Оптимизация терапии при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, у новорожденных

Л. В. КРАВЧЕНКО, М. А., ЛЕВКОВИЧ, М. В. ПЯТИКОВА

Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оптимизация терапии у новорожденных детей с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6 типа.

Материалы и методы. Первую подгруппу (I A) составили дети, получавшие наряду с симптоматической терапией и противовирусную терапию лекарственным препаратом ацикловир ($n = 22$). Вторую подгруппу (I B) составили дети, получавшие помимо симптоматического лечения, противовирусную терапию (ацикловир) и иммунозаместительную терапию (иммуноглобулин человека нормальный, иммуноивенин) ($n = 21$). Экспрессию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток периферической крови определяли на проточном лазерном цитофлуориметре «Beckman COULTER» Epics XL II. Типирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ CD19+ фирмы IMMUNOTECH (Франция).

Результаты. У больных, получивших курс этиотропной и иммунозаместительной терапии (I B подгруппа) на фоне общепринятой, зарегистрировано достоверно более высокое содержание относительного количества Т-лимфоцитов CD3+, за счет субпопуляции Т-хелперов CD4+, а также повышение CD16+ и статистически значимое снижение цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+.

Выводы. У детей раннего возраста с инфекцией, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, назначение комплексной терапии, включающей препараты ацикловира, иммуноивенина, является наиболее эффективным.

Ключевые слова: новорожденные, герпесвирусная инфекция, Т-лимфоциты

Optimization of the therapy for infection caused by Herpes virus 6 in newborns

L. V. Kravchenko, M. A. Levkovich, M. V. Pyatikova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The purpose of the article is to optimize therapy in newborn children with infection caused by herpes virus type 6.

Materials and methods. The first subgroup (I A) was made up of children who, along with symptom therapy and antiviral therapy with the drug acyclovir ($n = 22$). The second subgroup (I B) was made up of children who received antiviral therapy (acyclovir) and immunose-topical therapy (human immunoglobulin normal) ($n = 21$) in addition to the symptomatic treatment. Expression of membrane markers of immunocompetent cells of peripheral blood was determined on a flow laser cytometer «Beckman COULTER» Epics XL II. Lymphocyte typing was carried out with monoclonal antibodies to CD3 differentiation clusters, CD4, CD8, CD16 CD19 by IMMUNOTECH (France).

Results. At the patients who received a course of etiotropy and immunoreplacement therapy (I B subgroup) against the background of standard, registered authentically higher content of relative quantity of T-lymphocytes of CD3, at the expense of subpopulation T-helper of CD4 and also increase in CD16 and statistically significant decrease cytotoxic T-lymphocytes, CD8.

Conclusions. In children of early age with infection caused by herpes virus type 6, administration of a complex therapy including acyclovir preparations, human immunoglobulin normal, is most effective.

Keywords: newborns, herpesvirus infection, T-lymphocytes

Для цитирования: Л. В. Кравченко, М. А. Левкович, М. В. Пятикова. Оптимизация терапии при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, у новорожденных. Детские инфекции. 2020; 19(1):44-47
doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-44-47

For citation: L.V. Kravchenko, M. A. Levkovich, M. V. Pyatikova. Optimization of the therapy for infection caused by Herpes virus 6 in newborns. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(1):44-47
doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-44-47

Контактная информация: Кравченко Лариса Вахтанговна (Larisa V. Kravchenko), д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону; MD, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; larakra@list.ru; orcid.org/0000-0002-0036-4926

Герпесвирусные инфекции являются причиной развития многих соматических заболеваний и занимают ведущее место среди причин мертворождаемости, преждевременных родов, младенческой смертности, заболеваемости новорожденных, способствуя ранней инвалидизации детей и представляя собой важнейшую медико-социальную проблему современной перинатологии [1]. Различают 8 представителей семейства герпесвирусов, поражающих человека. Одним из них является вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6). В настоящее время для выявления HHV-6, наряду с ПЦР, применяют серодиагностику (определение специфических антител классов IgM и IgG), которая позволяет отслеживать реактивацию HHV-6 инфекции и контролировать эффективность терапии [2, 3]. Обнаружение ДНК вируса герпеса 6 типа в плазме и определение высокого титра вируса — более чувствительный метод для диагностики первичной инфек-

