



УДК 616.155.194:616.523-036.12-053.2

Г.Р. ФАТКУЛЛИНА, В.А. АНОХИН, Р.И. АЗЮКОВА

Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Анемия хронического заболевания и герпетические инфекции у детей

Фаткуллина Гузель Роальдовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций, тел. (843) 267–80–06, e-mail: ftkguzel@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, тел. (843) 267–81–00, e-mail: anokhin56@mail.ru

Азюкова Рушания Исаковна — студентка, тел. (843) 267–80–06, e-mail: azk.rushaniya@yandex.ru

Обследовано 154 ребенка с различными нозологическими формами хронических герпесвирусных инфекций. Дана характеристика клинико-лабораторным особенностям анемий, развивающихся у этих пациентов. Оценены у них показатели феррокинетики, свидетельствующие о доминировании анемии хронического заболевания (АХЗ) в структуре причин снижения уровня гемоглобина. Рассмотрены основные дифференциально-диагностические критерии диагноза. Представлена динамика уровня гемоглобина в ходе проведения противовирусной терапии.

Ключевые слова: дети, герпесвирусные инфекции, анемия хронического заболевания, феррокинетика, противовирусная терапия.

G.R. FATKULLINA, V.A. ANOKHIN, R.I. AZYUKOVA

Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

Anemia of chronic disease and herpetic infections in children

Fatkullina G.R. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Children's Infections, tel. (843) 267–80–06, e-mail: ftkguzel@mail.ru

Anokhin V.A. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Children's Infections, tel. (843) 267–81–00, e-mail: anokhin56@mail.ru

Azyukova R.I. — student, tel. (843) 267–80–06, e-mail: azk.rushaniya@yandex.ru

The study included 154 children with different clinical forms of herpetic infections. The article presents the characteristics of clinical and laboratory features of anemia in children with herpes disease. Ferro-kinetic parameters are estimated, which prove the dominance of chronic disease anemia (CDA) over other causes of iron deficiency. The main differential-diagnostic criteria are discussed. The dynamics of the hemoglobin level after antiviral therapy is presented.

Key words: children, herpetic infections, anemia of chronic disease, ferro-kinetics, antiviral therapy.

Во всем мире наиболее распространенной причиной анемии считается дефицит железа в организме [1, 2]. Помимо этого ее развитие традиционно связывают с рядом других причин: с витаминной недостаточностью, длительно протекающими воспалительными процессами, врожденными или приобретенными нарушениями процессов синтеза гемоглобина, дефектами формирования красных кровяных телец и т.п. [1, 3], а распространенность анемии считается интегративным показателем здоровья популяции, традиционно оцениваемым органами практического здравоохранения [1].

Связь анемии с целым рядом хронических заболеваний позволяет рассматривать ее в качестве частого, а в ряде случаев и неизбежного спутника этой патологии, в том числе существенно влияющего на качество жизни пациента. Было показано, что

анемия хронического заболевания (АХЗ) наряду с железodefицитной (ЖДА) занимает одно из первых мест в структуре таких процессов [1, 4]. Определяющим фактором патогенеза АХЗ является длительно сохраняющийся избыточный уровень провоспалительных цитокинов в тканях (*seu* хроническое воспаление!), приводящий к перераспределению железа и нарушению последующих механизмов его реутилизации [5]. Хронические заболевания, ассоциированные с АХЗ, сопровождаются активацией макрофагальной системы, прочно «удерживающей» железо и нарушающей, тем самым, процесс его утилизации клетками кроветворения. В общем анализе крови таких больных отмечается умеренное снижение уровня гемоглобина на фоне нормального или даже избыточного накопления железа в тканях [6, 7].



С практической точки зрения определение вида анемии, безусловно, важный шаг, поскольку необоснованное назначение препаратов железа (что нередко наблюдается на практике) не только бесполезно, но и, более того, наносит вред больному, приводя к дистрофии слизистой желудочно-кишечного тракта, гемосидерозу, риску развития генерализованных бактериальных процессов и т.д. [6, 7, 9].

