

Бекетова Г.В., Савичук Н.О.
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киев, Украина

Beketova G., Savichuk N.
Schupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, Ukraine

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 герпес-вирусы. Среди них 8 являются возбудителями заболеваний человека. Обсуждены вопросы эпидемиологии, путей заражения, особенностей патогенеза и клиники герпетической инфекции у детей. Определена современная стратегия лечения герпес-вирусных заболеваний. Обоснована целесообразность использования препарата двойного (противовирусного и иммуномодулирующего) действия Новирин, который содержит инозина пранобекс.

Ключевые слова: виром, дети, герпес-вирусы, герпетическая инфекция, лечение, инозина пранобекс, Новирин.

Abstract

In the article "Human Virome and its Role in the formation of Diseases. Herpes infection in children: current approaches to therapy" was written by Beketova G., Savichuk N. 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 hepesvirusses 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 распространенными 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 неповторимым набором штаммов вирусов (рис. 1) [10].

Виром – это часть организма человека, и многие скрытые, бессимптомно живущие вирусы присутствуют в нем постоянно. При этом иммунная система (ИС) защищает организм от их патогенного воздействия. Вопреки распространенному 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 виroma даст возможность определить роль его компонентов в поддержании здоровья и формировании болезней, особенно у детей и пациентов с ослабленным иммунитетом, а также будет способствовать выявлению новых вирусов [17].

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

Герпес-вирусы (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 herpeo, что означает «ползаю». Герпес-вирус имеет диаметр 120–150 нм, состоит из капсида с гликопротеидами, внешней и внутренней оболочек (рис. 3), термолабилен, инактивируется при температуре 50–52 °С 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 идет 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 обусловливается незрелостью их мукозального иммунитета (низкий уровень IgA; слабо развиты герминативные центры в структурах лимфоузла; 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

