

**В.В. КРАСНОВ, А.П. ОБРЯДИНА**

Нижегородская государственная медицинская академия

НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород

УДК 616.9-022-036.1-053.2

Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей

Краснов Виктор Валентинович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел. 8-903-601-55-35, e-mail: dr.krasnov@mail.ru

Основным клиническим проявлением ЦМВИ у 32 детей в возрасте до 6 лет были повторные ОРЗ, которые наблюдались у 23 человек и регистрировались от 5-6 раз в год. Определение индекса авидности противцитомегаловирусных IgG позволило диагностировать первичную (острую) фазу заболевания у 69% наблюдавшихся детей при отсутствии специфических IgM. Чаще всего у детей начиная с раннего возраста имеют место различные ассоциации микроорганизмов, относящихся к оппортунистической микрофлоре. Предложен алгоритм обследования детей дошкольного возраста, имеющих частые повторные заболевания респираторного тракта на ЦМВ инфекцию.

Ключевые слова: дети, цитомегаловирусная инфекция, частые ОРЗ, серологическая диагностика.

V.V. KRASNOV, A.P. OBRYADINA

Nizhny Novgorod State Medical Academy

SPA «Diagnostic Systems», N. Novgorod

Clinical laboratory characteristics cytomegalovirus infection in children

The main clinical manifestation of CMV infection in 32 children under the age of 6 years were re-ARD, which occurred in 23 people and recorded from 5-6 times a year. The anticytomegaloviral IgG avidity index definition has allowed to diagnose a primary (acute) phase of the disease at 69% of observed children with specific IgM absence. Various microorganisms associations, concerning to opportunistic microflora, are more often at children since early age. The inspection algorithm on CMV infection of preschool age children with frequently repeated respiratory path diseases is offered.

Keywords: children, cytomegalovirus infection, frequent respiratory diseases, serological diagnosis.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — одна из самых распространенных вирусных поражений у человека. Европейским региональным бюро ВОЗ оно отнесено к группе болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. По данным серологических исследований, проведенных в разных странах Европы и Америки, маркеры ЦМВИ выявляются у 40-60% детей в возрасте до 5 лет. В некоторых странах число серопозитивных лиц среди взрослого населения достигает 100%. Имеющиеся сведения позволяют заключить, что в России эта инфекция встречается так же часто, как и в других регионах, что позволяет считать герпесвирусные инфекции (ГВИ) важной медико-социальной проблемой [1, 2, 3].

Вероятность манифестации врожденной инфекции очень низка, и у 99% детей она протекает субклинически, но у 5-17% детей с отсутствием проявлений инфекционного процесса

выявляются неврологические последствия в виде задержки психомоторного развития, неспособности к обучению, снижения коэффициента интеллектуальности, нарушения слуха, патологии зрительного восприятия в отдаленный период времени — через 5-7 лет и более. Первичная латентная инфекция, по данным некоторых авторов, диагностируется у 60% детей второго полугодия жизни. Практически отсутствуют данные об отдаленных последствиях приобретенной в раннем возрасте ЦМВИ. Исходя из общих закономерностей течения медленной инфекции, правомочно предположение, что приобретенная ЦМВИ способствует возникновению соответствующих отклонений со стороны нервной системы и других органов. Имеются данные о связи данной инфекции с ранним атеросклерозом, диффузными заболеваниями соединительной ткани и рядом другой аутоиммунной патологии, неопластическими процес-



сами, сахарным диабетом, бронхиальной астмой и др. [4, 5, 6, 7].

Известно, что ЦМВИ не имеет четко очерченной специфической клинической картины. Течение заболевания по варианту поражения ЦНС, печени или почек в раннем детском возрасте встречается достаточно редко и не превышает 1% всех случаев.

Под наблюдением находилось 32 ребенка в возрасте до 6 лет, из них 20 детей первых 3 лет жизни, в том числе 2 новорожденных. Изолированная ЦМВИ диагностирована у 22 детей (69%), ассоциированная ЦМВИ с Эпштейна-Барр вирусной инфекцией (ЭБВИ) — у 9 (28%) и у 1 ребенка — ЦМВИ в ассоциации с микоплазменной инфекцией. Диагностика осуществлялась на основании определения ДНК возбудителя методом ПЦР.

При оценке преморбидного статуса поражение ЦНС выявлено у 26 детей (82%), что составило абсолютное большинство, причем у 11 — легкой, у 5 — средней и у 10 — тяжелой степени. Как правило, поражение ЦНС расценивалось педиатрами, как постгипоксическое. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены малые аномалии развития сердца в виде дополнительной хорды у 10 пациентов. У 17 детей в анамнезе выявлены признаки аллергии, как правило, пищевой. Лабораторно подтвержденный дисбактериоз имел место у 23 детей, однако при оценке анамнеза нарушения микробиоценоза кишечника были заподозрены практически у каждого ребенка.

Основным клиническим проявлением ЦМВИ являлись повторные ОРЗ, которые наблюдались у 23 человек и регистрировались от 5-6 раз в год до (в единичных случаях) 4 раз в месяц. В половине случаев (16 детей) родители обращали внимание на снижение аппетита. При объективном осмотре у всех детей определялся умеренный шейный лимфаденит, редко — увеличение лимфоузлов в других группах. Печень пальпировали на 0,5-3 см ниже реберной дуги у 23 детей. Увеличенная селезенка пальпировалась у 4 детей. Таким образом, клинические проявления были весьма скудными и неспецифическими. В общем анализе крови у 18 детей определялась анемия легкой степени тяжести и у 16 относительный лимфоцитоз.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось у 14 детей. В 7 случаях выявлены увеличенные лимфатические узлы в воротах печени, из них в 2 случаях в сочетании с гепатоспленомегалией и явлениями холестаза. У 2 детей определялась гепатомегалия и у 5 — холестаз. На поражение печени при ЦМВ инфекции указывают различные авторы, замечая, что при данной инфекции характерен холестатический гепатит [8, 9, 10].

