

Профилактика острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с хроническими герпетическими инфекциями

О.В. Первишко^{✉1}, Н.Г. Соболева², Т.Г. Баум¹, А.А. Левченко¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²Клиника «G8-centre», Краснодар, Россия

Аннотация

Обоснование. Первичное инфицирование вирусами чаще всего приводит к развитию острого периода заболевания, однако длительное персистирование с появившимися клиническими проявлениями может считаться маркером иммунного неблагополучия. Цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) непосредственно подавляют интерферогенез и влияют на возможность адекватного реагирования на новые вирусные агенты.

Цель. Изучить эффективность профилактики острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с хроническими герпетическими инфекциями в виде интерферона α-2b в суппозиториях и водного раствора витамина D.

Материалы и методы. В сравнительное исследование включены 214 детей раннего возраста с длительной герпетической инфекцией (ЦМВ, ВЭБ). Сформировано 2 группы наблюдения, основная группа получала препарат интерферона α-2b в суппозиториях 125 тыс. мг по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю в течение 1 мес в сочетании с использованием витамина 25(ОН)D в профилактических дозировках в зависимости от уровня в сыворотке крови. Группа контроля после перенесенных герпетических инфекций не получала профилактического лечения. После окончания курса приема витамина D методом полимеразной цепной реакции определяли количественное содержание в крови, слюне, моче ЦМВ, ВЭБ, концентрацию сывороточного уровня витамина 25(ОН)D, и в случае отклонения от нормы этих показателей курс лечения продолжали до 6 мес.

Результаты. Выбранная схема профилактики достоверно ($p \leq 0,05$) снижает количество повторных респираторных заболеваний и бактериальных осложнений за год в основной группе. Средняя продолжительность острых респираторных инфекций в группе контроля составила 12,9 дня, что на 5 дней больше по сравнению с основной группой пациентов. Обострение ЦМВ- и ВЭБ-инфекции в большем проценте отмечалось в контрольной группе и имело место у 31 (48,4%) ребенка. Данные стабилизации клинической картины подтверждаются лабораторными показателями в виде снижения вирусной активности ЦМВ, ВЭБ, определенной методом полимеразной цепной реакции.

Заключение. Применение препарата интерферона α-2b в суппозиториях 125 тыс. мг и водного раствора витамина D у детей раннего возраста уменьшает частоту, длительность, тяжесть течения вновь возникающих острых респираторных инфекций на фоне основной патологии. Оптимальный уровень витамина D повышает местную реактивность слизистых оболочек носоглотки и нормализует иммунореактивность организма ребенка.

Ключевые слова: дети, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, витамин D

Для цитирования: Первишко О.В., Соболева Н.Г., Баум Т.Г., Левченко А.А. Профилактика острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с хроническими герпетическими инфекциями. Педиатрия. Consilium Medicum. 2021;4:374–377. DOI: 10.26442/26586630.2021.4.201349

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются одной из значимых проблем в педиатрии, что обусловлено их широким распространением, множественностью путей передачи, неспецифичностью клинической картины [1]. ГВИ у детей – актуальная проблема современной клинической практики [2–4].

Первичное инфицирование вирусами чаще всего приводит к развитию острого периода заболевания, однако длительное персистирование с появившимися клиническими проявлениями может считаться маркером иммунного неблагополучия [5]. Нередки и смешанные вирусные инфекции, характеризующиеся суммацией патологических проявлений различных острых респираторных вирусных инфекций и, соответственно, видоизмененной клинической картиной [6].

Цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) непосредственно подавляют интерферогенез и влияют на возможность адекватного реагирования на новые вирусные агенты. Данные процессы обусловлены переключением иммунного ответа на латентного оппортунистического возбудителя.

Формирование иммунной депрессии приводит к длительным затяжным рецидивирующим заболеваниям, приводящим к осложнениям и появлению измененного иммунного статуса ребенка. Наряду с системной иммунодепрессией также снижается и местная реактивность слизистых оболочек носоглотки за счет незавершенности фагоцитоза, приводящая к восприимчивости новых вирусных агентов [7].

