

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия



2016, том 4, №1

Восточная
Европа

Pediatrics. Eastern Europe

International scientific journal

2016, volume 4, number 1



ISSN 2307-4345 (print)
ISSN 2414-2204 (online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Г.В.Бекетова, Н.О. Савичук

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика

G. V. Beketova, N.O. Savichuk

Schupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

ВИРОМ ЧЕЛОВЕКА И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ БОЛЕЗНЕЙ. ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Human Virome and its Role in the formation of Diseases. Herpes infection in children: current approaches to therapy

Резюме. В статье Бекетовой Г.В., Савичук Н.О., “Виром человека и его роль в формировании болезней. Герпетическая инфекция у детей: современные подходы к терапии” представлены данные, касающиеся вирусного компонента микробиома человека – вирома и его роли в поддержании здоровья и формировании болезней. 18% вирома человека составляют герпесвирусы. Среди них 8 являются возбудителями заболеваний человека. Обсуждены вопросы эпидемиологии, путей заражения, особенностей патогенеза и клиники герпетической инфекции у детей. Определена современная стратегия лечения герпесвирусных заболеваний. Обоснована целесообразность использования препарата двойного (противовирусного и иммуномодулирующего) действия Новирин, который содержит инозина пранобекс.

Ключевые слова: виром, дети, герпесвирусы, герпетическая инфекция, лечение, инозина пранобекс, Новирин

Summary: In the article “Human Virome and its Role in the formation of Diseases. Herpes infection in children: current approaches to therapy” was written by G.V. Beketova, N.O. Savichuk, data on viral component of the human microbiome – Virome and its role in the maintenance of health and the formation of disease are presented. 18% of Virome constitute human herpesviruses. Among them, 8 are the causative agents of human diseases. The questions of epidemiology, mode of transmission, pathogenesis and clinical features of herpes infection in children are discussed. Determined modern treatment strategy of herpesviruses diseases in children. The expediency of use of the drug dual (an antiviral and immunomodulating) action Novirin which contains inosine pranobex.

Keywords: Virome, children, herpes, herpes infection, treatment, inosine pranobex, Novirin

Вирусы являются наиболее распространёнными инфекционными агентами на Земле [3, 8, 18, 20]. Вирусный компонент микробиома называют виромом или “вирусным метагеномом” [13, 20]. Виром представляет собой совокупность всех вирусов, находящихся на слизистых оболочках (СО) и коже человека [26, 27]. С одной стороны – это вирусы, которые вызывают острую, постоянную или латентную инфекции, с другой стороны – интегрированные в геном человека. Виром включает в себя как эукариотические, так и прокариотические вирусы (бактериофаги) [9, 10, 21]. Доказано, что эукариотические вирусы оказывают значительное влияние на состояние здоровья человека. Они являются причиной острых самоограничивающихся или неконтролируемых, персистирующих и хронических инфекций, протекающих как с симптомами, так и бессимптомно (латентно). У каждого индивидуума свой уникальный виром с неповтори-

мым набором штаммов вирусов (рис.1.) [10].

Виром – это часть организма человека и многие скрытые, бессимптомно живущие вирусы присутствуют в нём постоянно. При этом иммунная система (ИС) защищает организм от их патогенного воздействия. Вопреки распространённому мнению, патогенных вирусов значительно меньше, чем индигенных (полезных). При этом, наше понимание роли индигенных вирусов для поддержания здоровья человека находится в зачаточном состоянии [9, 10, 21].

В настоящее время всестороннее изучение всех классов микроорганизмов, в том числе и вирусов, присутствующих в различных биотопах человека, проводится в рамках международного проекта “Микробиом человека”, который финансируется Национальными институтами здравоохранения всех развитых стран мира [13]. Изучение вирома даст возможность определить роль

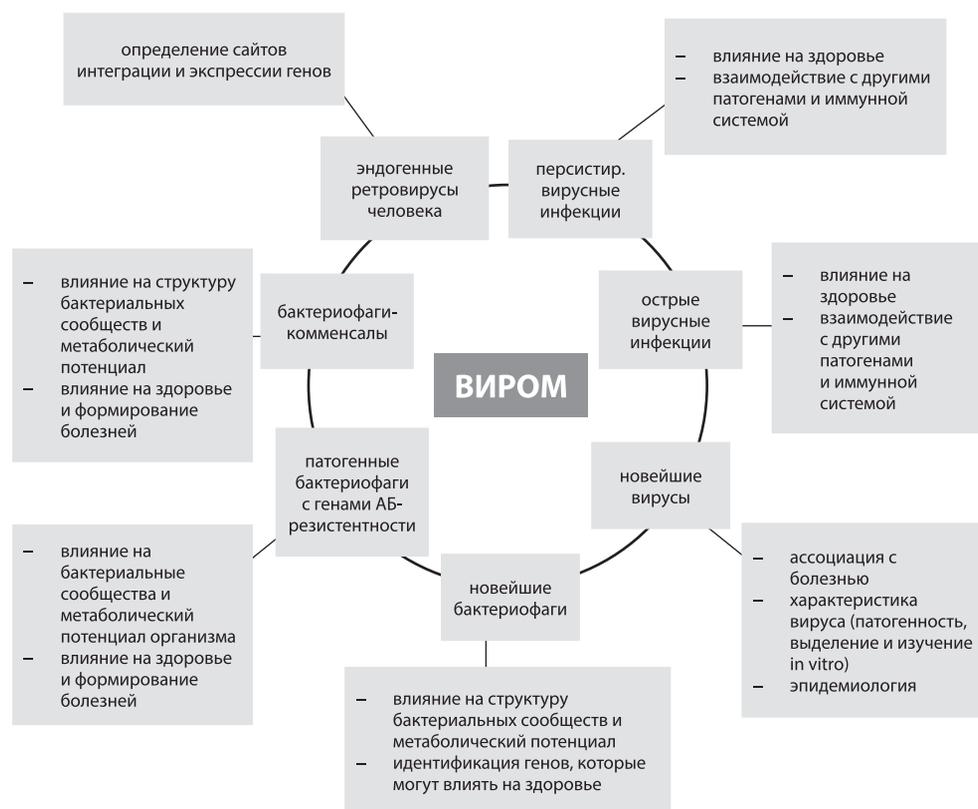


Рис. 1. Виром человека (по Delwart E., Racaniello V., 2013). Компоненты виroma человека охарактеризованы с помощью метода секвенирования. Эти категории не исключают друг друга. После идентификации вирусов может быть определено их влияние на здоровье человека и микробные сообщества. Примеры последствий, которые ассоциируются с каждым компонентом виroma, перечислены в ячейках

его компонентов в поддержании здоровья и формировании болезней, особенно у детей и у пациентов с ослабленным иммунитетом, а также будет способствовать выявлению новых вирусов [17].