ции. У большинства детей, умерших в детском возрасте от различных причин, фоновым заболеванием была внутриутробная инфекция или связанное с ней иммунодефицитное состояние [4]. Клиническая картина герпесвирусной инфекции 6 типа у детей первых трех месяцев жизни ассоциирована с тяжестью течения заболевания [5]. Известно, что защита против вирусов и бактерий осуществляется в результате координированной работы иммунной системы. Все герпесвирусы, в том числе и вирус герпеса 6 типа (HHV-6), имеют выраженное иммуносупрессивное действие, подавляют клеточные и гуморальные реакции иммунитета. Клеточный иммунитет является важным в контроле первичной инфекции HHV-6 и впоследствии в поддержании латентного состояния [6—12].

В настоящее время наиболее изученными и эффективными средствами лечения инфекций, вызванных герпес

Таблица 1. Характеристика клинических симптомов у детей с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6 типа, в динамике лечения
Table 1. Characteristics of clinical symptoms in children with type 6 herpes virus-induced infection in treatment dynamics

Клинические симптомы Clinical symptoms	Группа I Group I, n = 43		Подгруппа IA Subgroup IA n = 22			Подгруппа IB subgroup IB, n = 21			P (IA и IB подгруппы) P (IA и IB subgroup)
	n	%	n	%	P (I группа и IA подгруппа) (Group I and subgroup IA)	n	%	P (I группа и IB подгруппа) (Group I and subgroup IB)	
Конъюгационная желтуха Conjugated jaundice	13	31	0*	—	<0,001	0	—	<0,001	< 1
Акроцианоз/Acrocyanosis	31	72,1	4	18,2	<0,00001	2	9,5	<0,0000001	< 0,35
Гипотрофия/Hypotrophy	23	53,4	14	63,6	< 0,28	6	28,5	< 0,04	< 0,02
Гепатомегалия/ Hepatomegalia	20	46,5	12	54,5	< 0,34	5	23,8	< 0,05	< 0,03
Лимфаденит/Lymphadenitis	1	2,3	1	4,5	< 0,62	1	4,7	< 0,6	< 0,74
Спленомегалия/ Splenomegalia	9	20,9	9	40,9	< 0,06	1	4,7	< 0,08	< 0,005
Гипертермия /Fever	7	17,2	0	—	< 0,03	2	9,5	< 0,32	< 0,23

вирусами, являются ациклические нуклеозиды. Ацикловир — ациклический аналог гуанозина, впервые синтезированный в 1974 г. Ацикловир обладает *in vitro* специфической ингибирующей активностью против ВПГ-1, -2, ВВО, ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6. Таким образом, учитывая, что терапия инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, не стандартизирована, изучение различных клинических проявлений HHV-6-инфекции в зависимости от стадии процесса, возраста пациента, и отработка схем терапии являются актуальной проблемой неонатологии.

Цель исследования: оптимизация терапии у детей первых месяцев жизни с инфекцией, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось по дизайну проспективного, рандомизированного с открытым назначением препаратов и «слепой» оценкой результатов лечения, включавшей сопоставление клинических и иммунологических параметров у новорожденных с учетом схемы проводившейся терапии.

Исследование проводили у 43 доношенных новорожденных и детей первых месяцев жизни с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6 типа, дважды: в острый период, что совпадало с началом проведения терапии и через три месяца после лечения. Заболевание протекало в тяжелой форме. При поступлении в стационар новорожденные с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6 типа, получали симптоматическое лечение, включающее применение интерферона, метаболических препаратов, витаминов, ноотропных препаратов, стимуляторов регенерации тканей, пробиотиков.

В последующем наблюдение за этими новорожденными осуществлялось в течение первых трех месяцев жизни. Были выделены следующие подгруппы.

