

*На правах рукописи*

ДЕРЮШЕВА АННА ВЛАДИМИРОВНА

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСАМИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА, НА  
СОМАТИЧЕСКУЮ ПАТОЛОГИЮ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

14.00.09 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2007

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Львова Ирина Иосифовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Суринов Владимир Александрович

кандидат медицинских наук Щукина Татьяна Анатольевна

Ведущая организация – ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г. в \_\_\_\_ часов

на заседании диссертационного совета Д.208.067.02 при ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 614990 г. Пермь, ул. Куйбышева, 39.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 614990 г. Пермь, ул. Коммунистическая, 26

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Щекотов В.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Рост распространенности персистирующих инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами, увеличивается, начиная с периода новорожденности (Л.Л. Нисевич, 1999; Г.В. Санталова, 2002), вследствие искажения первого экологического пространства ребенка – организма иммунокомпromетированной матери, подвергавшейся различным видам массивного, чаще всего, вирусного инфицирования (W.J. Britt, 1996; Z.A. Brown et al., 1997; B. Bar-Oz et al., 2000; В.В. Кузьмин, 2000; Ж.В. Метелькова, 2002). Только в 10% случаев диагностика осуществляется на первом году заболевания (И.П. Корюкина, И.И. Львова, 2003). На фоне значительного распространения среди детской популяции иммунопатологических синдромов нарушения противоинфекционной защиты (И.А. Тузанкина, О.А. Синявская., В.Н. Шершнев, 1998) и аллергии (И.И. Балаболкин, 2005, Н.В. Минаева, 2005) оппортунистические герпесвирусные инфекции приобретают характер эпидемии – «чумы XXI века» (В.А. Исаков, 1997).

По данным И.И. Львовой (2003), показатель серопозитивности к вирусам простого герпеса детей Пермского региона с 6 месяцев до 6 лет составил 37,5% при двукратном увеличении числа серопозитивных детей, начиная с возраста 7-12 лет до 76%. К 18 годам не имели специфических антител против ВПГ только 19,4% школьников. Аналогичные тенденции были выявлены и в отношении динамики показателей активности антителогенеза, и в отношении распространённости типичных форм хронического рецидивирующего течения этой инфекции. Так почти у каждого второго обследованного подростка были выявлены рецидивы герпеса назолабиальной локализации с высокой активностью антителогенеза в 34,3% .

Обращает на себя внимание параллелизм данных о более, чем двукратном повышении доли детей с III группой здоровья также к 7-10 годам (Н.А.Красавина, 2003). Если показатель доли детей с III группой здоровья в возрасте до 1 года в Пермском регионе ниже, чем по

Российской Федерации (5,00% по сравнению с 8,97%), то в возрасте 7-10 лет происходит его скачкообразный подъем почти в четыре раза (до 19,7%), значительно опережая прирост по Российской Федерации, составляющий 1,6 раза (14,9%). Неслучайно именно в этом возрасте повышается необходимость в амбулаторно-поликлинической помощи детям. Всё это диктует необходимость изучения влияния ВПГ-инфекции на формирование соматической патологии у детей школьного возраста в целях разработки здоровьесберегающих и реабилитационных схем и методов терапии, доступных для первичного звена детского здравоохранения.

В последние годы появились убедительные доказательства в пользу того, что при хронической рецидивирующей вирусной инфекции может формироваться пожизненная иммуносупрессия (В.М Гранитов, 2001; Ф.И.Ершов 2002). Современной особенностью инфекции вызванной вирусами простого герпеса, является значительная распространённость латентного течения в атипичных и субклинических формах с формированием различных видов соматической патологии и нарушением репродуктивной функции. Частыми являются поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, печени, дисфункциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, артралгии, миалгии и невралгии (И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, 1988; Л.Н. Хахалин 2000; Э.Ф. Зайкова, Ю.В. Редькин, Т.И. Долгих, 2002). На возможность поражения слизистой оболочки желудка герпесвирусами указывали в морфологических исследованиях ещё в 1976-77г.г. W. Howiler и H.V. Sperling, R.V. Gesser (1996), и совсем не обязательно при ВИЧ-инфекции или у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. И.А. Дорошкевичем (2004) при изучении морфологии слизистой желудка больных с активным гастритом были обнаружены как *Helicobacter pylori*, так и герпесвирусы. W.W. Marsh (2000) описывает различия в патогенезе эзофагитов, гастритов вызванных *Herpes simplex* и *Candida albicans*. На роль вируса простого герпеса как фактора хронизации почечного процесса с развитием гломерулосклероза указывается в исследованиях I. Dudar, S. Rotova (2000).

Немногочисленность исследований в отношении влияния ведущего вирусного «репликативного лидера» (А.Я. Сенчук, З.М Дубоссарский, 2005) - инфекции, вызванной

вирусами простого герпеса, на характер соматической патологии у детей школьного возраста и необходимость оптимизации профилактической технологии в целях улучшения качества их здоровья являются обоснованием актуальности проблемы.

### **Цель исследования**

Установить влияние инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, на характер соматической патологии у детей школьного возраста, выявив её приоритетный вид; на основании профилактики активации инфекционного процесса усовершенствовать лечебно-реабилитационные мероприятия.

### **Задачи исследования**

1. Дать клинико-эпидемиологическую и иммунологическую характеристику инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, у детей школьного возраста: определить распространённость типичных клинических форм в зависимости от возраста, уровень серопозитивности и степень активности антителогенеза, а также характер иммунологических расстройств.

2. Установить связь инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, с характером соматической патологии у детей школьного возраста, выявив приоритетный вид.

3. Обосновать и разработать схему лечебно-реабилитационных мероприятий для школьников с приоритетным видом соматической патологии, ассоциированным с ВПГ-инфекцией.

4. Оценить клинико-серологическую эффективность разработанной схемы лечебно-реабилитационных мероприятий в динамике 1 год.

### **Научная новизна**

Впервые получены клинико-серологические доказательства связи рецидивирующей ВПГ-инфекции с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта у детей школьного возраста и научно обоснована необходимость включения в протокол базисного лечения и профилактики противовирусного препарата ацикловир и иммуномодулятора

широкого спектра действия циклоферон, обеспечивающих эффективную и безопасную иммунотерапию.

### **Практическая значимость**

Работа направлена на решение проблемы снижения роста соматической патологии детей школьного возраста, связанного с рецидивирующим течением самой распространённой оппортунистической инфекции, вызванной вирусами простого герпеса.

Выявленный нами приоритетный вид соматической патологии у детей школьного возраста с рецидивирующей ВПГ-инфекцией, позволяет рассматривать данную категорию детей как группу высокого риска по развитию заболеваний желудочно-кишечного тракта и рекомендовать при наличии соответствующих жалоб проведение комплексного гастроэнтерологического обследования.