Множество исследований направлено на изучение факторов защиты, повышение иммунореактивности организма ребенка, в том числе и определение роли витамина D в поддержании функционирования иммунной системы. Доказано, что в организме человека клетками-мишенями для витамина D являются антимикробные моноциты и другие антигенпрезентирующие клетки (АПК) врожденного иммунитета, в частности дендритные клетки, регулирующие уровень антимикробных белков.

Метаанализ 12 исследований ($n=2279$) показал, что недостаточная обеспеченность витамином D ассоциирована с большим риском инфекций нижнего респираторного тракта у детей: у пациентов с инфекциями уровни

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Первишко Олеся Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: ole-pervishko@yandex.ru

Соболева Наталья Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., глав. педиатр Клиники «G8-centre»

Баум Тамара Гивиевна – канд. мед. наук, доц. каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО КубГМУ

Левченко Анна Андреевна – клинический ординатор каф. терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ

[✉]Olesya V. Pervishko – Cand. Sci. (Med.), Kuban' State Medical University. E-mail: ole-pervishko@yandex.ru

Natalia G. Soboleva – D. Sci. (Med.), Prof., G8-Centre Clinic

Tamara G. Baum – Cand. Sci. (Med.), Kuban' State Medical University

Anna A. Levchenko – Clinical Resident, Kuban' State Medical University

Prevention of acute respiratory infections in children early age with chronic herpetic diseases infections

Olesya V. Pervishko^{✉1}, Natalia G. Soboleva², Tamara G. Baum¹, Anna A. Levchenko¹

¹Kuban' State Medical University, Krasnodar, Russia;

²G8-Centre Clinic, Krasnodar, Russia

Abstract

Background. Primary viral infection most often results in acute disease, but prolonged persistence with emerging clinical manifestations may be considered a marker of immune malaise. Cytomegalovirus (CMV) and Epstein–Barr virus (EBV) directly suppress interferonogenesis and affect the ability to adequately respond to new viral agents.

Aim. To investigate the efficacy of prophylaxis of acute respiratory infections in infants with chronic herpes infections with interferon α -2b suppositories and aqueous vitamin D solution.

Materials and methods. The comparative study enrolled 214 infants with persistent herpes infections (CMV, EBV). Two observation groups were formed, the main group received interferon α -2b preparations in suppositories, 125,000 mg, 1 suppository 2 times a day, 3 times a week for 1 month, in combination with vitamin 25(OH)D in prophylactic doses depending on serum levels. The control group received no prophylactic treatment after herpetic infections. After completion of vitamin D therapy quantitative content of CMV, EBV in blood, saliva, urine, concentration of serum level of vitamin 25(OH)D was determined by polymerase chain reaction method, and in case of deviation from normal values the treatment course was continued up to 6 months.

Results. The chosen scheme of prophylaxis significantly ($p \leq 0.05$) reduced the number of recurrent respiratory diseases and bacterial complications during a year in the study group. The average duration of acute respiratory infections in the control group was 12.9 days, which was 5 days longer than in the main group of patients. An exacerbation of CMV and EBV infection was more common in the control group, occurring in 31 (48.4%) children. These stabilizing clinical pictures were confirmed by laboratory indexes in the form of reduced viral activity of CMV, EBV, determined by polymerase chain reaction.

Conclusion. Administration of interferon α -2b in suppositories of 125,000 mg and an aqueous solution of vitamin D in infants decreases frequency, duration and severity of new-onset acute respiratory infections in children against the background of underlying pathology. Optimal level of vitamin D increases local reactivity of nasopharyngeal mucous membranes and normalizes immunoreactivity of the child's organism.

Keywords: children, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, vitamin D

For citation: Pervishko OV, Soboleva NG, Baum TG, Levchenko AA. Prevention of acute respiratory infections in children early age with chronic herpetic diseases infections. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2021;4:374–377. DOI: 10.26442/26586630.2021.4.201349

25(OH)D в сыворотке крови были снижены в среднем до 8,75 нмоль/л, что ниже, чем у здоровых сверстников. Также была установлена корреляция между степенью дефицита витамина D и тяжестью протекания заболевания [8].