Основными отличиями анемии хронического заболевания от уже упомянутой ЖДА считаются:

- повышенный уровень ферритина сыворотки, свидетельствующий о высоком содержании железа в депо;
- умеренно сниженный уровень сывороточного железа;
- нормальный или сниженный уровень общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), что указывает на отсутствие т.н. Fe-голодания сыворотки [8].

К числу возможных «виновников» развития АХЗ могут быть отнесены различные варианты герпетических инфекционных (ГИ) заболеваний. ГИ являются наиболее распространенными и плохо контролируемые хроническими инфекциями человека. Считается, что не менее 90-95% населения земного шара инфицированы хотя бы одним из вирусов семейства *Herpesviridae*. По данным ВОЗ, смертность от ГИ в структуре причин летальных исходов от вирусных инфекций занимает второе место после гриппа [10]. Уникальными свойствами этих возбудителей является их способность к персистенции в инфицированном организме [10], а особенностью инфекции — вовлечение в процесс тканей многих органов и систем, чем и обусловлено многообразие вызываемых заболеваний.

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа (англ. — *human herpesvirus type 6*, HHV-6), занимает особое место. В первую очередь потому, что вызывается одним из наиболее распространенных в человеческой популяции вирусов [10]. Инфицированность ею достигает 60-100% населения различных регионов планеты. Ну и, кроме того, HHV-6 был описан сравнительно недавно, поэтому в настоящее время мы располагаем довольно ограниченной информацией о патогенезе и клинике заболеваний, вызванных этим инфекционным агентом [10].

За последние пять лет значимо увеличилось число детей, умерших от генерализованных инфекционных заболеваний [11]. При этом, как показала статистика, герпетические инфекции, в первую очередь цитомегаловирусная и Эпштейна — Барр вирусная инфекции заняли лидирующие позиции в спектре причин перинатальной патологии [12, 13].

Цель исследования — оценить значимость анемии хронического заболевания у пациентов с хроническими герпетическими инфекциями, вызванными цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6), Эпштейна — Барр вирусом (ЭБВ), герпетическими инфекциями смешанной этиологии.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование группы из 154 детей с различными нозологическими формами герпетической инфекции: ЦМВИ — 32 человека, ЭБВИ — 37, ВГЧ-6 инфекция — 41, микст-герпесвирусные инфекции — 44 пациента. Возраст обследованных —

от 1,5 до 15 лет (мальчиков — 89, девочек — 65). Пациенты наблюдались амбулаторно и в стационаре инфекционной больницы (РКИБ г. Казани), в период с декабря 2011 по ноябрь 2013 года.

Для верификации диагноза ГВИ использовали иммуноферментный анализ с определением наличия антител к антигенам цитомегаловируса — *IgM* и *G*, оценкой индекса авидности; *IgG* к антигенам вируса герпеса 6-го типа (ВГЧ-6); *IgM* к капсидному антигену, *IgG* к раннему и ядерному антигенам ЭБВ в сыворотке крови; полимеразная цепная реакция с определением ДНК ВГЧ-6, ЭБВ и цитомегаловируса в сыворотке крови, ДНК ВГЧ 6 в слюне. Оценивались эритроцитарные индексы: средний объем эритроцита (*MCV*) и среднее содержание гемоглобина в эритроците (*MCH*); показатели метаболизма железа: сывороточное железо (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ).

Критерии включения в исследование: наличие клинических симптомов хронического инфекционного процесса. Обязательным требованием для включения в группу были маркеры активности одной или нескольких изучаемых вирусных инфекций и повторные эпизоды снижения уровня гемоглобина. При этом, согласно рекомендациям ВОЗ [1], в качестве критерия анемии рассматривались показатели Hb ниже 110 г/л для детей от 6 месяцев до 5 лет; ниже 115 — для детей 5-11 лет и ниже 120 — детям старше 12 лет.