Первую подгруппу (I A) составили дети, получавшие наряду с симптоматической терапией и противовирусную

терапию лекарственным препаратом ацикловир ($n = 22$). Вторую подгруппу (I B) составили дети, получавшие помимо симптоматического лечения, противовирусную терапию (ацикловир, Acyclovir, 30 мг/кг массы в сутки, внутривенно капельно) и иммунозаместительную терапию (иммуноглобулин человека нормальный Immunglobulinum humanum normale — иммуновенин, внутривенно капельно, 4 мл/кг массы в сутки) ($n = 21$).

Исследование было одобрено Локальным независимым этическим комитетом от 16.06.2011 №34/1.

Для выявления вируса герпеса 6 типа использовали метод полимеразной цепной реакции. В качестве материала для исследования у пациентов служили периферическая кровь и моча. Обнаружение возбудителя методом ПЦР проводилось с использованием наборов реагентов производства «Ампли Сенс» (ЦНИИ Эпидемиологии г. Москва) и оборудования, включающего многоканальный амплификатор ДНК «Терций» (производство ДНК-Технология г. Москва) с компьютером и программным обеспечением. Определение специфических антигенов классов IgG и IgM в сыворотке крови к вирусу герпеса 6 типа проводилось иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Экспрессию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток периферической крови определяли на проточном лазерном цитофлуориметре «Beckman COULTER» Epics XL II. Типирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ CD19+ фирмы IMMUNOTECH (Франция). Для сравнения показателей использовали контрольную группу 30-ти условно-здоровых детей в возрасте до одного месяца без герпесвирусной инфекции.

Достоверность полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Обработка исходных рядов признаков осуществлялась с использова-

Таблица 2. Динамика иммунологических показателей у детей с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6 типа, в зависимости от проводимой терапии

Table 2. The dynamics of immunological parameters in children with infection caused by herpes simplex virus type 6, depending on the therapy

Иммунологический показатель Immunological index	Группа I Group I, n = 58 (до лечения before treatment)	Подгруппа I A Subgroup IA, n = 22 (после лечения after treatment)		Подгруппа I B, n = 21 Subgroup IB (после лечения after treatment)		Контрольная группа Control group	P(IA и контрольная группа) IA and control group	P (IB и контрольная группа) IB and control group
			P(I группа и IA подгруппа group I and IA subgroup)		P(I группа и IB подгруппа group I and IB subgroup)			
CD3 (%)	54,1 (51,2–60,3)	50,1 (47,7–50,8)	< 0,1	60,8** (59,5–66,4)	< 0,0003	44,5	< 0,002	< 0,006
CD4 (%)	35,6* (36,8–38,6)	35,2 (34,5–35,8)	< 0,76	40,2** (38,4–42)	< 0,15	44,5	< 0,002	< 0,005
CD8 (%)	28,4 (25,4–31,3)	25,6 (24,9–27,7)	< 0,26	22,9** (21,3–25,2)	< 0,67	20,2	< 0,006	< 0,003
CD16 (%)	2,07* (1,65–2,7)	2,25 (1,38–2,6)	< 0,98	2,75 (2,2–3,2)	< 0,05	4,3	< 0,006	< 0,005
CD19 (%)	11,5* (10,3–14,8)	9 (7,8–10,2)	< 0,001	12,9 (7,85–15,5)	< 0,03	2,9	< 0,001	< 0,005

* — достоверность различия между показателями здоровых и больных детей до лечения $p < 0,05$, * — a statistically significant difference between the indicators of healthy and sick children before treatment $p < 0,05$, ** — достоверность различий между подгруппами I A и I B $p < 0,05$, ** — a statistically significant difference between sub-groups I a and I B $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы, в скобках даны значения 1–3. Note: The results are represented as median, the values in brackets are 1–3

нием пакетов прикладных программ Statistica версии 6.0 и EXCEL 2003, SPSS 13.0, MegaStat. Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический метод Вилкоксона для независимых групп с помощью пакета AtteStat 9.2. При помощи пакета SPSS рассчитывались доверительные интервалы для медиан. Пересечение интерквартильных интервалов не говорит об отсутствии достоверных различий сравниваемых групп. Различия сравниваемых величин признавались статистически достоверными при уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Неспецифические для инфекционного процесса симптомы, такие как иктеричность кожи и склер, признаки сосудистой дезадаптации имели стойкую положительную динамику (табл. 1). Иктеричность кожных покровов не отмечалась в динамике в обеих подгруппах в 100% случаев. Акроцианоз после проведенного лечения достоверно реже встречался в обеих подгруппах ($p < 0,00001$ и $p < 0,0000001$ соответственно).

