

**Отчет по изучению патогенетической терапии препаратом НОТАЛОРОН у детей с текущей латентной ЦМВ/ЭБВ инфекцией.**

В период с 05 мая по 21 сентября 2019 года изучалось течение латентной перинатальной цитомегаловирусной (ЦМВ) и Эпштейн-Бар-вирусной инфекции у детей на фоне противовирусного лечения (специфического против ЦМВ/ЭБВ иммуноглобулина - Неоцитотекта и альфа-интерферона рекомбинантного – Виферона № 10), с последующим (сразу через 5-7 дней после противовирусного) назначением 1-2 курса Ноталорона в течении 10-20 дней.

Предварительный отбор пациентов велся в гепатокабинете ДИКБ г. Алматы и Университетской клинике «Аксай» КазНМУ. Далее пациенты наблюдались в медицинском кабинете ТОО «Medactiv».

Анамнез, пол, возраст и клинические диагнозы обследованных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Данные по диагнозам обследованных детей и краткие персональные данные

срок рожд., нед	Вес при рожд	Неврологический диагноз	Соматические заболевания	Пол маль/дев	возраст, г.
40	3200	по возр, ДЦП	ДЖВП	дев	2
39	3000	Последствия нейроинфекции ЦМВ	Токсокароз	мал	4,2
38	3158	Симптоматическая эпилепсия	Герпетическая энцефалит	дев	7,5
38	3000	Подострый диссеминированный энцефаломиелит	п/о гепатит, ДЖВП	мал	3,6
38	3100	РОС ЦНС, ЗПРР	ЭБВ Гепатит, лимфоаденопатия	мал	2,6
35	2400	ДЦП, гемипарез, косоглазие	ДЖВП, анемия, персист. ЭБВ и ЦМВ	мал	4
39	2900	ЗПРР Орг пор ЦНС	ДЖВП, персистир. ЭБВ	дев	2,4
40	2800	Вирусный энцефалит ЭБВ	часто-болеющий ребенок	дев	2,9
40	2750	ЗПРР Орг пор ЦНС	ДЖВП, персистир. ЦМВ	дев	3
39	2900	ЗПРР Орг пор ЦНС	ДЖВП	мал	7
41	3200	ДЦП, ЗПМР, симптоматическая эпилепсия, ЦМВ инфекция, ангиоспазм сетчатки, косоглазие	ДЖВП, хр. Фаринготрахеит, персистир. ЦМВ	мал	3,5
41	2660	ДЦП, ЗПМР, стигмы дисэмбриогенеза, ангиопатия сетчатки, миопатия, косоглазие	Пневмония, листериоз, частые бронхиты, персистир. ЦМВ	дев	2
35	1610	Эпилепсия, энцефалопатия, ЗПР, монопарез, ангиопатия, катаракта, нистагм, ВУИ, ЦМВИ	Хр. ЦМВ, краснуха, ДЖВП, гепатит, цирроз печени	дев	6
37	2400	гепатоз	хр. Персистирующая ЦМВ, неалкогольный стеатогепатит	дев	13
38	2900	ЗПРР, РОС ЦНС	персистирующая ЦМВ, частые бронхиты	мал	4
41	3200	п/л ЭБВ, ЦМВ,	лимфоаденит, гепатит умер. Ст. активности ЭБВ этиологии	мал	2
40	2660	ДЦП, гипркин форма	ДЖВП, персист. ЦМВ	мал	3
32	1600	ДЦП, симптоматическая эпилепт. Энцефалопатия Веста	персистирующая гепатомегалия	дев	2

Таким образом, под наблюдением было 20 детей 11 мальчиков и 9 девочек с длительно персистирующей ЦМВ/ЭБВ инфекцией доказано перинатального генеза у 18 и приобретенного постнатального генеза у 2 (гл. образом изолированная ЭБВ).