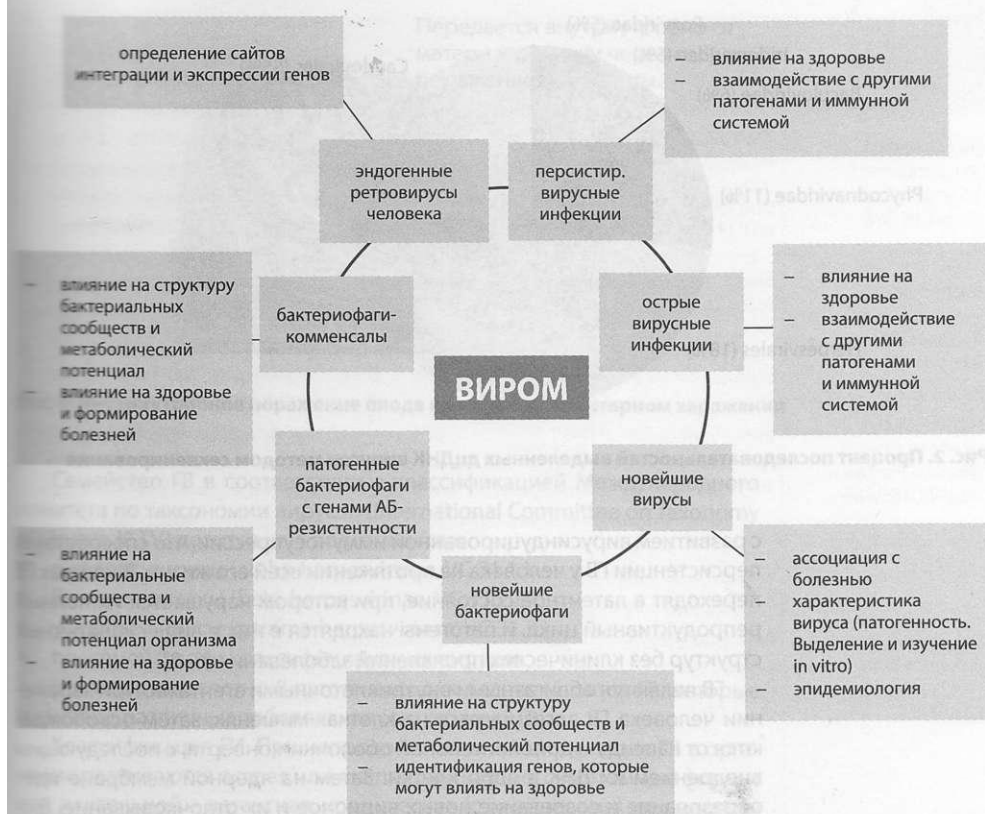


Рис. 1. Вирус человека (по Delwart E., Racaniello V., 2013). Компоненты вируса человека охарактеризованы с помощью метода секвенирования. Эти категории не исключают друг друга. После идентификации вирусов может быть определено их влияние на здоровье человека и микробные сообщества. Примеры последствий,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

современных условиях кардинально меняются свойства ГВ, что обуславливает раннее начало ГИ, возникновение ее 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, тяжелых 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

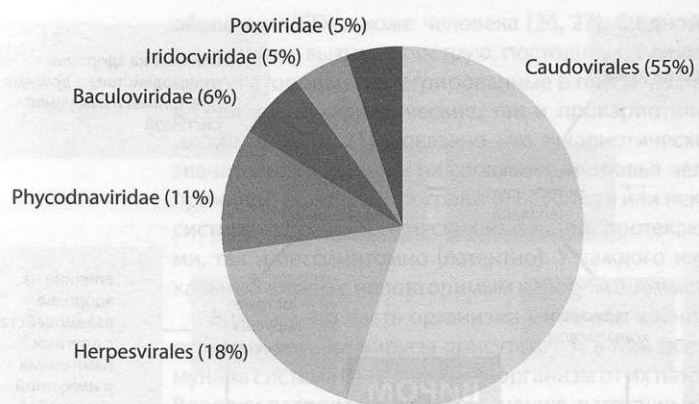


Рис. 2. Процент последовательностей выделенных дцДНК вирусов методом секвенирования

с развитием вирусиндуцированной иммуносупрессии, что способствует персистенции ГВ у человека на протяжении 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 [6–8].

ГВ являются облигатными 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 межклеточных пространств [6, 11, 16, 18, 25].

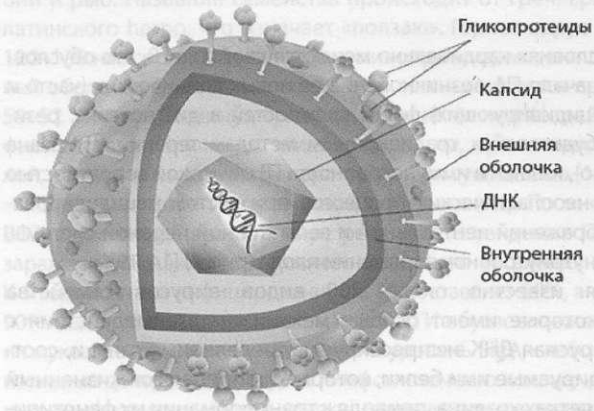


Рис. 3. Структура вируса герпеса



Рис. 4. Внутриутробное поражение плода при трансплацентарном заражении

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

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

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

Классификация ГИ. При непродолжительной циркуляции ГВ в организме развиваются острая или интапаратная (бессимптомная) 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, ягодиц), гениталий, нервной системы (менингит, неврит, энцефалит), генерализованные: висцеральные (пневмонии, гепатит, эзофагит) и диссеминированные (сепсис), а также атипичные формы (отечная, герпетическая 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, вызванная 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]. Особенности герпетической инфекции, вызванной ВПГ, являются [24]:

- 1) пожизненная персистенция ВПГ в организме заразившегося, что указывает на отсутствие формирования стерильного иммунитета (т.е. противогерпетические антитела присутствуют, но возбудитель организм не покидает);

Герпес-вирусы 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	Варицелловирус (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 экзан-тема (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

- 2) влияние ВПГ на ИС с формированием вторичного иммунодефицита, который с течением времени проявляется снижением сопротивляемости ребенка 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 пациентов.