В настоящее время накоплен опыт лечения герпетических инфекций препаратами иммуноглобулинового ряда, интерферонами и индукторами интерферона, верицидными препаратами, гипериммунными лекарственными средствами. Учитывая длительное хроническое персистирование ЦМВ- и ВЭБ-инфекции в организме ребенка, необходимо проводить курсы профилактической направленности респираторных инфекций с использованием всех клинических эффектов комбинированной терапии интерферонами в сочетании с витамином D.

Цель исследования – изучить эффективность профилактики острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с хроническими герпетическими инфекциями.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 214 детей раннего возраста в течение 2 лет с длительной герпетической инфекцией (ЦМВ, ВЭБ), обратившихся на амбулаторный прием в клинику-диагностическое отделение. Наблюдаемые дети в остром периоде герпетических инфекций (ЦМВ, ВЭБ) получали курсы комбинированной терапии ацикловиrom, инозина пранобексом, ликописом.

Всем пациентам проводили исследование общего анализа крови, определение в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа антител иммуноглобулина (IgM, IgG к ЦМВ и антител IgM, IgG к антигену вирусного капсида (VCA) и ядерному антигену (NA) ВЭБ, выделение в крови, слюне и моче ДНК ЦМВ, ВЭБ методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией.

До курса профилактики определяли в сыворотке крови уровень 25(OH)D. Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с рекомендациями Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» (Москва, 2018 г.): нормальное содержание – 30–100 нг/мл, дефицит – <20 нг/мл, недостаточность – 21–29 нг/мл, избыточность – >100 нг/мл витамина D.

Наблюдаемый контингент детей был разделен на 2 группы, при этом основная группа получала препарат интерферона α -2b в суппозиториях 125 тыс. мг по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю в течение 1 мес в сочетании с использованием витамина 25(OH)D в профилактических дозировках в зависимости от уровня в сыворотке крови в соответствии с рекомендациями Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» (табл. 1) [9].

После окончания курса приема витамина D определяли методом ПЦР количественное содержание в крови, слюне, моче ЦМВ, ВЭБ, концентрацию сывороточного уровня витамина 25(OH)D, и в случае отклонения от нормы этих показателей курс лечения продолжали до 6 мес.

Таблица 1. Рекомендации по профилактическим дозам витамина D [9]

Table 1. Recommendations for prophylactic doses of vitamin D [9]

Возраст	Профилактическая доза, МЕ/сут*
1–6 мес	1000
От 6 до 12 мес	1000
От 1 года до 3 лет	1500
От 3 до 18 лет	1000

*Вне зависимости от вида вскармливания (не требуется пересчет дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании).

Группа контроля после перенесенных герпетических инфекций не получала профилактического лечения.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью t-критерия Стьюдента при вероятности безошибочного прогноза 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Оценка клиничко-лабораторной эффективности проведена в динамике, результаты которой представлены в табл. 2, 3. Выбранная схема достоверно ($p \leq 0,05$) подтверждает снижение количества повторных респираторных заболеваний и бактериальных осложнений за год в основной группе. Средняя продолжительность острых респираторных инфекций (ОРИ) в группе контроля составила 12,9 дня, что на 5 дней больше по сравнению с основной группой пациентов. Обострение ЦМВ- и ВЭБ-инфекции в большем проценте отмечалось в контрольной группе и имело место у 31 (48,4%) ребенка.

Стабилизация клинического состояния сопровождалась нормализацией показателей, подтвержденной лабораторными исследованиями, в частности имело место достоверное уменьшение сроков определения ЦМВ и ВЭБ по ПЦР крови и слюны количественным методом. В более ранние сроки имело место восстановление уровня нейтрофилов в общем анализе крови (см. табл. 3).

Клинический пример

На амбулаторный прием обратились родители доношенного мальчика 2 лет 7 мес с жалобами на частые респираторные инфекции до 10 раз за год, низкую прибавку массы тела, периодические возникающие отиты среднего уха.