Постановка диагноза текущей ЦМВ\ЭБВ инфекции велась на основании проведение комплексного исследования в два этапа: первый – исследование специфических антител классов IgM, IgG к ЦМВ и ЭБВ вирусам. При наличии позитивных анализов, главным образом, специфических IgG антител, а также клинических жалоб, включающих наличие неврологической или соматической патологии, при присутствии признаков текущего воспаления либо ЦНС (данные МРТ и др.), печени (гепатомегалия на УЗИ, повышение АЛТ, АСТ), а также лимфоаденопатии, принималось решение провести исследование ДНК вирусов методом ПЦР в крови, моче и слюне.

Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Подтверждение диагноза персистирующей ЦМВ\ЭБВ инфекции серологический методом и ПЦР в крови, моче и слюне

ИФА		N - 0, 27				N - 0, 37				ПЦР 1			
ЦМВ IgM	ЦМВ IgG	ВПГ2 IgG	ЭБВ IgM	ЭБВ IgG капсидный антиген VCA	ЭБВ IgG ядерный антиген NA	ЦМВ кровь (коп/мл)	ЦМВ (моча)	ЭБВ кровь	ЭБВ слюна	ЦМВ кровь (коп/мл)	ЦМВ (моча)	ЭБВ кровь	ЭБВ слюна
отр	4	0,7	отр	отр	отр	120	полож-но	отр	отр				
отр	2,03	2,75	отр	отр	отр	670	полож-но	отр	отр				
отр	9,46	3,6	отр	отр	отр	500	полож-но	отр	отр				
отр	3,6		отр	отр	отр	360	полож-но	отр	отр				
отр	2,9		0,6		3,5		отр	полож.	полож-но				
отр	3,263	3,667	отр		2,8	отр	полож-но	отр	полож-но				
отр	2,7		отр		2,9	отр	полож-но	отр	полож-но				
отр	2,825		отр	отр	отр	отр	полож-но	отр	отр				
отр	1,78	3,4	отр	отр	отр	отр	полож-но	отр	отр				
отр	2,361		отр	отр	отр	отр	полож-но	отр	отр				
отр	3,1		отр	отр	отр	отр	полож-но	отр	отр				
отр	1,501	отр	отр	отр	отр	45	полож-но	отр	отр				
отр	4,1		отр	отр	отр	отр	полож-но	отр	отр				
отр	5,2	3,71	отр	отр	отр	35	полож-но	отр	отр				
отр	3,2		отр	отр	отр	67	полож-но	отр	отр				
0,4	3,7	1,6	0,23		2,1	отр	отрицательно	копий/мл	полож-но				
отр	2,8		0,48	отр	отр	22	полож-но	отр	отр				
отр	2,9		0,34		1,9	отр	полож-но	копий/мл	полож-но				

Также всем детям проводили полное клиническое наблюдение с лабораторным обследованием до начала противовирусной терапии (Нео-Цитотект, Виферон) и последующей терапией Ноталороном 10-20 дней) и после терапии через 3-8 дней. Исследовались как показатели активности самих инфекций (ЦМВ и ЭБВ), так и основные показатели поражения печени (Билирубин, АЛТ, АСТ, Щелочная фосфатаза и ГГТП), а также развернутый анализ крови. Также проводились инструментальные исследования: УЗИ печени и селезенки с доплером (20 детей), УЗИ головного мозга с доплером (5 детей) и МРТ головного мозга (5 детей). Исследования назначались исходя из клинической картины.

Основные исследования (представлены в таблице 3.)