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 иммуногенностью ВПГ и так называемыми особыми взаимоотношениями вируса с ИС, которые сопровождаются включением нескольких фаз иммунной защиты:

1. Фаза раннего иммунного ответа (первые дни контакта ГВ и макроорганизма) осуществляется структурами 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 герпес-вирусы Т-, а также и В-лимфоцитам с трансформацией последних 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 высокоавидных длительно живущих противогерпетических IgG ГИ приобретает латентное течение. Реактивация ГИ без ее клинически манифестных проявлений приводит к повторной выработке антител. В случае наличия 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].

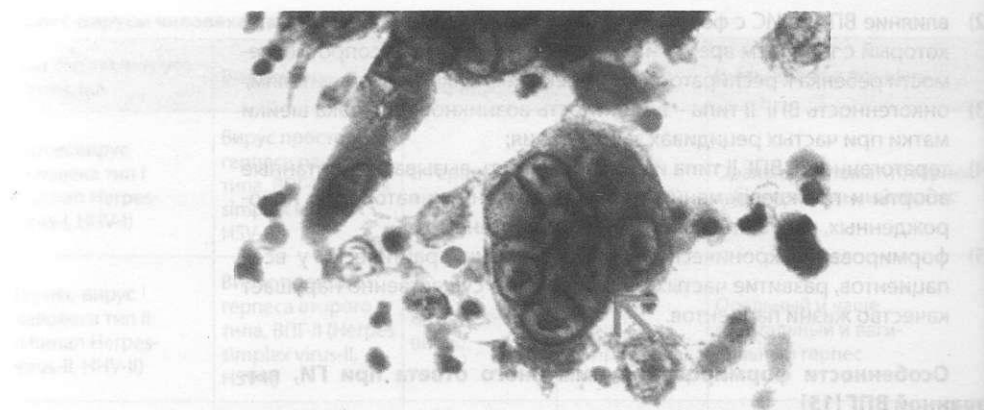


Рис. 5. Многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями вирусов герпеса (тельца Коудри)

Источником заражения ВПГ является человек с различными формами заболевания (в том числе 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, 24–27].

ГВ распространяются гематогенно, лимфогенно и неврогенно с поражением лимфоидных структур, печени, селезенки. Через несколько

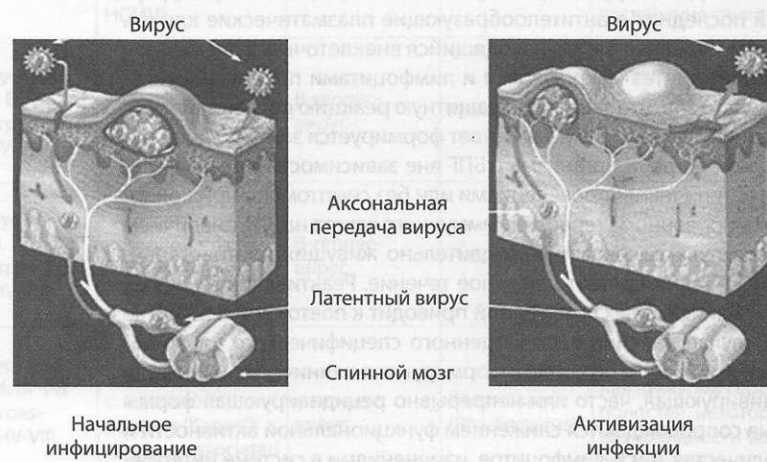


Рис. 6. Патогенез формирования и рецидивирования герпетической инфекции у детей

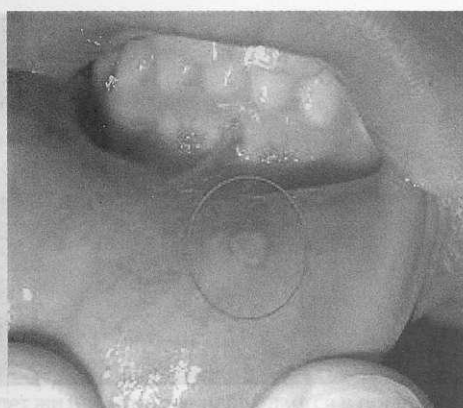


Рис. 7. Герпетическая эрозия слизистой оболочки нижней губы

дней из места локального поражения ГВ по сенсорным нейронам проникают в чувствительные ганглии, где затем длительно персистируют в латентной форме. Обострение ГИ происходит под воздействием физических факторов (инфекция, переохлаждение, гиперинсоляция) или психологического стресса, когда ГВ по нейронам достигают клеточ-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 тяжелые 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).