Современными методами секвенирования доказано, что среди вирусов, представляющих виром человека 18% занимают герпесвирусы (ГВ) (рис.2) [9, 11].

Герпесвирусы (лат. Herpesviridae) – большое семейство ДНК-содержащих вирусов, вызывающих разнообразные болезни, имеющие большое как медицинское, так и социальное значение. Они встречаются не только у человека и млекопитающих, но и у птиц, рептилий, амфибий и рыб. Название семейства происходит от греч. ἕρπειν (herpein) и латинского “herpo”, что означает “ползаю”. Герпесвирус имеет диаметр 120-150 нм, состоит из капсида с гликопротеидами, внешней и внутренней оболочек (рис.3.), термоллабилен, инактивируется при температуре 50-52°C через 30 минут, быстро разрушается под воздействием ультрафиолетового облучения, этилового спирта, органических растворителей, устойчив к низким температурам и высушиванию [11, 18].

Эпидемиология герпетической инфекции (ГИ). По мнению экспертов ВОЗ в настоящее время в мире речь идёт о пандемии ГИ, поскольку ГВ заражено большинство взрослого и детского населения нашей планеты. К 5 годам жизни инфицированность ГВ составляет 60%, а в 15 лет – почти 90%. Высокая восприимчивость детей к ГИ обуславливается незрелостью их мукозального им-

мунитета (низкий уровень SIgA; слабо развиты герминативные центры в структурах лимфоузлов; несформированные лимфоэпителиальные узелки, незначительное количество макрофагов и плазматических клеток в СО, которые менее плотные, чем у взрослых и через них легко проникают различные антигены) [6, 7, 25]. Кроме того, в современных условиях кардинально меняются свойства ГВ, что обуславливает раннее начало ГИ, возникновение её новых клинических (часто и непрерывно рецидивирующих) форм, сложностей в диагностике, резистентности возбудителей к традиционным методам терапии. Доказана нейро-, эпителио-, гепато- и иммунотропность ГВ с высокой вероятностью формирования неопластических процессов при частом рецидивировании, тяжёлых поражений центральной и вегетативной нервной системы, особенно при внутриутробном заражении плода (рис.4) [14, 19].

На сегодня известно около 200 видов вирусов семейства Herpesviridae, которые имеют особые механизмы взаимодействия с ИС хозяина. Вирусная ДНК экспрессирует определенные гены и, соответственно, кодируемые ими белки, которые и определяют жизненный цикл вируса в клетках хозяина, приводя к трансформации их фенотипических свойств. Трансформация клеток вызывает развитие иммунопатологических реакций, направленных против собственного организма с развитием вирусиндуцированной иммуносупрессии, что способствует персистенции ГВ у человека на протяжении

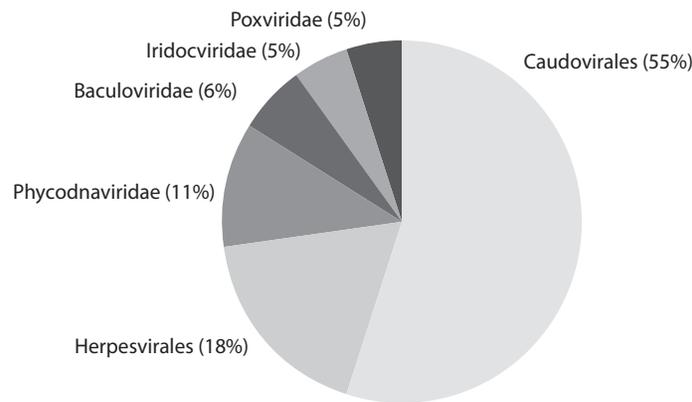


Рис. 2. Процент последовательностей выделенных дцДНК вирусов методом секвенирования

нии всей его жизни. В клетках ГВ переходят в латентное состояние при котором нарушается их полный репродуктивный цикл и патогены находятся в них в виде субвирусных структур без клинических проявлений заболевания [6, 7, 8].

ГВ являются облигатным внутриклеточными агентами. При заражении человека ГВ адгезируются на клетках-мишенях, затем освобождаются от капсида и дополнительной оболочки-конверта, с последующим внедрением их ДНК в ядро клетки. Затем на ядерной мембране идет образование и созревание новых вирионов и их отпочковывание. Для построения оболочки ГВ, капсида и ДНК, используются аминокислоты, белки, липопротеиды и нуклеозиды клетки-хозяина. По мере истощения внутриклеточных резервов, эти молекулы поступают в инфицированную клетку из межтканевых пространств [6, 11, 16, 18, 25].

Семейство ГВ в соответствии с классификацией Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) делится на 4 подсемейства:

- α -герпесвирусы (alpha-herpesvirinae, VC 31.1.),
- β -герпесвирусы (beta-herpesvirinae, VC 31.2.),
- γ -герпесвирусы (gamma-herpesvirinae, VC 31.3.)
- подсемейство неклассифицируемых вирусов.

На сегодня известно 8 патогенных для человека типов ГВ, которые вызывают различные заболевания [8].