Установленные клинико-серологические особенности инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, у школьников с верифицированными диагнозами поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта: хроническое рецидивирующее течение с высокой серологической активностью, наличие тяжёлых форм, предшествование кожно-слизистых поражений манифестации заболеваний ЖКТ и совпадение по времени с их обострениями, позволяют рассматривать данную категорию детей как группу высокого риска по хронической ВПГ-инфекции и рекомендовать клинико-серологическое обследование в целях ранней этиологической диагностики и адекватной терапии.

Доказанная связь ВПГ-инфекции с соматической патологией и, в первую очередь, с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта у детей школьного возраста, а также вторичная иммунная недостаточность, сохраняющаяся в периоде ремиссии, обосновывают разработанную и внедрённую схему иммунотерапии, включающую этиотропный противовирусный препарат ацикловир, и неспецифический иммуномодулятор широкого спектра действия - циклоферон.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса, у детей школьного возраста имеет выраженную клинико-эпидемиологическую значимость и формирует вторичную иммунную недостаточность.

2. Хроническая рецидивирующая ВПГ-инфекция влияет на соматическую патологию у детей школьного возраста, приоритетным видом которой являются заболевания желудочно-кишечного тракта. Школьники с типичными формами назолабиальной локализации должны рассматриваться как группа высокого риска поражения желудочно-кишечного тракта, а дети с верифицированными диагнозами поражения верхних отделов ЖКТ – как группа высокого риска хронической ВПГ-инфекции.

3. Детям школьного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированными с ВПГ-инфекцией, показана на фоне базисного лечения, в соответствии с протоколом, иммунотерапия, включающая в себя этиотропный противовирусный препарат ацикловир и неспецифический иммуномодулятор широкого спектра действия – циклоферон: она эффективна и безопасна.

### **Внедрение результатов исследования**

Тактика диагностики инфекции вызванной вирусом простого герпеса у детей школьного возраста с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированными с ВПГ, в виде иммунотерапии (ацикловир + циклоферон) внедрена в работу врачей-педиатров и гастроэнтерологов МУЗ ДГП № 10 и гастроэнтерологического отделения МУЗ ГДКБ № 13. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедр ГОУ ВПО «ПГМА им. Е.А.Вагнера Росздрава»: педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, детских инфекционных болезней. Автором осуществлен набор пациентов, педиатрические осмотры, интерпретация, статистическая обработка и анализ полученных данных.

### **Апробация и публикации**

Основные положения диссертации обсуждены на заседании Пермского общества детских врачей-гастроэнтерологов (2006), областной конференции инфекционистов (2007), опубликованы в сборнике материалов XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России (Москва, 2007) и тезисах педиатрического форума «Здоровье детей – шаг в будущее» (Нижний Новгород, 2007).

По теме диссертации имеется 9 научных работ (6 статей, из них 2 в журналах, рецензируемых ВАК; 2 методических рекомендаций и 1 учебное пособие в соавторстве).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 122 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов и списка литературы. Указатель литературы включает 144 отечественных и 60 иностранных источников. Работа иллюстрирована 8 рисунками и 30 таблицами, содержит два клинических примера.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Настоящее исследование выполнено в 2004-2007 гг. в административно-промышленном центре Пермского Края городе Перми. Обследованы всего 346 школьников 7-14 лет, отобранных методом сплошной выборки.

На первом этапе было проведено скрининговое клинико-лабораторное обследование 170 учащихся общеобразовательной школы № 123 в возрасте 7-10 лет - 54,0%, 11-14 лет - 46,0% (группа А, объект 1) (рис.1). Критериями отбора служили: возраст, отсутствие острых инфекционных заболеваний и обострения хронических, информированное согласие родителей



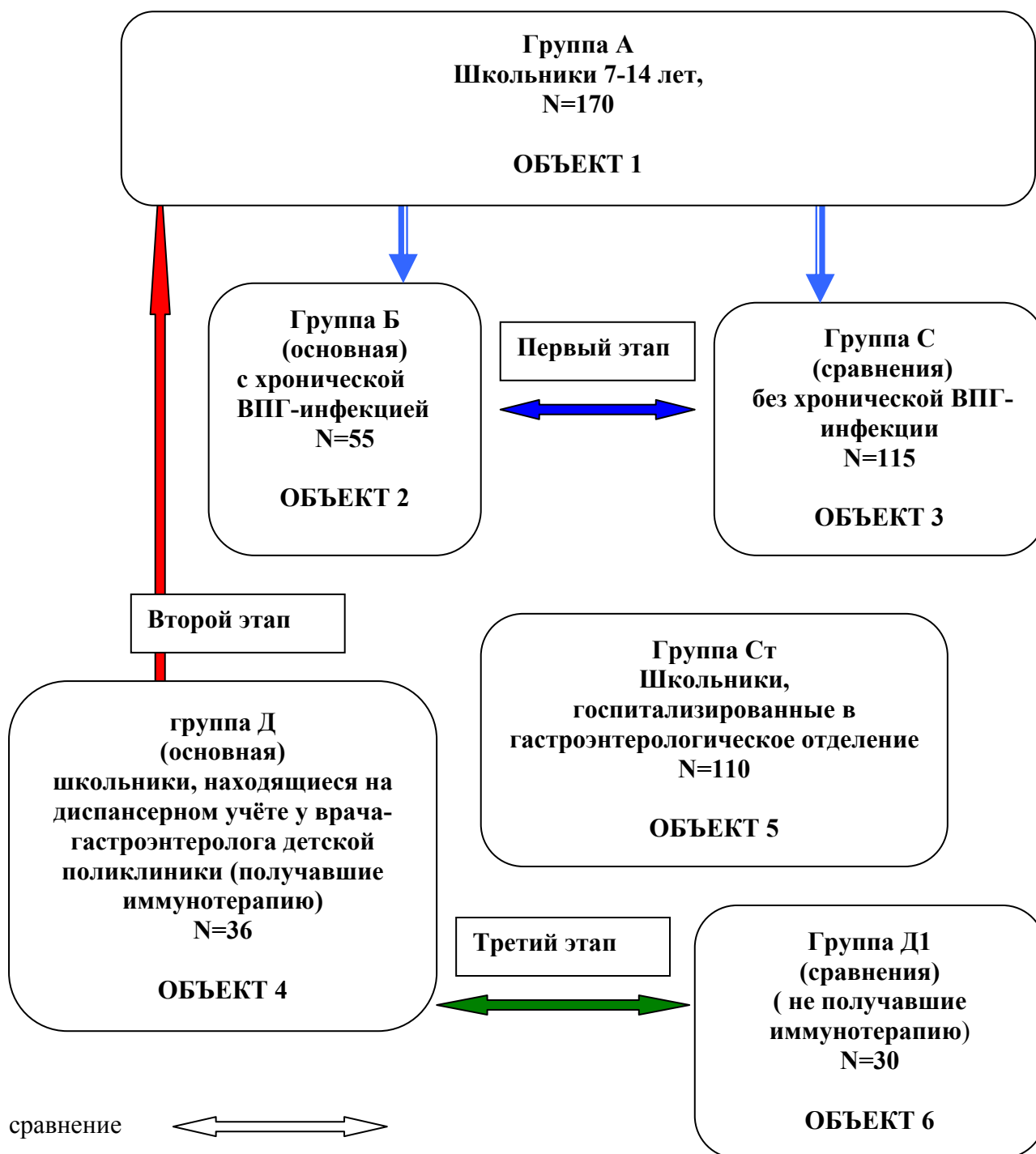


Рис. 1 Схема объектов и объёма исследования на различных этапах работы.