Результаты исследования и обсуждение

Обследованные больные обращались за медицинской помощью с большим числом жалоб и симптомов. Наиболее распространенными были: длительная лихорадка, упорно сохраняющаяся лимфаденопатия, частые заболевания верхних дыхательных путей, слабость, полиморфная экзантема с длительным периодом «цветения», частая дисфункция ЖКТ, лимфоцитоз в периферической крови (табл. 1). Именно эта симптоматика и характеризует, согласно литературным данным, хронические герпетические инфекции [6, 12, 13].

Таблица 1.
Клинические варианты герпетической инфекции у обследованных больных (n=154)

Признак	Абсолютное число	%
Хронический мононуклеоз	117	76.0
Хроническая активная герпетическая инфекция с поражением ЦНС	19	12.3
Хронический гепатит	7	4.6
Вирусный пневмонит	5	3.2
Кожная форма без проявлений мононуклеоза	4	2.6
Синдром хронической усталости	2	1.3



Обращало внимание снижение уровня гемоглобина у части пациентов, причем достаточно ригидное к ранее проводимым попыткам терапии препаратами железа.

Частота анемии была достаточно высокой и регистрировалась у каждого четвертого (25% — 39 больных). Медиана сроков возникновения анемии с момента появления симптомов инфекционного заболевания составила шесть с половиной месяцев.

У большинства пациентов (71,7%) наблюдалась 1-я степень тяжести анемии; 2-я степень диагностирована у 18,5% детей, а 3-я — у 10,3% обследованных. В последующем для верификации вида анемий была проведена комплексная оценка показателей феррокинетики (табл. 2).

Первичную информацию о возможной причине анемии можно получить уже при анализе эритроцитарных индексов: среднего объема эритроцитов (*MCV*) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (*MCH*). Известно, что для ЖДА характерно значимое снижение *MCV* и *MCH* [4]. Как видно из таблицы, эритроцитарные индексы у большинства больных (56,4 и 64,1% соответственно) не отличались от условно-нормальных. По данным, приведенным в табл. 3, видно, что показатели СЖ, ОЖСС у большинства больных (61,5 и 58,9% соответственно) находились в диапазоне показателей нормы, что свидетельствует о достаточном количестве железа в организме. Еще один важный фактор, позволяющий дифференцировать истинный и перераспределительный дефицит железа — уровень ферритина сыворотки. Как известно, при АХЗ этот показатель повышается в той или иной мере. В нашем исследовании у 84,6% пациентов ферритин определялся в пределах возрастной нормы или даже превышал условно-нормальные показатели, что говорит о достаточном содержании железа в депо [8]. В пользу АХЗ свидетельствует и тот факт, что уровень ОЖСС был ниже нормы или находился в ее пределах у 28,2% и 58,9% соответственно. При ЖДА же, как известно, данный параметр растет [5, 7].

Наши наблюдения показали, что в структуре анемий у наблюдавшихся больных значительное место занимает АХЗ (33,3%). Поскольку в организме па-

циентов с АХЗ железо присутствует в достаточном количестве, назначение ферротерапии не имеет смысла и даже опасно возможностью развития разного рода осложнений [4, 6, 9]. Патогенетически оправданно воздействие на первопричину этого явления — хронический воспалительный процесс. В нашем случае это герпетическая инфекция в различных своих формах.

Пациенты с АХЗ и ЖДА (всего 19 детей) получали противовирусную терапию (без использования препаратов железа). В исследовании участвовали пациенты с микросфероцитарной гипохромной анемией, КНТ у которых был менее 15%. При этом к пациентам с ЖДА относили детей с уровнем ферритина менее 30 нг/мл.