Классификация ГИ. При непродолжительной цир-

куляция ГВ в организме развиваются острая или интапарантная (безсимптомная) формы; при длительной – латентная, хроническая (с рецидивами) или медленная формы. В зависимости от механизма заражения ГИ бывает врожденная и приобретенная: первичная, вторичная (рецидивирующая). Кроме того, выделяют типичные формы (поражение СО и пищеварительного тракта (ПТ) (стоматит, гингивит, фарингит), глаз (офтальмогерпескератит, конъюнктивит), кожи (герпес губ, лица, рук, ягодич), гениталий, нервной системы (менингит, неврит, энцефалит), генерализованные: висцеральные (пневмонии, гепатит, эзофагит) и диссеминированные (сепсис), а также атипичные формы (отечная, герпетиформная экзема Капоши, язвенно-некротическая, геморрагическая) [24].

В детском возрасте наибольшее клиническое значение имеют вирусы простого герпеса (ВПГ) (Herpes simplex), которые подразделяются на ВПГ I типа (Herpes labialis), поражающий СО глаз, ротовой полости, носа, красную кайму губ, кожу лица и т.п., а также ВПГ II типа (Herpes genitalis) – причина генитального герпеса. Клинически манифестная рецидивирующая форма ГИ, вызванной ВПГ, формируется у 15-25% инфицированных и диагностируется при наличии до 6 повторных эпизодов симптомов болезни в течение года. Часто рецидивирующая форма устанавливается при количестве рецидивов заболевания более 6 за год [15].

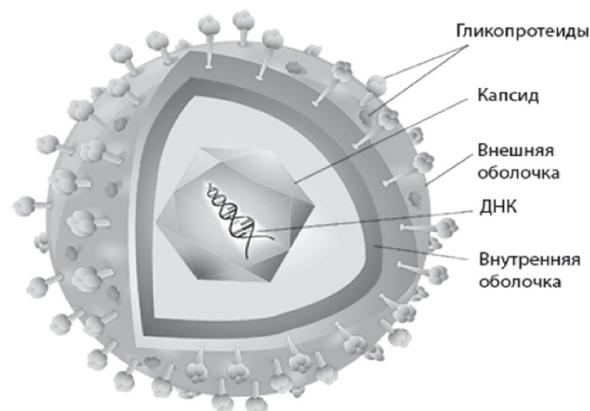


Рис. 3. Структура вируса герпеса



Рис. 4. Внутриутробное поражение плода при трансплацентарном заражении

Особенностями герпетической инфекции, вызванной ВПГ является [24]:

- 1) пожизненная персистенция ВПГ в организме за-

разившегося, что указывает на отсутствие формирования стерильного иммунитета (т.е., противогерпетические антитела присутствуют, но возбудитель организм

Таблица 1.-Герпесвирусы человека и вызываемые ими заболевания

| Тип герпес-вируса человека | Вид вируса | Подсемейство вируса | Род вируса | Вызываемая болезнь |
|---|--|---------------------|--------------------------------------|--|
| Герпесвирус человека тип I (Human Herpesvirus-I, HHV-I) | Вирус простого герпеса первого типа, ВПГ-I (Herpes simplex virus-I, HSV-I) | α-герпес-вирус | Симплекс-вирус (Simplexvirus) | Оральный (стоматит, герпес губ) и генитальный герпес |
| Герпес-вирус человека тип II (Human Herpesvirus-II, HHV-II) | Вирус простого герпеса второго типа, ВПГ-II (Herpes simplex virus-II, HSV-II) | α-герпес-вирус | Симплекс-вирус (Simplexvirus) | Оральный и чаще генитальный и вагинальный герпес |
| Герпес-вирус человека тип III (Human Herpesvirus-III, HHV-III) | Вирус ветряной оспы (Varicella-zoster virus, VZV) | α-герпес-вирус | Вариоцелловирус (Varicellovirus) | Ветряная оспа (варицелла, varicella), опоясывающий лишай (зостер, zoster) |
| Герпесвирус человека тип IV (Human Herpesvirus-IV, HHV-IV) | Вирус Эпштейна – Барр, ВЭБ (Epstein – Barr virus, EBV) | γ-герпес-вирус | Лимфокриптовирус (Lymphocryptovirus) | Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, лимфомы ЦНС у пациентов с иммунодефицитным синдромом, пост-трансплантанный лимфопролиферативный синдром (post-transplant lymphoproliferative syndrome, PTL), назофарингеальная карцинома |
| Герпес-вирус человека тип V (Human Herpesvirus-V, HHV-V) | Цитомегаловирус человека, ЦМВ (Human cytomegalovirus, HCMV) | β-герпес-вирус | Цитомегаловирус (Cytomegalovirus) | Инфекционный мононуклеоз, ретинит, гепатит, увеличение органов брюшной полости, воспаление слюнных желез |
| Герпес-вирус человека тип VI, ВГЧ-6 (Human Herpesvirus-VI, HHV-VI) | Розеоловирус (HHV-6A и 6B) | β-герпес-вирус | Розеоловирус | Детская розеола (розеола инфантум, roseola infantum) или экзантема (экзантема субитум, exanthem subitum) |
| Герпес-вирус человека тип VII, ВГЧ-7 (Human Herpesvirus-VII, HHV-VII) | Розеоловирус (HHV-7) | β-герпес-вирус | Розеоловирус | Вероятная причина синдрома хронической усталости, часто сосуществует с вирусом герпеса 6-го типа |
| Герпесвирус человека тип VIII, ВГЧ-8 (Human Herpesvirus-VIII, HHV-VIII, KSHV) | Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) | γ-герпес-вирус | Радиновирус (Rhadinovirus) | Саркома Капоши, первичная лимфома серозных полостей, некоторые разновидности болезни Кастельмана |