Таблица 3. Клинические исследования основных лабораторных показателей до терапии

первые анализы Билирубин общий	АЛТ (норма до 45 Ед/л)	АСТ (норма до 37 Ед/л)	Щел фософ (норма до 280 Ед/л)	ГГТП (норма до 24 Ед/л)	Амилаза, Ед/л норма до 31
6	18	45	400	23	
6,78	10,6	39	480	23	
4,3	10,6	43	259	31	
6,9	11,6	59	301	9	20
6,7	37	76	500	27	34
10	12	34	693	29	
7,8	34	56	980	32	34
12,3	37	65	380	28	40
6,9	23	34	450	31	
6,7	19,1	38	318,2	23	22
12,3	22	36	430	29	
11,6	19	42	382,2	20	
9,8	42	75	500	34	39
11,2	41	81	430	45	37
10	27	49	378	32	
19,1	24	68	430	42	
16	45	69	520	23	26
12	10,6	58	259	34	

Таблица 4. Клинические исследования основных лабораторных показателей обследованных детей до терапии (выбраны основные, которые были актуальны после первого исследования)

Вторые анализы Билирубин	АЛТ	АСТ	Щел. Фософ-за	ГГТП
11	6	27	130	23
7	16,1	35,7	200	17,7
8	10	36	192	12
6	16,1	35,7	200	24
9	10	36	192	8
10	16,1	35,7	200	12
13,3	16	50	588	23
9	10,4	25,5	487,1	15
7	19	43	300	15
8	16,1	35,7	200	13
9	16	50	588	18
7	10,4	25,5	487,1	17
8	19	43	300	12
10	10,4	25,5	487,1	33
11	19	43	300	34
12	15	37	167	22
8	20,4	25,5	487,1	19
17	19	43	300	29

Поведенное общее клиническое исследование крови не выявило существенных отличий от нормы, за исключением некоторой анемии легкой степени и незначительного увеличения число моноцитов до

терапии, после терапии (противовирусной и Ноталорон) все эти показатели улучшились. Средние показатели и ошибка средней ( $M \pm m$ ) представлены в таблице 5.

Таблица 5. Сравнительная характеристика основных лабораторных показателей до (первое исследование) и после (второе исследование) комплексной противовирусной и метаболической терапией (Ноталорон)

Опыт первое исс-е	Билирубин общ., ммоль/л	АЛТ Ед/л	АСТ Ед/л	Щел. Фосфотаза Ед/л	ГГТП Ед/л	Гемоглобин г/л	Моноциты $\times 10^9$	СОЭ мм/ч
M	9,8	24,6	53,7	449,5	28,6	109,3	9,3	8,5
$\pm m$	$\pm 3,6$	$\pm 2,3$	$\pm 7,6$	$\pm 168,3$	$\pm 8,1$	$\pm 10,1$	$\pm 2,4$	$\pm 4,9$
второе исс-е								
M	9,6	14,7	36,2	322,5	19,3	121,9	7,05	8,6
$\pm m$	$\pm 2,7$	$\pm 4,1$	$\pm 7,6$	$\pm 154,7$	7,4	7,8	2,4	3,4

В качестве сравнения мы взяли данные наших предыдущих исследований у аналогичных пациентов, которые получили только противовирусную терапию (таблицы 6).

Таблица 6. Сравнительная характеристика основных лабораторных показателей до (первое исследование) и после (второе исследование) комплексной противовирусной, но метаболической терапии.

Контроль первое исс-е	Билирубин общ., ммоль/л	АЛТ Ед/л	АСТ Ед/л	Щел. Фосфотаза Ед/л	ГГТП Ед/л	Гемоглобин г/л	Моноцит $\times 10^9$	СОЭ мм/ч
M	10,8	34,6	55,7	500,5	25,3	105,3	10,3	9
$\pm m$	3,6	12,3	9,6	168,3	8,1	10,1	2,4	4,9
второе исс-е								
M	9,6	14,7	45,2*	401,5*	22,1	111,9	6,05	8,1
$\pm m$	2,7	4,1	8,6	154,7	7,4	7,8	2,4	3,4

\* $p < 0,05$  (в сравнении с таблицей 4)

Как следует из таблиц 5 и 6 наиболее значимо до и после лечения отличается динамике показателей глубокого поражения ткани печени Аспаратаминотрансферазы (АСТ) и уровня застоя в желчевыводящей системе по Щелочной фосфатазе. В группе, где после противовирусной терапии сразу применили Ноталорон, нормализация АСТ и Щелочной фосфатазы до нормы произошла практически у всех детей, а на противовирусной терапии, но без последующего назначения Ноталорона эти показатели в среднем были несколько выше нормы.

