



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.**