.Сравнительная характеристика и распространённость основных видов соматической патологии изучалась на двух группах этих школьников: основная - с хронической рецидивирующей кожной формой ВПГ-инфекции - 55 человек (группа Б, объект 2), группа

сравнения - без типичных проявлений – 115 человек (группа С, объект 3). На втором этапе работы в результате выявления приоритетного вида соматической патологии у школьников с хронической ВПГ-инфекцией в виде поражения верхних отделов пищеварительного тракта было проведено клинико-серологическое обследование 36 школьников (группа Д, объект 4), состоявших на диспансерном учёте у врача-гастроэнтеролога детской поликлиники (МУЗ ДПП № 10, врач-гастроэнтеролог к.м.н. Т.Л. Залипаева) в сравнении со 170 учащимися школы № 123 (группа А, объект 1). С целью контроля и уточнения полученных результатов проведён серологический скрининг в отношении вирусов герпетической группы 110 школьников (группа Ст., объект 6), находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении МУЗ ГДКБ № 13 (зав. отд. Д.В. Лишке). Критериями отбора детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, состоявших на диспансерном учёте у врача-гастроэнтеролога в поликлинике или находившихся в стационаре, служили: возраст, наличие хронического заболевания верхних отделов пищеварительного тракта (гастродуоденит), отсутствие острых инфекционных заболеваний и информированное согласие родителей. На третьем этапе проведено проспективное (в течение 1 года) контролируемое рандомизированное исследование «опыт-контроль» (отбор по принципу первый-второй) результатов лечения двух групп школьников, состоявших на диспансерном учёте у врача-гастроэнтеролога детской поликлиники. В основной группе наблюдения (Д) базовое гастроэнтерологическое лечение по протоколу было дополнено иммунотерапией, а в группе сравнения – 30 школьников того же возраста (Д1), иммунотерапия не назначалась.

Для изучения анамнеза проводился анализ первичной документации (форма 112/у и 026/у-2000) и опрос-анкетирование родителей и школьников. Особое внимание уделялось сбору информации о рецидивах герпетической инфекции, их кратности, т.к. сведения об этом в первичной медицинской документации практически отсутствовали.

Скрининговое лабораторное исследование носило иммунологический и серологический характер (определение титров IgG к самым распространённым вирусам герпетической группы - ВПГ, ЦМВ).

Оценка иммунного статуса проводилась по трехуровневой системе (А.В.Караулов, 2002). Первым этапом служил клинический метод, направленный на выявление проявлений синдрома нарушения противoinфекционной защиты. Вторым этапом – общий анализ крови на автоматическом анализаторе «АВАСУС» (Австрия). Третьим этапом – оценка иммунного статуса (по традиционным методикам) с определением показателей клеточного, гуморального иммунитета и фагоцитарной активности: относительного и абсолютного количества Е-РОК общих, Е-РОК активных (ранних), Е-РОК термостабильных, Е-РОК тфр., Е-РОК тфч., % фагоцитоза, фагоцитарного числа и индекса, концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов М, G, А. Абсолютные и относительные показатели сравнивались с «Основными показателями иммунограммы детей и взрослых Пермской области» под ред. Б.А. Бахметьева с соавт. (2002).

Высоту специфического иммунного ответа на инфицирование вирусами простого герпеса и цитомегалии по показателям титров IgG и уровень общего иммуноглобулина Е оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА) по традиционной методике с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г.Новосибирск). При скрининговом серологическом исследовании для определения активности инфекционного процесса использовали метод, основанный на оценке величины титров антител с учетом клинико-анамнестических данных (Патент на изобретение № 2238840. И.И. Львова, И.П. Корюкина, И.В. Фельдблюм, Т.Н. Головина, 2004). Лабораторная диагностика выполнялась на базе ООО ЦМУ «Профессорская клиника» (генеральный директор С.В Теплых) и МУЗ ДГП №10 г. Перми (зав. лабораторией Т.Н.Головина).

Детям, находившимся на диспансерном учёте у гастроэнтеролога детской поликлиники, было проведено общеклиническое и специализированное комплексное обследование по протоколу: эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ИФА с определением IgG к *Helicobacter Pylori* (на базе МУЗ ДГП № 10 г.Перми). Серологический скрининг 110 школьников, находившихся на лечении в

отделении гастроэнтерологии детской городской больницы №13, проведен на базе ООО «МЦ Диапазон» (директор Е.А. Новиков, зав. лаб. С.В. Шевченко).

Для обработки полученного материала использовали программы: Microsoft Excel; BIOSTAT 4.2003 и Statistika (Inc., USA). Расчет достоверности различий между группами проводили по непарному (для независимых выборок) и парному (для зависимых выборок) t-критерию Стьюдента, при сравнении процентного соотношения между двумя группами – использовали критерий z. Корреляционные связи устанавливали методом расчета коэффициента корреляции. Для оценки меры ассоциации между изучаемым воздействием и эффектом рассчитывался показатель отношения шансов (OR). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В результате проведенного целенаправленного опроса-анкетирования 170 школьников 7-14 лет установлено, что рецидивы типичной кожной формы назолабиальной локализации ВПГ-инфекции имелись у  $32,9 \pm 6,3(\%)$  обследованных (55/170) и встречались в 2 раза чаще в возрасте 11-14 лет. У  $65,4 \pm 6,4\%$  обследованных были лёгкие формы заболевания с кратностью рецидивов не более двух раз в год и длительной фазой ремиссии. Ремиссия до 3 месяцев с кратностью рецидивов 3-4 раза в год (среднетяжёлые формы) наблюдалась у  $34,6 \pm 6,4 \%$  ( $p=0,001$ ). Число эпизодов обострения ВПГ-инфекции на одного ребёнка в год составило, в среднем,  $2,6 \pm 0,13$ . Этот показатель у детей младшей возрастной группы составил  $2,3 \pm 0,11$ , у старшей -  $2,8 \pm 0,16$  ( $p=0,03$ ).