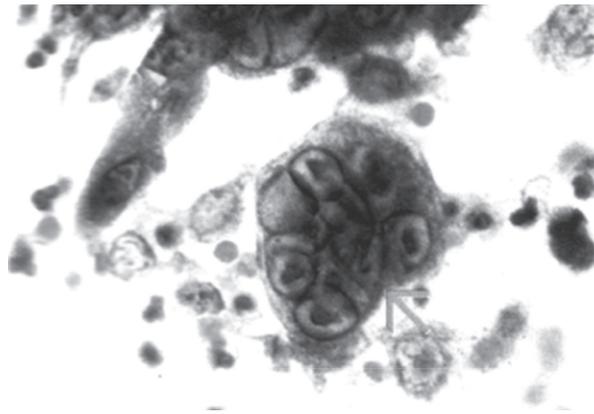


Рис. 5. Многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями вирусов герпеса (тельца Коудри)

не покидает);

2) влияние ВПГ на ИС с формированием вторичного иммунодефицита, который с течением времени проявляется снижением сопротивляемости ребёнка к респираторным инфекциям, кожным возбудителям;

3) онкогенность ВПГ II типа – вероятность возникновения рака шейки матки при частых рецидивах заболевания;

4) тератогенность ВПГ II типа и его способность вызывать спонтанные аборт и преждевременные роды, врожденную патологию новорожденных, нарушать их эмбрио- и органогенез;

5) формирование хронической формы болезни практически у всех пациентов, развитие частых рецидивов, что существенно нарушает качество жизни больных.

Особенности формирования иммунного ответа при ГИ, вызванной ВПГ [15].

Характерной особенностью иммунного ответа при ГИ является отсутствие полной элиминации возбудителя из организма человека в связи с низкой иммуногенность ВПГ и т.н. «особыми взаимоотношениями» вируса с ИС, которые протекают с включением нескольких фаз иммунной защиты:

1. Фаза раннего иммунного ответа (первые дни контакта ГВ и макроорганизма) – охватывается структура-

ми моноцитарно-макрофагального звена, дендритными клетками, естественными киллерами (группа лимфоцитов, поверхность которых покрыта противогерпетическими антителами IgM и IgG, разрушающих свободно циркулирующие вирионы), компонентами системы комплемента. Результатом взаимодействия является массовая миграция клеток воспаления к очагу повреждения, синтез альфа- и бета-интерферонов, способствующих формированию невосприимчивости клеток-мишеней к вирусу – с одной стороны, и уничтожение уже инфицированных клеток – с другой.

2. Фаза поздней защиты характеризуется тем, что макрофаги представляют герпесвирусы Т-, а также и В-лимфоцитам с последующей их трансформацией в антителообразующие плазматические клетки. Антитела связывают вирус, находящийся внеклеточно. В эту же фазу происходит синтез макрофагами и лимфоцитами провоспалительных медиаторов, что завершает защитную реакцию воспаления [24].

Типоспецифический иммунный ответ формируется за 14-28 дней после первичной встречи организма с ВПГ вне зависимости от формы заболевания (с типичными проявлениями или без симптомов). При полноценно сформированном стереотипе иммунного ответа на ВПГ с наличием достаточного пула высокоavidных длитель-

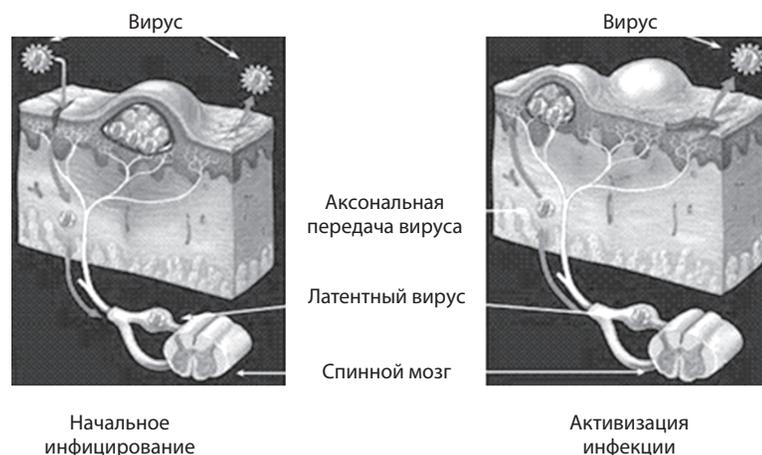


Рис. 6. Патогенез формирования и рецидивирования герпетической инфекции у детей

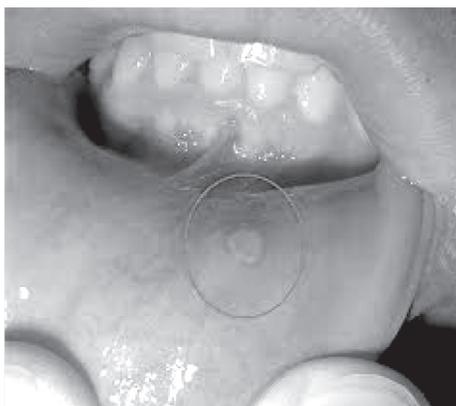


Рис. 7. Герпетическая эрозия слизистой оболочки нижней губы

но живущих противогерпетических IgG ГИ приобретает латентное течение. Реактивация ГИ без её клинически манифестных проявлений приводит к повторной наработке антител. В случае формирования неполноценного специфического (противогерпетического) иммунного ответа формируются клинически манифестная рецидивирующая, часто или непрерывно рецидивирующая формы ГИ, которые сопровождаются снижением функциональной активности и общего количества Т- и В-лимфоцитов, изменениями в системе интерферонов, макрофагальном клеточном звене [18].

Источником заражения ВПГ является больной различными формами заболевания (в т.ч. латентными) или вирусоноситель. Передача инфекции осуществляется контактным, воздушно-капельным, трансплацентарным и трансфузионным путями [25].

Патогенез ГИ. ГВ адгезируются и проникают в клетки СО и кожи (инкубационный период 6-12 дней). Размножение вирусов в эпителиоцитах сопровождается гиперемией СО или кожи, возникновением везикул, затем эрозий (обусловлено цитолитической активностью возбудителя), формированием многоядерных гигантских клеток Цанка с внутриядерным включением ГВ (тельца Коудри) (рис.5) [15, 24, 25, 26, 27].