Рис. 8. ГИ левого глаза и кожи века ребенка

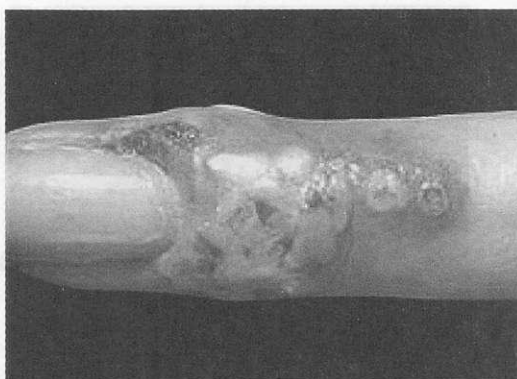


Рис. 9. Герпетический панариций

Этапы формирования клинических проявлений ГИ представлены на рис. 10.

ГВ входят в так называемый TORCH-комплекс и передаются от матери к ребенку во время беременности и родов, являясь причиной возникновения врожденных уродств, локальных форм ГИ (45%), а также генерализованного герпеса (25%), герпетических энцефалитов и менингоэнцефалитов новорожденных (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 лечат в амбулаторных условиях, однако некоторые пациенты требуют неотложной помощи, поэтому врачи должны быть осведомлены о возможных осложнениях ГИ [7, 8, 11, 15].

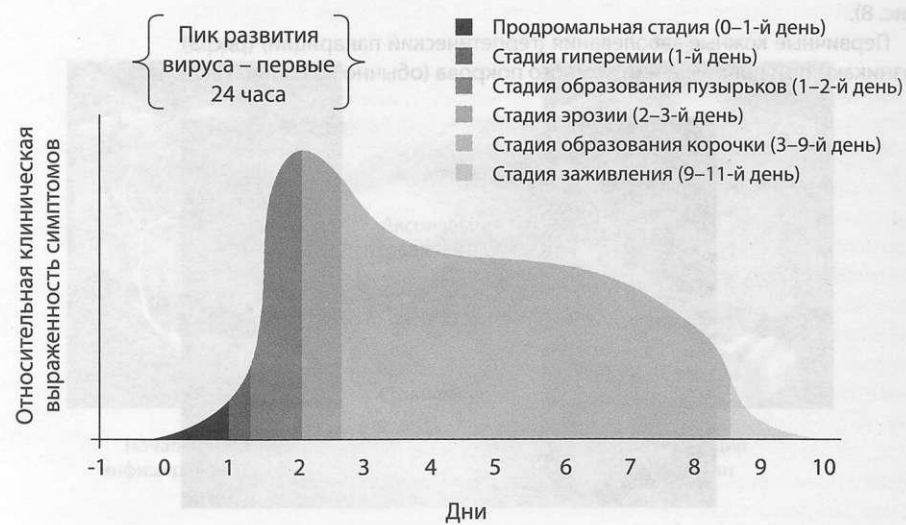


Рис. 10. Развитие клинических проявлений герпетической инфекции у детей

Характер течения ГИ, частота и тяжесть рецидивов в значительной степени определяются состоянием ИС. Формирование адекватного иммунного ответа на антигены ГВ зависит от генетически детерминированных особенностей реагирования ребенка, 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 челюстно-лицевой области (ЧЛО) (дерматит) (рис. 11). Особое беспокойство специалистов вызывает значительное (в 5–6 раз) увеличение вероятности возникновения часто рецидивирующей формы ГИ кожи ЧЛО у детей первых лет жизни, которое наблюдается в последние 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].

Особенность течения ГИ в настоящее время – высокий уровень формирования ассоциаций ВГ с другими, тропными к СО ПТ возбудителями (грибами рода *Candida*, *Helicobacter pylori*) с возрастанием частоты деструктивных и распространенных форм поражений гастродуоденальной зоны [1, 5, 12]. Такие поражения отличаются более тяжелым клиническим течением, частыми рецидивами, длительным сроком эпителизации деструктивных дефектов [23], резистентностью

На заметку практикующему 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].