Анализ первичной медицинской документации показал, что во всех случаях при хронической рецидивирующей ВПГ-инфекции имел место отягощённый антенатальный фон с сочетанием не менее трех факторов высокого риска внутриутробного инфицирования, а данные анкетирования матерей позволили установить, что рецидивы кожной формы простого герпеса наблюдались у 60,7% беременных. При этом в первые три года жизни у 10,9% детей имел место рецидивирующий (до трёх раз в год) герпетический стоматит, а манифестация в

виде назолабиальной локализации появлялась в 26,0% случаев с трёхлетнего возраста, у 46,0% детей - до 7 лет и у 17,1% - в младшем школьном возрасте.

Показатель интенсивности распространения серопозитивности к вирусам простого герпеса у школьников (А) составил  $74,1 \pm 3,4(\%)$  (127/170): в группе больных (Б) - 100% и в группе сравнения (С) -  $73,1 \pm 4,1(\%)$  (84/115) ( $p=0,001$ ). Доля высоких значений титров противогерпетических антител (1:600 и более) составила 19,8% (25/127). Среди школьников 11-14 лет высокие титры IgG встречались в 2,7 раза чаще, чем среди детей 7-10 лет ( $p=0,02$ ). Среди всех серопозитивных детей с высокими титрами антител у 96,0% были клинические проявления рецидивирующей ВПГ-инфекции. Высокий уровень противогерпетических антител в 4,6 раза чаще имел место среди больных с хронической рецидивирующей ВПГ-инфекцией ( $p=0,001$ ) (табл.1).

Таблица 1

Высота антителогенеза на вирусы простого герпеса у детей школьного возраста при наличии и отсутствии типичных клинических проявлений

Группа, количество детей	Доля серопозитивных детей с уровнем специфических IgG					
	1:100 -1:200		1:300 – 1:400		1:600 и более	
	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %
Б N=55 (1)	6	12,7±4,9	25	45,4±6,7	24	43,6±6,7
С N=84 (2)	21	25,0±4,7	55	65,4±5,2	8	9,5±3,2
p <sub>1-2</sub>		0,12		0,03		0,001

Между высотой титров противогерпетических антител и распространённостью хронической рецидивирующей ВПГ-инфекции установлена прямая сильная корреляционная связь ( $r=0,93$ ,  $p=0,05$ ) (рис.2).

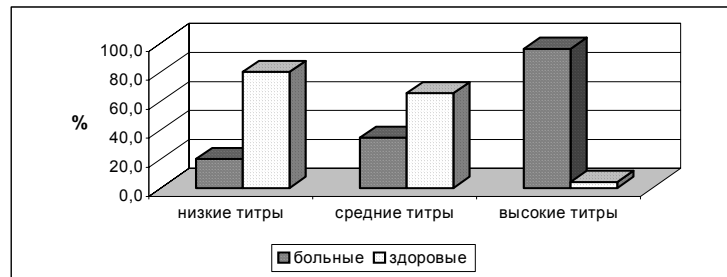


Рис. 2. Распространённость клинических проявлений хронической ВПГ-инфекции в зависимости от высоты иммунного ответа.

Результаты скринингового иммунологического обследования школьников с клиническими проявлениями хронической рецидивирующей ВПГ-инфекции и детей, не имевших таковых, показали, что среднестатистическое значение доли иммунограмм с преобладанием угнетения и активации, свидетельствующее о вторичной иммунной недостаточности и риске ее формирования составило  $41,8 \pm 6,7\%$ , и  $31,4 \pm 7,8\%$ , соответственно. У школьников с хронической рецидивирующей ВПГ-инфекцией в фазе клинической ремиссии было выявлено достоверное снижение абсолютного числа лейкоцитов за счёт эозинопении, нейтропении и моноцитопении; активация ранних Т-лимфоцитов в каждом втором случае при повышении процента фагоцитоза, встречавшемся в 1,7 раза чаще чем в группе сравнения ( $p=0,01$ ). Среди всех изменений гуморального иммунитета преобладала доля детей с повышением IgE (рис.3). Клиническая реализация сенсибилизации в виде аллергического синдрома имела место у 19 % школьников с хронической ВПГ-инфекцией.

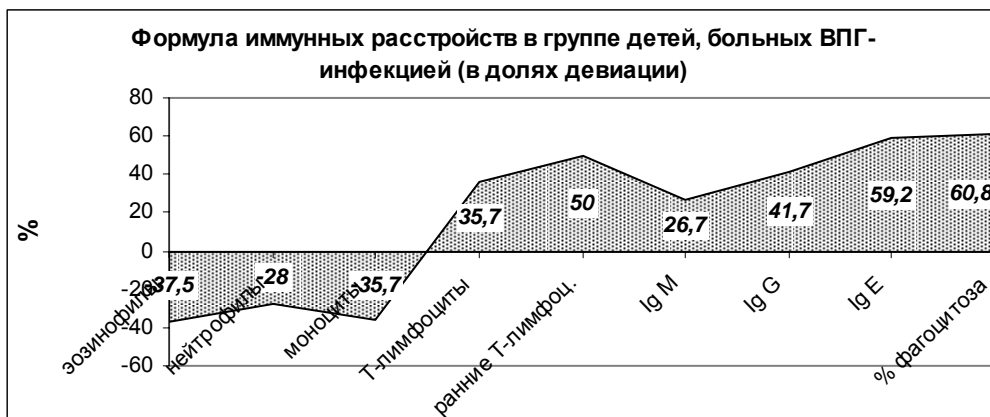


Рис.3. Формула иммунных расстройств у детей с хронической рецидивирующей ВПГ-инфекцией (в долях девиации).

Выявленные проявления вторичной иммунной недостаточности в фазе ремиссии хронической ВПГ-инфекции обосновывают необходимость иммуномодулирующей терапии широкого спектра действия, чему соответствует препарат для энтерального применения циклоферон.

Сравнительный анализ первичной медицинской документации и педиатрического обследования показал, что уровень заболеваемости при хроническом течении ВПГ-инфекции по каждой системе органов был выше, чем в группе сравнения (табл.2), поэтому и общая заболеваемость оказалась достоверно выше: 2345,0 против 1208,0 на 1000 детей ( $p=0,001$ ).

