kisteneva L.B., Cheshik S.G., Kolobukhina L.V., Okolysheva N.V. Cytomegalovirus infection in women with a history of obstetric an-

- amnesis. *Epidemiology i Infetsionnyye Bolezni=Aktual'nyye vo-prosy*, 2014; 3: 25–29. (In Russ.))
2. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А. Цитомегаловирусная инфекция. Практика педиатра. 2009; (10): 5–11. [Yacyk G.V., Odinaeva N.D., Belyaeva I.A. Cytomegalovirus infection. *Praktika pediatria*, 2009; (10): 5–11. (In Russ.)]
 3. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.Н., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 225–31. [Uchajkin V.F., Nisevich N.N., Shamsheva O.V. *Infectious diseases and vaccination in children. Textbook for high schools*. Moscow: GEOTAR-Media, 2007; 225–31. (In Russ.)]
 4. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Цитомегаловирусная инфекция у детей: клиника, диагностика, лечение. Учебное пособие для студентов. Ярославль, 2015:112с. [Kochkina S.S., Sitnikova E.P. *Cytomegalovirus infection in children: clinical features, diagnosis, treatment*. Teaching aid for students. Yaroslavl, 2015:112c. (In Russ.)]
 5. Swanson E.C., Schleiss M.R. Congenital cytomegalovirus infection; new prospects for prevention and therapy. *Pediatr. Clin. North Am.* 2013. April; 60(2):10.1016.
 6. Kimberlin D.W., Jester P.M., Sanchez P.J. et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N.Engl.J. Med.* 2015. March, 5. 372:933–943.
 7. Артемчик Т. А., Шишко Г. А., Астапов А. А. Клинико-лабораторные критерии выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Военная медицина*, 2014; 1:30–35. [Artemchik T. A., Shishko G. A., Astapov A. A. Clinical and laboratory criteria for the choice of therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Voyennaya meditsina*, 2014; 1:30–35.]
 8. Клинические рекомендации (проект) по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции. <http://raspm.ru/index/php/metodicheskie-rekomendatsii>. [Clinical guidelines (project) for the diagnosis, treatment and prevention of congenital cytomegalovirus infection. <http://raspm.ru/index/php/metodicheskie-rekomendatsii>. (In Russ.)]
 9. Петрова Г.В., Шахгильдян В.И., Чистозвонова Е.А., Пугачева Т.А., и др. Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2016; 15(2): 61–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-2-61-68> [Petrova G.V., Shakhgildyan V.I., Chistozvonova E.A., Pugacheva T.A. Experience of Using the Antiviral Therapy of Generalized Congenital Cytomegalovirus Infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016; 15(2): 61–8. (In Russ.). DOI:10.22627/2072-8107-2016-15-2-61-68]
 10. Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Новорожденные дети и особенности системы интерферонов. *Вестник Ферона*. 2013; (2): 15–8. [Volodin N.N., Degtyareva M.V. Newborns and features of the interferon system. *Vestnik FERONA*. 2013; (2): 15–8. (In Russ.)]
 11. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариенко Р.Ю. Виферон — комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М., 2006. [Malinovskaya V.V., Delenyan N.V., Arienko R.Yu. *Viferon is a complex antiviral and immunomodulatory drug for children and adults. A guide for physicians*. Moscow, 2006. (In Russ.)]

Информация о соавторах:

Ситникова Елена Павловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: sep.med@mail.ru

Elena Sitnikova, MD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases of the Faculty of Physiology of the State Medical University of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia; e-mail: sep.med@mail.ru

Формирование здоровья у детей первого полугодия жизни методом превентивной терапии женщин с рецидивирующим течением герпетической инфекции

М. А. Овчинникова, Г. В. Санталова, И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

В статье представлена комплексная оценка состояния здоровья детей в первом полугодии жизни в зависимости от способа профилактики рецидивов герпетической инфекции у женщин на прегравидарном и антенатальном этапах. В работе использованы молекулярно-биологический, иммуноферментный, биохимический, инструментальные методы. Отмечена взаимосвязь между частотой рецидивов герпетической инфекции во время беременности, осложнениями гестации и соматической патологией у детей первого полугодия жизни. Результаты исследования подтверждают благоприятное влияние догестационной и антенатальной иммунокорректирующей и противовирусной превентивной терапии рецидивов заболевания на состояние плодово-плацентарного комплекса, течение беременности, механизмы фетопротекции в отношении внутриутробного инфицирования вирусом простого герпеса.

Ключевые слова: рецидивирующая герпетическая инфекция, прегравидарная подготовка, беременность, здоровье детей

Formation of Health in Infants by Method of Preventive Therapy of Women with a Recurrent Herpetic Infection

M. A. Ovchinnikova, G. V. Santalova, I. S. Lipatov, Yu. V. Tezikov

Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

The article presents a comprehensive assessment of the health status of children in the first half of life, depending on the method of preventing recurrences of herpetic infection in women at pregravid and antenatal stages. The work used molecular-biological, immuno-enzymatic, biochemical, instrumental methods. The relationship