Из анамнеза заболевания стало известно, что пациент перенес сочетанную герпетическую инфекцию (ЦМВ, ВЭБ), по поводу чего получал комбинированную терапию ацикловиром и Нормомедом. Родители отмечали улучшение состояния в течение 1 мес с последующим развитием частых респираторных инфекций, бактериальных осложнений в виде острого среднего отита, аденоидита. В течение месяца сохранялись субфебрильная температура до 37,3°C, признаки интоксикационного синдрома (слабость, утомляемость, недомогание). Имели место периодические подъемы температуры до субфебрильных показателей, увеличение лимфатических узлов, тонзиллиты в течение 1 года.

При клиническом обследовании обращали на себя внимание наличие низкой прибавки массы тела, увеличение переднешейных лимфатических узлов до 1,5 см в диаметре, гипертрофия миндалин 1–2-й степени, наличие аденоидита.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови определялось снижение абсолютного количества нейтрофилов ($< 1,2 \times 10^9/\text{л}$) при увеличении в формуле лимфоцитов до 69% и моноцитов до 14%.

По данным ПЦР в количественном варианте определялось наличие вируса в крови – от 2300 до 800 копий/мл в течение 2 мес и в слюне – от 9500 до 1400 копий/мл в течение 4 мес. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови – 19 нг/мл, что соответствовало дефициту.

По результатам сонографического обследования печени выявлялись увеличенные размеры правой доли, диффузные изменения паренхимы, что говорит о влиянии герпетических инфекций на органы-мишени (печень, селезенку).

Таблица 2. Показатели клинических проявлений у детей с герпетическими инфекциями (ЦМВ и ВЭБ)

Table 2. Clinical features in children with herpes infections (Cytomegalovirus – CMV and Epstein-Barr virus – EBV)

Клинические проявления	Основная группа (n=150)	Группа контроля (n=64)
Частота новых заболеваний ОРИ, количество за год	4,82±0,12*	7,13±1,01
Средняя продолжительность ОРИ, дни	7,1±0,81	12,9±1,61
Частота бактериальных осложнений после перенесенной ОРИ, количество за год	2,41±0,32*	4,15±0,93
Обострение ЦМВ- и ВЭБ-инфекции, абс. (%)	17 (11,3)	31 (48,4)

* $p \leq 0,05$ – достоверные различия клинических проявлений между основной и контрольной группами.

Таблица 3. Показатели лабораторной диагностики у детей с герпетическими инфекциями (ЦМВ и ВЭБ)

Table 3. Lab values in children with herpes infections (CMV and EBV)

Лабораторные показатели	Основная группа (n=150)	Группа контроля (n=64)
Длительность определения в крови ЦМВ и ВЭБ методом ПЦР, дни	14,9±2,14*	29,01±3,81
Длительность определения в слюне ЦМВ и ВЭБ методом ПЦР, дни	29,5±1,09*	43,9±1,61
Нейтропения ($> 1,8 \times 10^9/\text{л}$) в общем анализе крови, мес	2,18 ± 0,18*	5,06 ± 0,27*

* $p \leq 0,05$ – достоверные различия клинических проявлений между основной и контрольной группами.

Учитывая данные клиничко-лабораторного обследования, диагноз пациента: сочетанная герпетическая инфекция (ЦМВ, ВЭБ), хроническое течение, репликация вируса. Вторичная нейтропения. Дефицит витамина D (19 нг/мл).

После обследования пациенту назначили схему, включающую препарат интерферона α -2b в суппозиториях 125 тыс. мг по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю в течение 1 мес в сочетании с витамином D в дозе 3000 МЕ/сут до 1 мес.

Применение лечебных дозировок витамина D восстановило концентрацию в сыворотке крови данного витамина до 33 нг/мл на 4-м месяце наблюдения. Эти результаты позволили перейти с лечебных доз витамина D на профилактические (1000 МЕ/сут) и продолжить прием до 6 мес.

Данные ПЦР на ЦМВ и ВЭБ в крови стали отрицательными в течение 2,5 мес лечения. Вирусы сохранялись в слюне до 1500 копий/мл 5 мес при отсутствии клинических проявлений, переводя данное заболевание в стадию выздоровления. Длительность указанной схемы профилактики составила 5 мес.

Стабилизация показателей нейтрофилов и восстановленные формулы крови наступили к 5-му месяцу наблюдений.