Таблица 2

Заболеваемость школьников 7-14 лет,  
зарегистрированная в первичной документации (на 1000 человек)

Наименование	Группа Б (n=55)	Группа С (n=115)
Болезни органов дыхания	1073,0*	634,0*
Болезни органов пищеварения, в т.ч. гастродуодениты хронические	727,0*	182,0*
Болезни системы кровообращения	527,0*	156,0*
Болезни системы кровообращения	109,0	87,0
Болезни кожи	127,0	87,0
Болезни мочеполовой системы	90,9	61,0
Прочие болезни	218,0	156,0
Общая заболеваемость	2345,0*	1208,0*

\*различия достоверны

Заболеваемость органов дыхания в обеих группах, как и у всей детской популяции, была на I ранговом месте, в основном за счёт ОРВИ и хронической ЛОР-патологии. Уровень хронической ЛОР-патологии, клинически маркирующий наличие вторичной иммунной недостаточности, составил 100% в группе Б против 43,0% в группе С ( $p=0,05$ ). Рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей (группа ДЧБ) также преобладали в группе школьников с хронической ВПГ-инфекцией (63,6% против 41,7%,  $p=0,012$ ). Мононуклеозоподобный синдром имел место в 13,3% случаев только в группе Б. В целом, клинические проявления синдрома нарушения противoinфекционной защиты были выявлены у всех детей основной группы. У них имелись проявления, характерные для всех оппортунистических инфекций: астено-вегетативный синдром (100,0%), субфебрилитет от 1

до 3 месяцев (15,0%), частая головная боль (56,0%), общая слабость (63,0%), лимфаденопатия (60,0%). Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта заняли II ранговое место в основной группе после болезней органов дыхания, составив в структуре соматической заболеваемости детей с герпесвирусной инфекцией 31,0% против 10,8% в группе сравнения ( $p=0,001$ ). Таким образом, при двукратно превышающем показателе общей заболеваемости у школьников с ВПГ-инфекцией распространённость зарегистрированных болезней органов пищеварения оказалась в четыре раза больше, чем в группе сравнения (727 против 182 на 1000,  $p=0,05$ ), и наиболее часто регистрировались хронические гастродуодениты (527 против 156 на 1000,  $p=0,01$ ). Поэтому заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности, верхних отделов, можно было считать приоритетными при хронической рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, и использовать как модель для выявления клинико-серологических параллелей и разработки методики оптимизации лечебно-профилактических мероприятий за счёт противорецидивного лечения хронической ВПГИ. Для этого было предпринято углублённое обследование 36 школьников с верифицированными диагнозами хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (гастродуодениты), состоявших на учёте у врача-гастроэнтеролога детской поликлиники (группа Д). Диагноз заболевания носил клинико-anamнестический и лабораторный характер. Обследование было проведено гастроэнтерологом детской поликлиники. Хронические гастродуодениты в  $16,5\pm 6,1\%$  случаев сочетались с хроническими холецисто-панкреатитами. Эндоскопические признаки эрозивных изменений слизистой оболочки желудка выявлены в  $8,3\pm 4,9\%$  случаев. При обзорном УЗИ органов брюшной полости эхо-признаки гастрита отмечались в 95,0(%) случаев. Реактивные изменения поджелудочной железы (неоднородность паренхимы) выявлены у 64,0% детей диспансерной группы. Серопозитивность к *H. pylori* составила  $22,2\pm 7,1(\%)$ .

Клинико-anamнестический анализ показал, что длительность хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта в диспансерной группе составила, в среднем,  $3,4\pm 0,4$  года. Абсолютное число обострений на одного ребёнка -  $2,06\pm 0,12$  при средней



длительности  $9,6 \pm 0,34$  дней чаще весной и осенью. Предъявляемые жалобы характеризовали два ведущих синдрома: болевой и диспепсический. Боль чаще не имела чёткой связи с характером и временем приёма пищи, была умеренной интенсивности и непродолжительной. Только у 8,3 % детей с эрозивно-язвенными изменениями оболочки желудка она возникала после еды и длилась при обострении до двух часов. Диспепсический синдром проявлялся в тошноте, изжоге, отрыжке, горечи во рту или неприятном привкусе, а также в метеоризме, обусловленном избыточным газообразованием в просвете кишечника, диарее и запорах. Распределение больных детей диспансерной группы по характеру предъявляемых жалоб, в том числе только в анамнезе, было следующим: в 2,6 раза чаще имел место болевой синдром, чем диспепсический –  $72,3 \pm 8,0\%$  и  $27,7 \pm 8,0\%$ , соответственно ( $p=0,003$ ). В общей популяции школьников (А) частота жалоб желудочно-кишечного характера составила  $55,8 \pm 3,8\%$  (95/170), распределение по характеру предъявляемых жалоб было следующим: болевой синдром -  $51,5 \pm 5,1\%$  (49/95), диспепсический –  $48,5 \pm 5,1\%$  (46/95) (табл.3).

Таблица 3

Сравнительный анализ структуры основных синдромов при хронических заболеваниях ВОПТ в диспансерной группе и среди популяции школьников

Группа Количество детей	Болевой синдром (1)		Диспепсический синдром (2)	
	n	M $\pm$ m, %	n	M $\pm$ m, %
Д N=36	26	$72,3 \pm 8,0^*$	10	$27,7 \pm 8,0^*$
А (с жалобами) N=95	49	$51,5 \pm 5,1$	46	$48,5 \pm 5,1$

$p_{1-2} = 0,05$

В результате прицельного опроса и анкетирования больных, состоящих на учёте у врача-гастроэнтеролога детской поликлиники, удалось установить, что в отличие от популяции школьников, хроническое рецидивирующее течение ВПГИ наблюдалось у подавляющего большинства ( $83,3\%$  против  $32,9\%$ ,  $p=0,001$ ) (табл.4).

Сравнительный анализ распространённости серопозитивности с высокой активностью к ВПГ и клинических проявлений при заболеваниях ЖКТ в диспансерной группе и среди популяции школьников

Группа, количество детей	Серопозитивность (IgG +)		Уровень иммуноглобулинов класса G 1:600 и более (из N=36)		Рецидивирующая ВПГ-инфекция (кожная форма) (из N=36)	
	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %
Д (n=36) (1)	36	100,0	33	91,6±5,1	30	83,3±6,1
А (n=170) (2)	127	74,1 ±3,4	25	19,8±8,1	55	32,9±6,3
Уровень p (1-2)		0,06		0,001		0,001

У каждого второго рецидивы герпетической инфекции имели место 3 и более раз в год, совпадая или несколько предшествуя по времени обострению основного заболевания в 80% случаев. Только у детей с хроническими заболеваниями ВОПТ были выявлены тяжёлые формы герпетической инфекции (8,3%).

Показатель серопозитивности к вирусам простого герпеса у детей группы Д составил 100,0(%). Важным представляется факт высокого уровня титров специфических антител почти у всех детей с гастродуоденитами (91,6±5,1%) в то время как в популяции школьников – только у 19,8±8,1(%) (p=0,001), а при наличии у них хронической рецидивирующей ВПГ-инфекции - в 43,6% (p=0,05). Между распространённостью болевого синдрома при заболеваниях ВОПТ и высотой титров противогерпетических антител установлена прямая сильная корреляционная связь (r=0,8, p=0,001).