ГВ распространяются гематогенно, лимфогенно и неврогенно с поражением лимфоидных структур, печени, селезёнки. Через несколько дней из места локального поражения ГВ по сенсорным нейронам проникают в чувствительные ганглии, где затем длительно персисти-

руют в латентной форме. Обострение ГИ происходит под воздействием физических факторов (инфекция, переохлаждение, гиперинсоляция) или психологического стресса, когда ГВ по нейронам достигают клеток-мишеней с формированием клинически манифестного рецидива (рис.6.) [14].

Клинические признаки ГИ. Заболевание, вызванное ВПГ, обычно протекает бессимптомно, но у детей часто бывает лихорадка, увеличение лимфатических узлов, везикулярный гингивит и стоматит (рис. 7), а у взрослых – фарингит и тонзиллит [15, 24].

Иногда возникают первичные тяжёлые кератоконъюнктивиты с рубцовыми изменениями роговицы при частом рецидивировании ГИ (рис.8.).

Первичные кожные заболевания (герпетический панариций) (рис. 9) возникают при повреждении кожного покрова (обычно на пальцах).

Этапы формирования клинических проявлений ГИ представлены на рис. 10.

ГВ входят в т.н. TORCH-комплекс и передаются от матери к ребенку во время беременности и родов, являясь причиной возникновения врождённых уродств, локальных форм ГИ (45%), а также генерализованного герпеса (25%), герпетических энцефалитов и менингоэнцефалитов новорождённых (35%) [8, 14].

ВПГ вызывает различные по степени тяжести клинические проявления – от легкой до угрожающей жизни. Оралабиальный и генитальный герпес являются распространенными поражениями, которые чаще всего



Рис. 8. ГИ левого глаза и кожи века ребенка



Рис. 9. Герпетический панариций

лечат в амбулаторных условиях, однако, некоторые пациенты требуют неотложной помощи, по-этому, врачи должны быть осведомлены о возможных осложнениях ГИ [7, 8, 11, 15].

На заметку практическому врачу! “Минорность” клинических проявлений заболевания, которые ассоциируются преимущественно с Herpes labialis, Herpes nasalis, дерматитом, вводит в заблуждение клиницистов, препятствует формированию реального видения распространенности патологического процесса. Это обуславливает и “локальный” подход к лечению пациента, что в большинстве случаев не позволяет даже облегчить течение инфекции [14, 15].

Характер течения ГИ, частота и тяжесть рецидивов, в значительной степени, определяется состоянием ИС. Формирование адекватного иммунного ответа на антигены ГВ зависит от генетически детерминированных особенностей реагирования ребёнка, степени физиологической зрелости его общего и местного иммунитета и иммунного ответа в целом, выраженности транзиторного иммунодефицита на фоне рекуррентных респираторных заболеваний, детских инфекций, вакцинаций, которые предшествовали острой форме заболевания [24].

Среди острых форм ГИ у детей ведущее место занимают поражения верхних отделов ПТ, в частности, полости рта (стоматит), губ (хейлит) и кожи челюст-

но-лицевой области (ЧЛО) (дерматит) (рис.11.). Особое беспокойство специалистов вызывает значительное (в 5–6 раз) увеличение вероятности возникновения часто рецидивирующей формы ГИ кожи ЧЛО, которое наблюдается в последнее десятилетия во всем мире [7].

На сегодня риск рецидивирования герпетического стоматита и Herpes labialis есть у каждого второго ребенка, перенесшего острую форму заболевания.

Первичная (острая) форма герпеса у большинства детей возникает в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Подавляющее большинство детей в возрасте 3 лет имеют в сыворотке крови высокий титр специфических IgG антител к ВПГ, что свидетельствует об их раннем контакте с антигенами возбудителя [22].

Особенностью течения ГИ в настоящее время есть также высокий уровень формирования ассоциаций ВГ с другими, тропными к СО ПТ возбудителями (в частности, грибами рода *Candida*, *Helicobacter pylori* (*H.p.*) с возрастанием частоты деструктивных и распространенных форм поражений гастродуоденальной зоны [1, 5, 12]. Такие поражения отличаются более тяжёлым клиническим течением, частыми рецидивами, длительным сроком эпителизации деструктивных дефектов [23], резистентностью к общепринятой терапии, формированием в дальнейшем язв желудка и двенадцатиперстной кишки, протекающих с выраженным болевым абдоминальным синдромом, развитием тяжелых осложнений (кровоте-

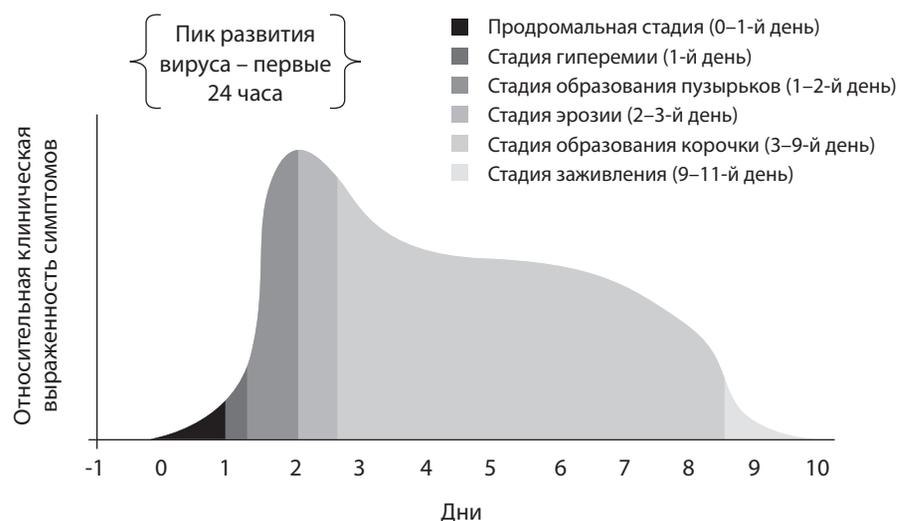


Рис. 10. Развитие клинических проявлений герпетической инфекции у детей



Рис. 11. Герпетическое поражение кожи челюстно-лицевой области

чений, перфорации) [2] с дальнейшей инвалидизацией больных. Последнее обуславливает и социально-медицинские, и экономические аспекты проблемы.