Во время использования указанной схемы лечения мать ребенка не отмечала побочных эффектов терапии, положительно оценивала ее эффективность.

За время профилактики (6 мес) отмечалось улучшение общего состояния пациента в виде стабильной прибавки

массы тела, уменьшения количества и длительности ОРВИ, отсутствия бактериальных осложнений.

Заключение

Профилактика ОРВИ препаратами интерферона α -2b в суппозиториях 125 тыс. мг и витамина D у детей раннего возраста с хроническими герпетическими инфекциями уменьшает частоту, длительность, тяжесть течения вновь возникающих ОРВИ на фоне основной патологии. Снижается количественный показатель вирусной активности ЦМВ и ВЭБ в крови, слюне, моче, что улучшает течение инфекционного процесса, переводя процесс из стадии обострения в состояние стойкой ремиссии. Восстанавливается уровень витамина D до оптимального значения для нормализации иммунного ответа, что повышает местную реактивность слизистых оболочек носоглотки.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Литература/References

1. Боковой А.Г., Вершинина М.Г., Медкова А.Ю., Ковалев И.В. Оптимизация комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. *Детские инфекции*. 2019;18(2):36–40 [Bokovoy AG, Verшинina MG, Medkova AYU, Kovalev IV. Optimization of complex treatment of infectious mononucleosis in children. *Children Infections*. 2019;18(2):36–41 (in Russian)]. DOI:10.22627/2072-8107-2019-18-2-36-41
2. Лысенкова М.Ю., Каражас Н.В., Мелехина Е.В., и др. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. *Детские инфекции*. 2018;17(2):17–21 [Lysenkova MYu, Karazhas NV, Melekhina EV, et al. Herpesvirus infections in children with recurrent respiratory diseases. *Children Infections*. 2018;17(2):17–21 (in Russian)]. DOI:10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21
3. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н., и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. М.: Спецкнига, 2012 [Karazhas NV, Malyshev NA, Rybalkina TN, et al. *Sovremennyye aspekty herpesvirusnoy infektsii*. Moscow: Spetskniga, 2012 (in Russian)].
4. Заплатников А.Л., Шахгильдян В.И., Подзолкова Н.М., и др. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (Взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога). *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018;2(10):45–50 [Zaplatnikov AL, Shakhgilydyan VI, Podzolkova NM, et al. Is it possible to prevent the consequences of congenital cytomegalovirus infection? (View of an obstetrician-gynecologist, infectious disease specialist and neonatologist). *Russkii meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2018;2(10):45–50 (in Russian)].
5. Царегородцев А.Д., Ружицкая Е.А., Кистенева Л.Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;1:5–9. Режим доступа: <https://rucont.ru/efd/607176> [Tsaregorodtsev AD, Ruzhitskaya EA, Kisteneva LB. *Persistiruyushchie infektsii v pediatrii: sovremennyy vzglyad na problemu*. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017;1:5–9. Available at: <https://rucont.ru/efd/607176> (in Russian)].
6. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Острые респираторные инфекции у детей. Проблема полипрагмазии. *Медицинский совет*. 2016;16:64–7 [Mizernitsky YuL, Melnikova IM. *Acute respiratory infections in children: a problem of polypragmasy*. *Meditsinsky sovet*. 2016;16:64–7 (in Russian)].
7. Юлиш Е.И., Галецкая С.Г., Баличенцева И.В., и др. Этиопатогенетическая терапия рекуррентных респираторных заболеваний у детей раннего возраста при различном течении герпесвирусных инфекций: Методические рекомендации. Донецк, 2010 [Iulish EI, Galeckaia SG, Balichentseva IV, et al. *Etiopathogenetic therapy of recurrent respiratory diseases in young children with a different course of herpes virus infections: Guidelines*. Donetsk, 2010 (in Russian)].
8. Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct*. 2017;47(1):77–84.
9. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. Национальная программа. М., 2018 [Nedostatocnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: *sovremennyye podhody k korrektsii*. *Natsional'naya programma*. Moscow, 2018 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.12.2021



OMNIDOCTOR.RU