Подтверждение связи инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, базировалось, таким образом, на следующих выявленных клинко-серологических параллелях: все показатели ВПГ-инфекции при наличии подтверждённых заболеваний желудочно-кишечного тракта в диспансерной группе достоверно свидетельствовали о её значительно большей активности, чем в популяции школьников: рецидивы ВПГ-инфекции начинались перед манифестацией

заболеваний ЖКТ в интервале от нескольких месяцев до нескольких лет; обострения хронических заболеваний ВОПТ совпадали по времени с обострениями ВПГ-инфекции в 80% случаев; преобладание болевого синдрома над диспепсическим отмечалось именно у детей с хронической рецидивирующей ВПГ-инфекцией, что могло быть связано со специфическим поражением слизистой оболочки; распространённость болевого синдрома имела прямую сильную корреляционную связь с высотой титров антител; реактивные изменения поджелудочной железы, свидетельствующие о вирусном поражении эндотелия сосудов, выявлялись в 64,0% случаев; инфицированность *H.pylori*, считающегося ведущим триггером в патогенезе заболеваний ВОПТ, оказалась значительно ниже инфицированности вирусами простого герпеса с высокой активностью антителогенеза ( $22,2 \pm 7,1\%$  против  $100,0\%$ ,  $p=0,001$ ).

С целью контроля и уточнения полученных результатов проведён клинико-серологический скрининг 110 школьников 7-14 лет, находившихся на лечении в отделении гастроэнтерологии по поводу хронических гастродуоденитов. Показатель интенсивности распространения серопозитивности в отношении вирусов простого герпеса составил  $78,8 \pm 3,9\%$  (без достоверных различий с диспансерной группой), в отношении цитомегаловирусов –  $52,7 \pm 4,8\%$ . Количественный иммуноферментный анализ показал, что высокие титры специфических антител (1:800 и выше), свидетельствующие об активации инфекционного процесса, к ВПГ имели  $90,0 \pm 3,0\%$  всех серопозитивных лиц, к ЦМВ –  $63,7 \pm 6,3\%$ . Доля микст-инфекции (ВПГ и ЦМВИ) составила  $36,4 \pm 6,0\%$ . Инфицированность *H.pylori* оказалась равной  $23,6 \pm 5,4\%$ , что значительно ниже, чем вирусами герпетической группы с высокой активностью инфекционного процесса ( $p=0,001$ ).

Среди 110 обследованных детей 20 ( $18,2 \pm 3,7\%$ ) имели эрозивно-язвенные поражения, в  $95 \pm 4,9\%$  случаев локализованные в двенадцатиперстной кишке. Это были дети преимущественно старшего школьного возраста ( $90 \pm 6,7\%$ ),  $60 \pm 11,0\%$  – мальчики. Серопозитивность к ВПГ составила  $85,0 \pm 8,0\%$  с высокими титрами антител у  $88,2 \pm 7,8\%$ , серопозитивность к ЦМВИ –  $80,0 \pm 8,9\%$  с высокими титрами у  $70,5 \pm 11,1\%$ . Показатель микст-инфекции –  $55,0 \pm 11,1\%$ . В этой группе инфицированными *H.pylori* оказалось в 3 раза

больше детей -  $65,0 \pm 10,7\%$  ( $p=0,001$ ). У  $40,0 \pm 11,0\%$  этих детей отмечалось торпидное течение эрозивно-язвенного процесса. При этом доля микст инфекции (ВПГ и ЦМВ) оказалась самой высокой –  $62,5 \pm 17,1\%$  при ассоциированности в каждом втором случае с *H.pylori*. Таким образом, результаты скрининга госпитализированных школьников с обострением заболеваний желудочно-кишечного тракта подтвердили результаты, полученные на диспансерной группе детей, выявив значительную долю лиц со смешанной герпес-вирусной инфекцией (ВПГ и ЦМВ) – от одной трети до более половины, особенно при торпидном течении язвенно-эрозивного процесса, при котором увеличивается доленое участие бактериальной оппортунистической инфекции *H.pylori* с  $23,6 \pm 5,4\%$  до  $65,0 \pm 10,7\%$  ( $p=0,001$ ).

Выявленные и подтверждённые клинико-серологические параллели между инфекцией, вызванной вирусами простого герпеса, и приоритетным видом соматической патологии у детей школьного возраста в виде заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта послужили обоснованием для введения в иммунотерапию противогерпесвирусного препарата ацикловир.

В целях оценки эффективности иммунотерапии при хронических заболеваниях ВОПТ, ассоциированных с ВПГ-инфекцией, было проведено клинико-серологическое проспективное (в течение 1 года) контролируемое рандомизированное исследование «опыт-контроль» двух групп школьников (Д и Д1), состоявших на диспансерном учёте у врача-гастроэнтеролога той же детской поликлиники. Результаты клинико-лабораторного обследования группы Д1 показали полную клинико-серологическую сопоставимость с основной группой Д, в третий раз подтвердив широкую распространённость с высокой активностью хронической ВПГ-инфекции у детей с заболеваниями ВОПТ. В обеих группах (всего 66 человек) проводилось базовое гастроэнтерологическое лечение по протоколу: диета, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов, антациды, репаратанты, седативные препараты, витамины, и др. Антихеликобактерную терапию получали 22,3% детей в группе Д и 23,3% в группе Д1. В основной группе наблюдения 33 детям (из 36) с хронической рецидивирующей ВПГ-инфекцией в фазе ремиссии и высоким

уровнем антителогенеза лечение было дополнено иммунотерапией: ацикловир, циклоферон (схема). В контрольной группе (Д1) – иммунотерапия не назначалась.

Схема иммунотерапии:

Ацикловир 0,2 г. 5 раз в день после еды 5 дней

Циклоферон - 7-11 лет 0,3 (2 табл.), старше 12 лет – 0,45 мг (3 табл.), один раз в сутки

за полчаса до еды, не разжевывая, на 1, 2, 4, 6, 8 дни и еще 5 приемов с интервалом 72 часа

Иммунотерапия по вышеприведённой схеме осуществлялась два раза в год и при рецидиве ВПГ-инфекции, наблюдавшемся во втором полугодии в среднем по одному разу в 36,3% случаев. Побочных реакций в процессе проведённого лечения не было.

Клинико-серологическая эффективность комплексной терапии оценивалась нами через 1, 12 месяцев совместно с гастроэнтерологом детской поликлиники. Критериями эффективности непосредственных результатов лечения считались: купирование болевого и диспепсического синдромов, снижение титров противогерпетических антител, отсутствие рецидивов ВПГИ. Через 1 мес. в основной группе у всех детей было достигнуто купирование патологических синдромов, в то время, как у детей группы сравнения в 32,4 % случаев отмечалась неполная ремиссия. Доля высоких титров противогерпетических антител в группе Д достоверно уменьшилась в 4 раза с  $90,0 \pm 5,1\%$  до  $22,2 \pm 7,1\%$ , в группе Д1 показатель остался на прежнем уровне. Рецидивов ВПГ-инфекции в группе Д в течение месяца не наблюдалось, в группе Д1 было по одному рецидиву у 20,0% школьников.