При обследовании детей в течение первых трех месяцев жизни было установлено, что на фоне терапии ацикловиром и иммуновенином достоверно реже сохранялась гипотрофия ($p < 0,02$), увеличение печени ($p < 0,04$), спленомегалия ($p < 0,005$) по сравнению с пациентами, получавшими терапию только ацикловиром.

Обращает внимание нарастание процента детей, страдающих гипотрофией разной степени тяжести, в подгруппе IA. Аналогичные изменения отмечены и в отношении гепатомегалии.

У всех больных, получивших монотерапию ацикловиром и комплексную терапию, включавшую наряду с про-

тивовирусной терапией, иммунозаместительное лечение, была проведена оценка иммунного статуса (табл. 2).

Реакция иммунной системы при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, у новорожденных сопровождается изменениями клеточного и гуморального звеньев. В начале заболевания отмечалось снижение относительной доли Т-лимфоцитов CD4+, CD16+, что являлось причиной тяжелого течения заболевания. При этом относительное количество В-лимфоцитов (CD19+) было статистически значимо повышено по сравнению с контрольной группой детей.

У больных, получивших курс этиотропной и иммунозаместительной терапии (IB подгруппа) на фоне общепринятой, зарегистрировано достоверно более высокое содержание относительного количества Т-лимфоцитов CD3+, за счет субпопуляции Т-хелперов CD4+, а также повышение CD16+ и статистически значимое снижение цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 после лечения по сравнению с IA подгруппой пациентов.

При этом в обеих подгруппах после проведенного лечения сохранялись нарушения гуморального звена иммунитета, что подтверждалось сохранением увеличения общего пула В-лимфоцитов (CD19+) по сравнению с контрольной группой детей.

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что проведение этиотропной терапии в сочетании с иммунозаместительной и иммуномодулирующей наглядно отразилось в изменениях клеточного звена иммунитета в виде увеличения общей популяции Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов (CD4+) и количественного снижения субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) у детей первых месяцев жизни с инфекцией, вызванной вирусом гер-

песа 6 типа, в отличие от стандартной терапии, сочетавшейся только с ацикловиром.

Однако абсолютной нормализации выявленных изменений изученных показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы после лечения у детей в течение первых трех месяцев жизни не происходит, что не исключает возможности развития поздних проявлений инфекции и является основанием для диспансерного наблюдения.

Проведенное исследование свидетельствует о том, что целью современной фармакотерапии инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у новорожденных и детей раннего возраста, является не только этиотропная терапия, но и потенцирование защитных сил организма.

Выводы

1. У детей раннего возраста с инфекцией, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, назначение комплексной терапии, включающей препараты ацикловир и иммуноглобулин человека нормальный (иммуновенин), является наиболее эффективным.

2. Сочетание этиотропной и иммунотропной терапии у новорожденных и детей раннего возраста с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6 типа, способствует достоверному сокращению частоты гипотрофии и гепатоспленомегалии.

3. Включение иммуноглобулина человека нормального (иммуновенина) в комплекс терапии, наряду с этиотропным лечением, выявило отчетливые иммуномодулирующие эффекты, характеризующиеся достоверно более высоким содержанием относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+) и снижением CD8+ через 3 месяца от начала лечения по сравнению с группой детей, получавших только этиотропную терапию.