Следует отметить, что рецидивирующий герпес (РГ) чаще всего протекает на фоне дисфункций и хронических заболеваний у ребёнка. Характер сопутствующих заболеваний и степень их активности в значительной степени обуславливают частоту обострений ГИ. У подавляющего большинства детей (96%) с РГ выявляют хронические заболевания ЛОР-органов. У каждого третьего пациента произведены оперативные вмешательства на регионарных иммунокомпетентных органах (адено-, тонзилл-, аппендэктомии) [6].

Таким образом, РГ у детей сопровождается [22, 24]:

1) персистенцией ГВ в сенсорных ганглиях на регионарной стадии ГИ с формированием дермоневрального развития патологического процесса;

2) периодические рецидивы диссеминации ГВ с колонизацией регионарных нервных ганглиев;

3) формирование иммунодефицита в части нарушения функций, которые обеспечивают защиту СО и кожи с истощением (супрессией) неспецифических и специфических иммунных реакций;

4) патологическая колонизация СО и кожи возбудителями других оппортунистических инфекций грибковой, бактериальной и вирусной природы с формированием ассоциированных типов заболеваний;

5) наличие нарушений обмена веществ, дисфункций и хронических заболеваний;

6) дисрегуляция главных механизмов гомеостаза, прежде всего нейро-иммунно-эндокринных, с риском генерализации заболевания.

Вышеуказанное определяет тактику лечения больных с рецидивирующими и часто рецидивирующими формами герпеса с использованием современных подходов к контролю за рецидивами ГИ направленными на:

1) супрессию ГВ на разных этапах его репродукции с ослаблением (“истощением”) популяции вируса и последующей его элиминацией из регионарных нервных ганглиев;

2) формирование адекватного стереотипа иммунного ответа на ГВ с восстановлением барьерных функций СО и кожи, а также созданием условий для физиологического развития (“созревания”) местного и общего иммунитета у ребенка;

3) ограничение антигенного (экзо- и эндогенного) стимулирования для уменьшения нагрузки на ИС ребенка, в т.ч. инфекционного, аллергического;

4) коррекция нарушения обмена веществ, дисфункций, лечение хронических заболеваний [12, 22].

Вполне понятно, что реализация указанной тактики лечения детей с РГ возможна только при объединении усилий врачей различных специальностей – педиатров, инфекционистов, иммунологов, стоматологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, оториноларингологов и других, а также при наличии специальных средств современной лабораторной и функциональной диагностики. Реализация такого взаимодействия возможна только в условиях специализированного звена оказания медицинской помощи детям.

Согласно представлениям о патогенезе РГ и механизмом действия современных противовирусных средств, лечение следует начинать в период обострения инфекции. Задачами лечения можно считать:

1) активное воздействие на ВПГ на этапах его репликации для предупреждения “подсыпания” элементов поражения с максимальным уменьшением вероятности формирования жизнеспособных вирионов;

2) уменьшение риска вторичного инфицирования элементов поражения и предупреждение ухудшения состояния колонизационной резистентности;

3) уменьшение признаков интоксикации;

4) ускорение эпителизации элементов поражения;

5) предупреждение рецидивирования ГИ [12, 22].

Для лечения ГИ у детей целесообразно использовать супрессивные противогерпетические препараты, которые должны проникать в клетку, обладать минимальной цитотоксичностью, действовать избирательно на ГВ, не вызывать привыкания, не накапливаться в организме. На сегодня “золотым стандартом” является ацикловир

в таблетках в возрастных дозах и 2,5-5% мази ацикловира в течение всего периода обострения (7-14 дней). Для предупреждения рецидивирования ГИ используют поддерживающие дозы ацикловира (1 таблетка 1 раз в сутки в течение 2-12 месяцев) [12].

В случае неэффективности ацикловира в результате его нерационального использования при предыдущих рецидивах ГИ, резистентности ГВ или тяжёлых и часто рецидивирующих формах заболевания, а также учитывая особенности формирования иммунного ответа при ГИ, наиболее целесообразно применять препараты двойного (противовирусного и иммуномодулирующего) действия, позволяющие восстановить стереотип иммунного ответа на антигены ГВ. К таким препаратам относятся средства, содержащие синтетический аналог метаболита пурина инозин со вспомогательным компонентом пранобекс, который увеличивает тропность инозина к лимфоцитам, обеспечивая противовирусное и иммуномодулирующее действие [4]. Инозин пранобекс показал высокую эффективность в терапии ГИ, вызванной ВПГ I и II типа, что было сопоставимо с ацикловиrom, и достоверно уменьшило число рецидивов заболевания в период наблюдения (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819042>).

В настоящее время во многих странах СНГ широко используется препарат **НОВИРИН** ("Киевский витаминный завод" (Украина), который содержит высококачественную субстанцию инозина пранобекса. Препарат относится к средствам с широким прямым противовирусным действием в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов (простого герпеса I, II, III типов, цитомегаловирусов и вирусов Эбштейн-Барр, а также вирусов гриппа А и В, парагриппа, адено-, рино-, папилломавирусов). При этом, Новирин также оказывает выраженное влияние на факторы врождённого и приобретённого иммунитета. Препарат активирует функциональную активность натуральных киллеров, макрофагов и моноцитов, усиливает их хемотаксис, повышает продукцию эндогенных цитокинов (интерферонов и интерлейкинов), тем самым обеспечивая быстрый лечебный эффект при ГИ. Благодаря стимуляции синтеза интерферонов, **Новирин** также оказывает и опосредованный противовирусный эффект. Кроме того, он стимулирует дифференцировку пре-Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы (нормализуя соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров). Препарат усиливает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки с повышением синтеза противогерпетических антител (иммуноглобулинов А, М, G), а также поверхностных маркеров компонента, что обеспечивает профилактический эффект с восстановлением нормального стереотипа иммунного ответа на антигены ГВ и, соответственно, контролем за рецидивами ГИ.