Критериями клинико-серологической эффективности отдалённых результатов служили: снижение частоты и длительности обострений хронических заболеваний ВОПТ, уменьшение интенсивности болевого и диспепсического синдромов, снижение числа рецидивов хронической герпетической инфекции, серологическая динамика – уменьшение доли высоких титров противогерпетических антител и эрадикация *H.pylori*. Через год после комплексного лечения детей с хроническими заболеваниями ВОПТ в 2,5 раза снизилась частота (рис.4) и в 1,5 раза длительность обострений основного заболевания.

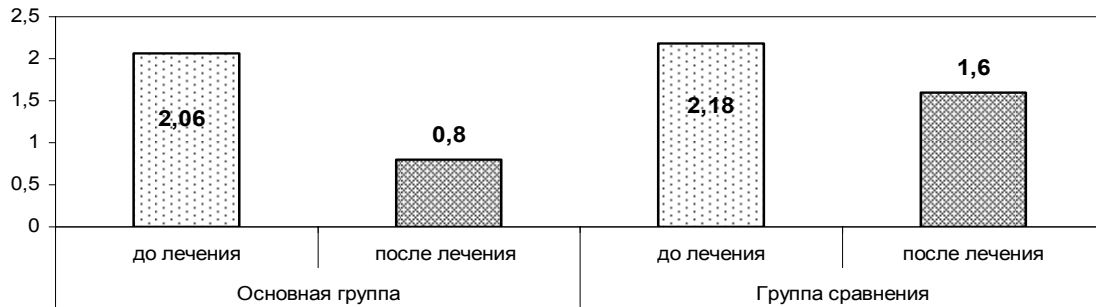


Рис.4. Годовая динамика частоты обострений хронических заболеваний ВОПТ(количество случаев на 1 ребёнка) в основной группе наблюдения и в группе сравнения.

Если в группе Д на фоне иммунотерапии через год доля детей с болевым синдромом достоверно снизилась с  $72,2 \pm 8,0\%$  до  $32,4\%$  (в 2,2 раза), то в группе сравнения при снижении интенсивности болевых ощущений показатель неполной ремиссии составил  $51,5\%$ . Это может быть связано с продолжающимся рецидивированием ВПГ-инфекции. Если число рецидивов в группе Д снизилось в 2,8 раза, а доля высоких титров IgG уменьшились в 4 раза, что свидетельствовало об отсутствии активации инфекционного процесса, то в группе Д1 рецидивы продолжали наблюдаться не менее двух раз в год. Эрадикация *H. pylori* была полной в обеих группах (табл.6).

Таблица 6

## Клиническая эффективность иммунотерапии школьников

Показатель	Основная группа Д			Группа сравнения Д1		
	За год до лечения	Через год после лечения	p	За год до лечения	Через год после лечения	p
Число обострений хронических заболеваний пищеварительного тракта на 1 ребёнка в год (M±m)	2,06±0,1	0,8±0,2*	0,001	2,18±0,1	1,6±0,1*	0,001
Длительность одного обострения хронического заболевания пищеварительного тракта, дней (M±m)	9,6±0,34	6,6±0,2*	0,001	8,6±0,24	7,9±0,34	0,09
Распространённость болевого синдрома (%±m)	72,2±8,0	32,4±8,1*	0,005	75,7±7,9	51,5±9,1	0,09
Доля детей с рецидивами хронической ВПГ-инфекции в течение года (%±m)	81,8±6,1	36,3±9,2*	0,001	76,6±7,7	71,5±8,2	0,87
Доля детей с высокой степенью активности инфекционного процесса (%±m)	91,6±5,1	22,2±7,1*	0,001	68,0±9,3	72,0±9,0	0,95
Число рецидивов ВПГ-инфекции на 1 ребёнка в год (M±m)	2,5±0,12	0,87±0,2*	0,001	1,9±0,04	1,78±0,08	0,18
Доля детей с <i>H.pylori</i> (%±m)	21,2±7,1	0,0	0,001	23,3±5,6	0,0	0,001

\*- достоверные различия до и после лечения

Таким образом, через один год после проведённого лечения положительная динамика по всем параметрам отмечалась у 80,0% (28/33) детей диспансерной группы (Д) и у 56% (17/30) детей в группе сравнения (p=0,03). Для оценки меры ассоциации между терапевтическим воздействием и клиническим течением заболевания (эффект есть/нет) была рассчитана величина отношения шансов (OR=(28/5)/(17/13), OR=4,3), показывавшая, во сколько раз вероятность положительного терапевтического эффекта в основной группе выше, чем в группе сравнения. Абсолютная вероятность терапевтического эффекта в группе Д определялась величиной 80,0% (28/33), в группе Д1 – 56,6% (17/30), p=0,05. Коэффициент «терапевтической пользы» составил 0,24 (0,8-0,56) для основной группы. Вероятность

положительной динамики заболевания на фоне терапевтического воздействия была в 4,3 раза выше в основной группе ( $p=0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса, у детей школьного возраста характеризуется широким распространением хронического течения в виде типичных форм назолабиальной локализации от  $21,7\pm 4,3\%$  в 7-10 лет до  $44,9\pm 5,6\%$  в возрасте 11-14 лет с частым рецидивированием у каждого третьего больного при достоверно превышающем числе эпизодов в старшей возрастной группе. При серопозитивности к ВПГ  $74,1\pm 3,4(\%)$  школьников высокий уровень специфических антител в 2,7 раза чаще встречается также в возрасте 11-14 лет ( $p=0,02$ ) и в 4,6 раза чаще – у больных ( $p=0,001$ ). Между высотой титров антител и распространённостью рецидивирующего течения существует прямая сильная корреляционная связь ( $r=0,93$ ,  $p=0,05$ ).

2. Сравнительный иммунологический скрининг свидетельствует о наличии выраженных отклонений в виде угнетения и переактивации у 41,7% школьников с рецидивирующей ВПГ-инфекцией в стадии ремиссии. Статистически значимыми отличиями являются лейкопения и эозинопения, повышение процента фагоцитоза и уровня IgE при активации ранних Т-лимфоцитов в половине случаев. Это обосновывает необходимость включения в противорецидивную терапию иммуномодулятора широкого спектра действия.

3. Среди школьников с хронической рецидивирующей ВПГ-инфекцией при двукратно превышающем показателе общей заболеваемости статистически достоверно в четыре раза, по сравнению с группой «здоровых», преобладает заболеваемость органов пищеварения, представленная в 75,0% случаев хроническими болезнями верхнего отдела пищеварительного тракта. Они занимают II ранговое место после болезней органов дыхания, составляя в структуре соматической патологии детей с герпесвирусной инфекцией 31,0% против 10,8% в



группе сравнения, являясь приоритетными. Школьники с хронической рецидивирующей ВПГ-инфекцией имеют высокий риск воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта.