Литература/References:

- Мелёхина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Горелов А.В., Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. Архив внутренней медицины. 2016; 6(1):13–19. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.J., Gorelov A.V., Chugunova O.L. Current concept of human herpesvirus type 6 infection. *Arhiv Vnutrennej Mediciny*, 2016; 6(1):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19>
- Никольский М.А., Радыш М.В. Роль вирусов герпеса человека 6 и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей. Вопросы диагностики и педиатрии. 2012; 4(4): 46–48. Nikolsky M.A., Radysh M.V. The role of human herpes viruses, type 6 and 7, in the development of febrile seizures in children. *Voprosy Diagnostiki i Peditrii*. 2012; 4(4): 46–48. (In Russ.)
- Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е., Ермакова Т.М., Тебенков А.В. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Детские инфекции. 2012; 1: 60–63. Kalugina M.Yu., Karazhas N.V., Ryibalkina T.N., Boshyan R.E., Ermakova T.M., Tebenkov A.V. The importance of diagnosis of infection caused by human herpes viruses type 6. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2012; 1:60–63. (In Russ.)
- Кравченко Л.В. Роль нарушений активации Т-лимфоцитов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией в случаях позднего обнаружения ДНК цитомегаловируса. Инфекция и иммунитет. 2019; 9(2): 288–294. Kravchenko L.V. A role of impaired neonatal T cell activation upon late CMV detection. *Infektsiya i Immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9(2):288–294. (In Russ.) doi:10.15789/2220-7619-2019-2-288-294

- Пятикова М.В., Кравченко Л.В., Левкович М.А. Клиническая характеристика герпетической инфекции 6 типа у детей. Фундаментальные исследования. 2015; 1: 342–345. Pyatikova M.V., Kravchenko L.V., Levkovich M.A. Clinical characteristics of herpes infection 6 type of children. *Fundamental'nye Issledovaniya=Fundamental Research*. 2015; 1:342–345. (In Russ.)
- Камбачокова З.А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных рецидивирующим генитальным герпесом. Медицинский вестник Башкортостана. 2012; 7(1): 46–49. Kambachokova Z.A. Cell mediated and humoral immunity status in patients with recurrent genital herpes. *Medicinskij Vestnik Bashkortostana=Bashkortostan Medical Journal*. 2012; 7(1):46–49. (In Russ.)
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: СпецЛит., 2013:670. Isakov V.A., Arkhipova Ye.I., Isakov D.V. *Herpesvirusnyye Infektsii Cheloveka*. SPb.: SpetsLit., 2013:670. (In Russ.)
- Иммунотерапия: Руководство для врачей / под ред. Хаитова Р.М., Атауллханова Р.И., Шульженко А.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:768. Immunoterapiya: Rukovodstvo dlya vrachey / ed. Khaitov R.M., Ataulakhonov R.I., Shul'zhenko A.Ye. 2-ye izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2018:768. (In Russ.)
- Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015. 28(2):313–335. doi:10.1128/CMR.00122–14.
- Кравченко Л.В. Уровень цитокинов при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Современные проблемы науки и образования, 2017; 2:79. Kravchenko L.V. Level of cytokines at children in first months of life with the infection caused by the Epstein-Barr virus. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2017; 2:79. (In Russ.) <http://www.science-education.ru>
- Кравченко Л.В., Левкович М.А., Пятикова М.В. Роль полиморфизма гена интерферон-γ и интерферонпродукции в патогенезе инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа у детей раннего возраста. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(6):357–361. Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Pyatikova M.V. The role of polymorphism of the gene of interferon-γ and interferonoproduction in the pathogenesis of infection caused by herpes 6 type virus in children of early age. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2018; 63(6):357–361. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-357-361>
- Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии. «РМЖ» (Русский медицинский журнал). 2018; 1(8): 39–45. Shubelko R.V., Zuykova I.N., Shulzhenko A.E. Human herpesviruses infections: clinical features and opportunities of therapy. *Russkij Medicinskij Zhurnal=Russian Medical Journal (RMJ)*, 2018; 1(8):39–45. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Левкович Марина Аркадьевна (M. Levkovich), д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ; MD, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; xlma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

Пятикова Марина Валерьевна (M. Pyatikova), врач педиатрического отделения № 1 НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ; Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; aibolit.marina@mail.ru

Статья поступила 20.01.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.