Важными эффектами **Новирин**а есть противовоспалительная активность (снижение уровня экспрессии NF-κB лимфоцитов и ингибирование синтеза провоспа-

лительных цитокинов), а также антиоксидантное действие (тормозит продукцию супероксида стимулированными нейтрофилами).

Новирин имеет высокую биодоступность, при приёме внутрь быстро абсорбируется и его пиковые концентрации в плазме отмечаются спустя 60 минут. Терапевтический эффект развивается через 30 минут и продолжается до 6 часов. Метаболизм инозина проходит по циклу, характерному для пуриновых нуклеозидов. Средство полностью выводится из организма в неизменённом виде и в форме производных в течение 48 часов, не кумулируясь в организме.

Препарат принимают после еды с небольшим количеством воды. Используют у детей с 1 года жизни при наличии клинически манифестных проявлений ГИ из расчёта 50 мг/кг массы/сутки в 3-4 приёма 10-14 дней, с последующей поддерживающей терапией в период ремиссии в дозе 15 мг/кг 1 раз в сутки до 6 месяцев, или проводят 3 курса лечения по 8 дней в дозе 50 мг/кг/сутки в 3-4 приёма с двумя перерывами по 8 дней.

Новирин хорошо переносится пациентами, в т.ч. и при продолжительном применении. Побочным эффектом может быть кратковременное повышение количества мочевой кислоты в плазме и моче, что обусловлено спецификой метаболизма активного компонента препарата. Новирин противопоказан при индивидуальной непереносимости его компонентов, тяжёлых проявлениях подагры, почечной недостаточности III степени.

Важным моментом в терапии острой ГИ является уменьшение выраженности интоксикации, которая достигается употреблением достаточного количества жидкости в соответствии с возрастной потербностью и назначением сорбентов. Профилактика вторичной микробной инфекции достигается путем регулярной (3-5 раз в день) гигиенической обработки СО полости рта и зубов растворами антисептиков (0,1% раствор этония, раствор ектирицида, ротокан т.д.).

Для восстановления колонизационной резистентности СО верхних отделов ПТ в состав комплексной терапии включают иммуномодуляторы бактериального происхождения (мукозальные вакцины) с учётом индивидуальных особенностей микробиоценоза ротовой полости ребёнка. Для активизации неспецифических и специфических компонентов системы колонизационной резистентности, целесообразно осуществить 3 курса лечения по 10 дней с перерывом в 20 дней [3].

Обязательной составляющей реабилитации детей с РГ является длительное (2-3 года) диспансерное наблюдение с возможным устранением неблагоприятного воздействия факторов риска рецидива инфекции в тесном взаимодействии со специалистами разных профилей и родителями пациента [12, 15, 24].

Таким образом, лечение и профилактика рецидивирующих, часто и непрерывно рецидивирующих форм ГИ у детей являются сложной задачей. **Одним из перспективных и современных подходов в ее решении**