Также мы изучили показатели активности ЦМВ/ЭБВ инфекций после противовирусной терапии и Ноталорона и только противовирусной терапии (таблица 7).

Результаты исследования ДНК вирусов ЦМВ/ЭБВ после лечения в группе детей получивших противовирусное лечение и Ноталорон (20 детей) и только противовирусное лечение (10 детей) представлены в таблице 7.

Таблица 7. Результаты изучения ДНК вируса в биологических жидкостях в основной группе и группе сравнения

Группа 20 детей получивших противовирусное лечение и Ноталорон			Контрольная группа 10 детей получивших только противовирусное лечение		
ПЦР ЦМВ кровь	ПЦР ЦМВ моча	ПЦР ЭБВ	ПЦР ЦМВ кровь	ПЦР ЦМВ моча	ПЦР ЭБВ
Отрицательно 20 (100%)	Позитивно 5 (25%)	Позитивно 2 из 5	Позитивно 2 из 10 (20%)	Позитивно 3 из 10 (30%)	Позитивно 2 из 3

Эти данные свидетельствуют о том, что применение Ноталорона в комплексной терапии текущей ЦМВ/ЭБВ инфекции также воздействует на быстроту элиминации вирусов, но данный вывод требует большего числа наблюдений.

УЗИ печени и селезенки сделано 20 детям, из них у 3-х (с ЭБВ инфекцией) отмечалась гепатомегалия с небольшой заинтересованностью печени, у остальных 17 детей выявлены реактивные изменения паренхимы печени с дискинезией ЖВП (у всех выявлена ЦМВ-инфекция); у 2 детей отмечалась регионарная лимфоаденопатия и у одного увеличение лимфоузлов в воротах печени (все это дети с ЭБВ инфекцией). В динамике у 3 детей с ЭБВ инфекцией на УЗИ полностью купирована гепатоспленомегалия и регионарный лимфаденит. А у детей с ДЖВП (17 детей с ЦМВ) отмечены позитивные сдвиги и уменьшение признаков застоя желчи, вплоть до нормализации.


УЗИ головного мозга с доплером проведено до лечения у 5 детей, выявлены перивентрикулярные изменения (васкулопатия) характерная для ЦМВ, в динамике после терапии они уменьшились

А 5-ти детям проведено МРТ головного мозга (включая 2 детей с МРТ в динамике после лечения), что выявило у 3 признаки вялотекущего энцефалита (воспалительные изменения), в динамике у 2 с энцефалитическими изменениями отмечена значительная положительная динамика, с полным купирование процесса у одной девочки.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии Ноталорона на функцию печени, улучшения общего самочувствия, аппетита, а также косвенное влияние (на фоне применения противовирусных средств) на более быструю элиминацию ДНК вирусом ЦМВ/ЭБВ из биологических жидкостей.

Профессор, д.м.н., зав. курсом детских инфекций КазМУНО ,

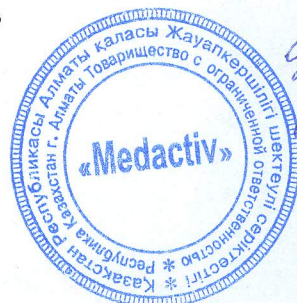
Консультант проекта

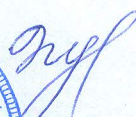
 Идрисова Р.С.

Профессор, д.м.н., нейроинфекционист,

Кафедра нервных болезней и н/х КазНМУ,

Руководитель проекта от ТОО Medactiv



 Идрисова Ж.Р.