У 12 из 13 больных АХЗ уровень гемоглобина достиг нормальных значений после проведения противовирусной терапии. В ситуациях с ЖДА эффект без назначения лечения мы зарегистрировала только у одного больного (возможно, этот пациент имел смешанную природу анемии). Отсутствовал эффект от терапии основного заболевания и у одного больного АХЗ.

У большинства больных анемией при хронической герпетической инфекции в процессе проведения противовирусной терапии был достигнут положительный эффект по целому ряду показателей феррокинетики. Все это еще раз подтвердило мнение о доминировании в спектре причин анемии именно АХЗ.

Вывод

АХЗ является частым видом анемии у детей при хронической герпетической инфекции. Очевидно, что грамотная противовирусная терапия способствует в большинстве случаев сгладить или купировать анемический процесс. Безусловно, такого рода тактика не является универсальной, но с учетом распространенности АХЗ подобное врачебное поведение нам кажется оправданным. Дальнейшая диагностическая работа потребует комплексной оценки показателей феррокинетики и окончательного решения вопроса о назначении препаратов железа.

Таблица 2.
Показатели метаболизма железа при анемии у детей с ГВИ (n=39)

Показатели	Ниже нормы n, абс. (%)	Норма n, абс. (%)	Выше нормы n, абс. (%)
<i>MCV</i> (70-100 фл)	17 (43.6)	22 (56.4)	0 (0)
<i>MCH</i> (24-33 пг)	14 (35.9)	25 (64.1)	0 (0)
СЖ (8,9-21,5 мкмоль/л)	15 (38.5)	24 (61.5)	0 (0)
ОЖСС (40,6-62,5 мкмоль/л)	11 (28.2)	23 (58.9)	5 (12.8)
КНТ (15-45%)	31 (79.5)	8 (20.5)	0 (0)
Ферритин (30-140 нг/мл)	6 (15.4)	20 (51.3)	13 (33.3)

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO/CDC. Assessing the iron status of populations: report of a joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention technical consultation on the assessment of iron status at the population level, 2nd ed., Geneva, World Health Organization, 2007.
2. Г.Р. Хасанова. Метаболизм железа у ВИЧ-инфицированных пациентов с анемией // Инфекционные болезни. — 2012. — Т. 9, № 1. — С. 11-13.
3. Cullis J. Anaemia of chronic disease // Clin. Med. — 2013, Apr; 13 (2): 193-6. doi: 10.786 1/clinmedicine. 13-2-193.

4. Соломатина М.А., Альпидовский В.К. Анемия при хронических заболеваниях // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина». — 1999. — № 1. — С. 36-38.
5. Белошевский В.А., Минаков Э.В. Анемии при хронических заболеваниях // Воронеж. — 1995. — С. 34-37.
6. Хасанова Г.Р. Анемия хронического заболевания и ВИЧ-инфекция // Практическая медицина. — 2012. — № 1 (56). — С. 49-51.
7. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // New Engl J Med. — 2005. — № 352. — P. 1011-1023.



8. Рыков А.А., Горноста́й М.В., Васи́льева Т.В. Лабораторная диагностика железодефицитных состояний // Медицинская газета «Здоровье Украины». — 2008. — № 4/1. — С. 52-53.

9. Weinberg E.D. Iron loading and disease surveillance // Emerg Infect Dis. — 1999. — № 5. — P. 346-52.

10. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Методические рекомендации // Журнал «Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология». — 2011. — № 5. — С. 33-40.

11. Лобзин Ю.В. Проблемы детских инфекций на современном этапе // Инфекционные болезни. — 2009. — № 2. — С. 7-12.

12. Васи́льев В.В., Уша́кова Г.М., Копылова А.В. и др. Врожденная инфекционная патология: проблемы и пути решения // Сб. докладов I Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». М., 2008. — С. 12-14.

13. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Сарычев А.М., Григорян А.В. Хроническая инфекция вируса Эпштейна — Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения // Педиатрия. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 29-35.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

■ Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.

■ Резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.

■ Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.

■ Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется **в порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.