является использование препаратов с двойным (иммуномодулирующим и противовирусным) действием, содержащих инозина пранобекс. К таким средствам, имеющим высокую эффективность, доказанную безопасность и хорошую переносимость, относится препарат Новирин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бекетова Г.В. Етапне комбіноване лікування хронічних гастродуоденітів у дітей з хеликобактерно-герпетичним інфікуванням. //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.-2002.- вип. 11.-кн.3.-С.658-665.
2. Виноградова М.А. и соавт. Особенности течения язвенной болезни при наличии хеликобактериоза и герпетической инфекции. //Рос. журнал гастроэнтерол., гепатологии и колопроктол. – 1998. –№12. – С.21-24.
3. Інфекційні хвороби (ред. О. А. Голубовської). – Київ: «Медицина». – 2012. – С.778.
4. Крамарёв С.А. Инозин пранобекс в практике врача-педиатра. //Педиатрия. Восточная Европа.- 2014.- №1(5).-С.70-76.
5. Римарчук Г.В., /Комликова О.С. и др. Особенности течения хронического гастродуоденита, ассоциированные с вирусом простого герпеса первого типа у детей. // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.-1997.-№5.-с.202-5.
6. Чернишова Л.И. Особенности течения и лечения герпетической инфекции у детей. //Здоров'я України.- 2015.-<http://health-ua.com/article/838.html>
7. Akhtar J, Shukla D (2009). "Viral entry mechanisms: Cellular and viral mediators of herpes simplex virus entry". *FEBS Journal*/-2009/-276 (24).-pp. 7228–7236.
8. Alter S.J., Bennett J.S., Koranyi K., Kreppel A., Simon R. Common childhood viral infections. //Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.-2015.-45(2).-pp.21-53.
9. Dalke, Kate. "The Human Virome". *Genome News Network*. Retrieved 2 April 2013
10. Delwart E.; Racaniello V. A Roadmap to the Human Virome. *PLoS. //Pathogens*.-2013.- 9 (2): e1003146. doi:10.1371/journal.ppat.1003146.
11. Dreyfus D.H. Herpesviruses and the microbiome. //J. Allergy Clin. Immunol.- 2013.-№132(6).-P.1278-1286.
12. Gorovoj L., Beketova G.V., Senyuk O., Savichuk N., Savichuk A., Alexeenko N., Senyuk K., Bulgakova I. Treatment of Helicobacter, Herpes and candida infections of the digestive tract. //Chitosan in pharmacy and chemistry.-Italy.-2002.-p.151-155.
13. "Human Microbiome Project". National Institutes of Health. Retrieved 30 May 2013
14. James SH, Kimberlin DW. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. //Infect. Dis. Clin. North. Am.- 2015.- №29(3).-P.391-400.
15. Kolb A.W., Ané C., Brandt C.R. Using HSV-1 genome phylogenetics to track past human migrations. // *PLoS One*.-2013.- 8(10)/-e76267.
16. Lipkin W. I. and Firth C. (2013) Viral surveillance and discovery. //Curr. Opin. Virol.-2013.-№3.-P.199-204.
17. Moon C. and Stappenbeck T. S. Viral interactions with the host and microbiota in the intestine. //Curr. Opin. Immunol.-2012.-№24.-P.405-410.
18. Pennisi E. Going Viral: Exploring the Role Of Viruses in Our Bodies. //Science.-2011.-№331(6024).-P.1513–1513.
19. Pichler M., Staffler A., Bonometti N., Messner H., Deluca J., Thuile T., Kluge R., Schmuth M., Eisendle K. Premature newborns with fatal intrauterine herpes simplex virus-1 infection: first report of twins and review of the literature. //J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.-2015.-№29(6).-P.1216-1220.
20. Rho M., Wu Y. W., Tang H., Doak T. G. and Ye Y. Diverse CRISPRs evolving in human microbiomes. //PLoS Genet.-2012.-№8: e1002441
21. Rooks D.J., Smith D.L., McDonald J.E., Woodward M.J., McCarthy A.J., Allison H.E. 454-Pyrosequencing: A Molecular Battiscope for Freshwater Viral Ecology. //Genes.-2010.-№1(2).-P.210-226.
22. Sanders J.E., Garcia S.E. Pediatric herpes simplex virus infections: an evidence-based approach to treatment. // *Pediatr. Emerg. Med. Pract.*-2014.-№11(1).-P.1-19.
23. Toljamo K.T., Karttunen T.J., Memela S.T. et al. Herpes simplex and H.pylori infections in erosive gastritis. // *GUT*, 1997. - 41. - suppl.1. - A 129.
24. Välimaa H., Seppänen M., Hukkanen V. Herpes simplex. // *Duodecim*.-2013.-№129(1).-P.31-40.
25. WHO Regional Office for Europe. Epidemiology of herpes simplex virus infections and surveillance of other STDs in Europe. // Report on a Workshop, 1955. WHO EUR, Copenhagen, 47 pp.
26. Wylie K. M., Weinstock G. M., Storch G. A. Emerging view of the human virome. // *Transl. Res.*-2012.- №160.-P.283-290.
27. Wylie K. M., Weinstock G. M., Storch G. A. Virome genomics: a tool for defining the human virome. // *Curr. Opin. Microbiol.*-2013.-№16.-P.479-484.

Новірин

інозину пранобексу 500 мг

ВІРУСАМ НЕМАЄ МІСЦЯ З НИМ!



Ефективне лікування:

- ГРВІ та грипу
- Герпетичної інфекції
- Хронічних захворювань

сечостатевої та дихальної систем

Препарат застосовують дорослим та дітям віком від 1 року

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату НОВІРИН (скорочена)

Склад: 1 таблетка містить інозину пранобексу 500 мг.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби прямої дії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до інозину пранобексу та до інших компонентів препарату; подагра, сечокам'яна хвороба, тяжка ниркова недостатність III ступеня, гіперурикемія.

Спосіб застосування та дози. Препарат приймають внутрішньо, краще після їди та через однакові проміжки часу; при необхідності таблетку можна розжувати, подрібнити та/або розчинити в невеликій кількості води безпосередньо перед застосуванням. Тривалість лікування визначають індивідуально, залежно від нозології, тяжкості перебігу і частоти рецидивів; у середньому тривалість лікування становить 5-14 днів, при необхідності після 7-10-денної перерви курс лікування повторюють; лікування з перервами та підтримуючими дозами може тривати від 1 до 6 місяців. Максимальна добова доза для дорослих – 8 таблеток (4 г). Рекомендовані дози та схеми застосування препарату (див. інструкцію з медичного застосування препарату)

Особливості застосування. Слід пам'ятати, що Новірин, як і інші противірусні засоби, при гострих вірусних інфекціях найбільш ефективний, якщо лікування почато на ранній стадії хвороби. Препарат застосовують як для монотерапії, так і в комплексному лікуванні антибіотиками, противірусними та іншими етіотропними засобами. Діюча речовина препарату метаболізується до сечової кислоти та може спричинити значне підвищення її концентрації в сечі. У зв'язку з цим Новірин з обережністю застосовують пацієнтам з подагрою та гіперурикемією в анамнезі, уролітіазом та нирковою недостатністю.

Пацієнти літнього віку. Немає необхідності змінювати дози, препарат застосовують у дозуванні для дорослих. У осіб літнього віку частіше, ніж у осіб середнього віку, спостерігається підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові та в сечі.

Застосування у період вагітності або годування груддю. За відсутності досліджень з безпеки препарату не рекомендується призначати його у період вагітності або годування груддю.

Діти. Препарат застосовують дітям віком від 1 року.

Побічні реакції. Препарат, як правило, добре переноситься навіть при довготривалому застосуванні. Найчастішою побічною реакцією є короточасне та незначне збільшення концентрації сечової кислоти в сироватці крові і в сечі, яке нормалізується через декілька днів після закінчення застосування препарату.

Також надходили повідомлення про інші побічні реакції, які класифікуються як часті (головний біль, стомленість, нудота, шкірні реакції, підвищення рівня трансаміназ, ЛД, N та сечовини, біль у животі та суглобах), нечасті (нервозність, порушення сну, розлади дефекації, поліурія) та рідкісні (відсутність апетиту, реакції гіперчутливості).

Упаковка. По 10 таблеток у блистері; по 2 блистери в паці. По 10 таблеток у блистері; по 4 блистери в паці.

Категорія відпуску. За рецептом.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Реєстраційне посвідчення № UA/12436/01/01 від 10.08.12

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.