Рис. 11. Герпетическое поражение кожи челюстно-лицевой области

к общепринятой терапии, формированием в дальнейшем язв желудка и двенадцатиперстной кишки, протекающих с выраженным болевым абдоминальным синдромом, развитием тяжелых осложнений (кровотечений, перфорации) [2] с дальнейшей инвалидизацией пациентов. 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 ребенка. 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) периодическими рецидивами диссеминации ГВ с колонизацией регионарных нервных ганглиев;
- 3) формированием иммунодефицита в части нарушения функций, которые обеспечивают защиту СО и кожи с истощением (супрессией) неспецифических и специфических иммунных реакций;
- 4) патологической колонизацией СО и кожи возбудителями других оппортунистических инфекций грибковой, бактериальной и вирусной природы с формированием ассоциированных типов заболеваний;
- 5) наличием нарушений обмена веществ, дисфункций и хронических заболеваний;
- 6) дисрегуляцией главных механизмов гомеостаза, прежде всего нейро-иммунно-эндокринных, с риском генерализации заболевания.

Вышесказанное определяет тактику лечения пациентов с рецидивирующими и часто рецидивирующими формами герпеса с использованием современных подходов к контролю за рецидивами ГИ, направленных 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 том числе инфекционной и аллергической;
- 4) коррекцию 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 механизмам действия современных противовирусных средств, лечение следует начинать в период обострения инфекции. Задачи лечения:

- 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 участков поражения;
- 5) предупреждение рецидивов 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 тяжелых 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 ацикловиром, и достоверно уменьшил 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 Эпштейна – Барр, а также вирусов гриппа А и В, парагриппа, адено-, рино-, папилломавирусов). При этом Новирин также оказывает выраженное влияние на факторы врожденного и приобретенного иммунитета. Препарат активизиру-

ет 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 противовирусное действие. 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 комплемента, что обеспечивает профилактический эффект с восстановлением нормального стереотипа иммунного ответа на антигены ГВ и, соответственно, обеспечением контроля за рецидивами ГИ.

Важные эффекты Новирина – противовоспалительная активность (снижение уровня экспрессии NF- κ B лимфоцитов и ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов) и антиоксидантное действие (тормозит продукцию супероксида стимулированными нейтрофилами).

Новирин имеет высокую биодоступность. При приеме 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 неизменном 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 расчета 50 мг/кг массы/сутки в 3–4 приема 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 приема с двумя перерывами по 8 дней.

Новирин хорошо переносится пациентами, в том числе 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, тяжелых проявлениях подагры, почечной недостаточности III степени.

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

Для восстановления колонизационной резистентности СО верхних отделов ПТ в состав комплексной терапии включают иммуномодуляторы бактериального происхождения (мукозальные вакцины) с учетом индивидуальных особенностей микробиоценоза ротовой полости ребенка. Для активизации неспецифических и специфических компонен-