4. Влияние инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, на формирование заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей школьного возраста базируется на следующих клинико-серологических параллелях: все показатели ВПГ-инфекции при подтверждённых заболеваниях желудочно-кишечного тракта достоверно свидетельствуют о её значительно большей активности, чем в популяции школьников - хроническое рецидивирующее течение (83,3,0% против 32,9%), кратность рецидивов более трёх раз (44,0% против 34,5%), наличие тяжёлых форм; серопозитивность (100,0% против 74,0%), высокие титры антител (91,6% против 19,8%); предшествование кожно-слизистых поражений манифестации заболеваний ЖКТ и совпадение по времени с их обострениями (80,0%); болевой синдром преобладает при наличии ВПГ-инфекции, его распространённость имеет прямую тесную корреляционную связь с высотой титров антител; инфицированность *H.pylori*, считающегося ведущим триггером в патогенезе заболеваний ВОПТ, значительно ниже инфицированности вирусами простого герпеса с высокой активностью антителогенеза (22,2±7,1% против 100,0%). Школьники с верифицированными заболеваниями ЖКТ, а также с жалобами гастроэнтерологического характера, имеют высокий риск активации оппортунистической ВПГ-инфекции.

5. Дети школьного возраста с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с хронической ВПГ-инфекцией, нуждаются, в целях интенсификации базисной терапии в проведении курсов этиотропного противовирусного лечения (ацикловир в сочетании с иммуномодулятором широкого спектра действия циклоферон). Предложенная схема иммунотерапии является высокоэффективной: в 2,5 раза снизилась кратность и в 1,5 раза длительность обострений основного заболевания, в 2,8 раз снизилось число рецидивов герпетической инфекции, в 4 раза стабильно в течение года снизилась высота титров противогерпетических антител, что свидетельствует о длительной

ремиссии основного заболевания и о ликвидации активности инфекционного процесса. Абсолютная вероятность терапевтического эффекта в основной группе составила 80% против 56% в группе сравнения ( $p=0,05$ ), т.е. вероятность положительной динамики заболевания - в 4,3 раза выше чем в группе сравнения ( $p=0,05$ ).

### **Рекомендации практическому здравоохранению**

1. В целях снижения соматической заболеваемости детей школьного возраста необходимо активно выявлять на этапе поликлинического обслуживания хроническую инфекцию, вызванную вирусами простого герпеса, осуществлять диспансерное наблюдение, статистический учёт и анализ. Особенно важен опрос в целях выявления типичных форм ВПГИ и регистрация заболевания в первичной медицинской документации.
2. Школьники с рецидивирующей ВПГ-инфекцией должны относиться к группе высокого риска хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта и при наличии соответствующих жалоб получать комплексное гастроэнтерологическое обследование.
3. Школьники с верифицированными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также имеющие жалобы гастроэнтерологического характера, должны быть обследованы на инфекцию, вызванную вирусами простого герпеса. ИФА является высокоинформативным скрининговым методом как в отношении активности инфекционного процесса при хронической рецидивирующей ВПГИ, так и в отношении риска активации у серопозитивных «здоровых» школьников.
4. При хронических воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией, в протокол базисного лечения, осуществляемого гастроэнтерологом детской

поликлиники, в целях интенсификации следует ввести иммунотерапию не менее двух раз в год по следующей схеме: ацикловир по 0,2 г. 5 раз в день после еды в течение 5 дней в сочетании с циклофероном по 0,3 г. в 7-11 лет и по 0,45 г. в 12 лет и старше один раз в сутки за полчаса до еды, не разжевывая, на 1, 2, 4, 6, 8 дни и еще 5 приемов с интервалом 72 часа.

5. Контроль эффективности комплексного лечения должен включать клинический и серологический мониторинг непосредственных и отдалённых результатов иммунотерапии ВПГ-инфекции ( через 1 месяц; по показаниям – через год).

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Профилактика вторичной иммунологической недостаточности в детских организованных коллективах: Методические рекомендации. /Соавт. И.П.Корюкина, И.И.Львова, Н.В.Минаева, Е.Г.Фурман, Т.А.Ушакова – Пермь. - 2004. – 41с.
2. Внутриутробные инфекции в практике врача-педиатра. Учебное пособие./Соавт. И.П. Корюкина, Н.В. Минаева, М.А. Мамунц, Г.В. Батракова// Пермь: Редакционно-издательский отдел ГОУ ВПО «ПГМА МЗ РФ». – 2004. – 193 с.
3. Возрастные особенности распространённости инфицированности и типичных клинических проявлений инфекций, вызванных вирусами простого герпеса и цитомегалии у детей / Соавт. И.И.Львова, Н.В.Минаева//Пермский медицинский журнал.- 2005. - №3. – С 128-134.
4. Характеристика иммунного ответа детей школьного возраста на инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса / Иммунология вчера, сегодня, завтра: Материалы науч.-практ. конф. – Пермь, 2005. – С.100.

5. Иммуитет и аллергия. Вопросы и ответы для практической педиатрии (учебно-методическая разработка)/Соавт. Н.В. Минаева, И.П. Корюкина, Е.Г. Фурман, М.Ю. Новиков, А.В. Сажин и др.// Учебно-методическая разработка для студентов, врачей-интернов и ординаторов. Пермь: Редакционно-издательский отдел ГОУ ВПО ПГМА Росздрава. – 2005. - 22 с.
6. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта у детей школьного возраста./ Соавт. И.И Львова // Матер. юбилейной научной сессии ПГМА: Клинические науки. - Пермь, 2006. - Т.2. - С.156-157
7. Хронические вирусные инфекции как фактор риска формирования поствакцинального противодифтерийного и противокоревого иммунитета у детей / Н.В. Минаева, И.И.Львова, И.В.Фельдблюм // Социально-гигиенические и эпидемиологические проблемы сохранения и укрепления здоровья военнослужащих и населения: Научные труды Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана. - Вып. 16. - Н. Новгород, 2006. - С. 367-370.
8. Патогенетическая роль инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, в формировании хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей /Соавт. И.И. Львова, Т.Л. Залипаева, Д.В.Лишке// Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России « Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». Москва, 13-15 марта 2007 г. С.242-243
9. Результаты серологического обследования на оппортунистические инфекции герпес-вирусной группы у детей с патологией желудочно-кишечного тракта. /Соавт. И.И. Львова, Д.В. Лишке, И.Ф. Туранская, О.В. Демина // Сборник материалов и тезисов педиатрического форума приволжского Федерального округа «Здоровье детей -наше будущее» 13-15 июня 2007. С. 82.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВОПТ – верхние отделы пищеварительного тракта

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПГИ – инфекция вызванная вирусом простого герпеса

Е-РОК – Т-лимфоциты

Е-РОК акт. – активные Т-лимфоциты

Е-РОК тфр. – теофиллинрезистентные Т-лимфоциты

Е-РОК термостаб. – термостабильные Т-лимфоциты

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИФА – иммуноферментный анализ

Ig E – иммуноглобулин класса E

IgG – иммуноглобулин класса G