тов 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.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Beketova G. (2002) Etapne kombinovane likuvannya hronichnih gastroduodenitiv u ditej z helikobakterno-gerpetichnim infikovannjam [Staged combined treatment of chronic gastroduodenitis in children with helicobacter-herpetic infection]. *Zbirnik naukovih prac' spivrobotnikov KMAPO im. P. Shupika*, vol. 11, no 3, pp. 658–665.
2. Vinogradova M. (1998) Osobennosti techeniya yazvennoj bolezni pri nalichii helikobakterioza i gerpeticheskoy infekcii [Features of the ulcer in the presence of Helicobacter pylori infection and herpes infection]. *Ros. zhurnal gastroe'nterol., gepatologii i koloproktol.*, vol. 12, pp. 21–24.
3. Golubovskaya O. (eds.) (2012) *Infekcijni hvorobi* [Infectious diseases]. Kiev: Medicina.
4. Kramaryov S. (2014) Inozin pranobeks v praktike vracha-pediatra [Inosine pranobex in the practice of a pediatrician]. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa*, vol. 1, no 5, pp. 70–76.
5. Rimarchuk G., Komlikova O. (1997) Osobennosti techeniya hronicheskogo gastroduodenita, asociirovannye s virusom prostogo herpesa pervogo tipa u detej [Features of chronic gastroduodenitis associated with herpes simplex virus type 1 in children]. *Ros. zhurnal gastroe'nterol., gepatol. i koloproktol.*, vol. 5, pp. 202–5.
6. Chernishova L. (2015) Osobennosti techeniya i lecheniya gerpeticheskoy infekcii u detej [Peculiarities of course and treatment of herpetic infection in children]. *Zdorov'ya Ukraini* (electronic journal). Available at: <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*, vol. 276, no 24, pp. 7228–7236.
8. Alter S.J., Bennett J.S., Koranyi K., Kreppel A., Simon R. (2015) Common childhood viral infections. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*, vol. 45, no 2, pp. 21–53.
9. Dalke K. (2013) *The Human Virome*. Genome News Network. Retrieved 2 April, 2013.
10. Delwart E., Racaniello V. (2013) A Roadmap to the Human Virome. *PLoS. Pathogens*. vol. 9, no 2, e1003146. doi:10.1371/journal.ppat.1003146
11. Dreyfus D.H. (2013) Herpesviruses and the microbiome. *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 132, no 6, pp. 1278–1286.
12. Gorovoj L., Beketova G., Senyuk O., Savichuk N., Savichuk A., Alexeenko N., Senyuk K., Bulgakova I. (2002) Treatment of Helicobacter, Herpes and candida infections of the digestive tract. *Chitosan in pharmacy and chemistry, Italy*, pp. 151–155.

13. Human Microbiome Project. National Institutes of Health. Retrieved 30 May 2013.
14. James S.H., Kimberlin D.W. (2015) Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 29, no 3, pp. 391–400.
15. Kolb A.W., Ané C., Brandt C.R. (2013) Using HSV-1 genome phylogenetics to track past human migrations. *PLoS One*, vol. 8, no 10, e76267.
16. Lipkin W.I., Firth C. (2013) Viral surveillance and discovery. *Curr. Opin. Virol.*, vol. 3, pp. 199–204.
17. Moon C., Stappenbeck T.S. (2012) Viral interactions with the host and microbiota in the intestine. *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 24, pp. 405–410.
18. Pennisi E. (2011) Going Viral: Exploring the Role Of Viruses in Our Bodies. *Science*, vol. 331, no 6024, p. 1513.
19. Pichler M., Staffler A., Bonometti N., Messner H., Deluca J., Thuile T., Kluge R., Schmuth M., Eisenle K. (2015) Premature newborns with fatal intrauterine herpes simplex virus-1 infection: first report of twins and review of the literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 29, no 6, pp. 1216–1220.
20. Rho M., Wu Y.W., Tang H., Doak T.G., Ye Y. (2012) Diverse CRISPRs evolving in human microbiomes. *PLoS Genet.*, vol. 8: e1002441.
21. Rooks D.J., Smith D.L., McDonald J.E., Woodward M.J., McCarthy A.J., Allison H.E. (2010) 454-Pyrosequencing: A Molecular Battiscope for Freshwater Viral Ecology. *Genes*, vol. 1, no 2, pp. 210–226.
22. Sanders J.E., Garcia S.E. (2014) Pediatric herpes simplex virus infections: an evidence-based approach to treatment. *Pediatr. Emerg. Med. Pract.*, vol. 11, no 1, pp. 1–19.
23. Toljamo K.T., Karttunen T.J., Memela S.T. (1997) Herpes simplex and H.pylori infections in erosive gastritis. *GUT*, vol. 41, suppl. I, A 129.
24. Välimaa H., Seppänen M., Hukkanen V. (2013) Herpes simplex. *Duodecim.*, vol. 129, no 1, pp. 31–40.
25. WHO Regional Office for Europe (1955) Epidemiology of herpes simplex virus infections and surveillance of other STDs in Europe. Report on a Workshop. WHO EUR, Copenhagen, 47 p.
26. Wylie K.M., Weinstock G.M., Storch G.A. (2012) Emerging view of the human virome. *Transl. Res.*, vol. 160, pp. 283–290.
27. Wylie K.M., Weinstock G.M., Storch G.A. (2013) Virome genomics: a tool for defining the human virome. *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 16, pp. 479–484.

Поступила / Received: 24.02.2016
Контакты / Contacts: docbeketova@i.ua