Широко используемая в последнее время при диагностике ЦМВ инфекции методика ПЦР, часто лишь констатирует наличие вируса в организме ребенка, что с определенной долей вероятности можно предположить на основе умозаключения, принимая во внимание ее широкую распространенность. До настоящего времени не достигнута стандартизация метода, в разных лабораториях используют праймеры на различные регионы вирусного генома и разные протоколы исследования. Существует мнение, что цельная кровь является наиболее подходящим биологическим материалом для диагностики активной ЦМВ инфекции, тогда как выявление вирусной ДНК в других биологических субстратах может свидетельствовать о латентной инфекции [11, 12, 13]. Данная точка зрения не может рассматриваться однозначно, поскольку выявление ДНК вируса и в других субстратах (не в крови) не исключает медленного течения инфекции, в результате которого клиническая манифестация поражения того или иного органа мо-

жет проявиться спустя достаточно продолжительный период времени. В связи с вышеизложенным, любая идентификация вируса, независимо от субстрата, должна обязательно быть дополнена серологическим исследованием.

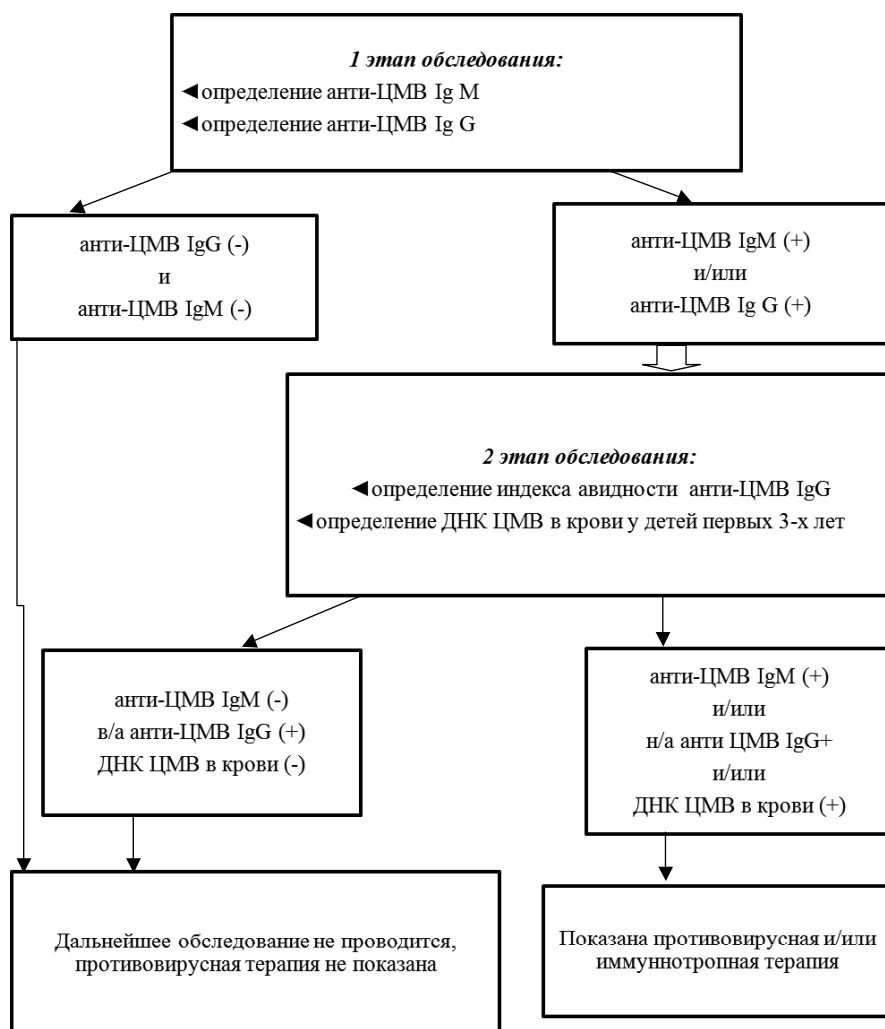
Из серологических методик наиболее часто применяют твердофазный иммуноферментный анализ, позволяющий идентифицировать весь спектр антител к ЦМВ. Для диагностики острого инфекционного процесса различной этиологии часто определяются специфические IgM, появляющиеся на ранней стадии инфекционного процесса и характеризующие активную фазу заболевания. Титр IgM при ЦМВИ (по литературным данным) начиная со 2-го месяца после инфицирования постепенно снижается и достигает минимума через 8 месяцев. Совпадает ли исчезновение противцитомегаловирусных IgM с формированием напряженного иммунитета (полноценных — высокоавидных IgG) к данному вирусу и переходом процесса в неактивную (латентную) фазу, не требующую проведения терапевтических мероприятий? Данный вопрос требует четкого осмысления, принимая во внимание, что диагностическая ценность IgM-антител продолжает обсуждаться, поскольку не все индивидуумы способны их вырабатывать. ЦМВ инфекция относится к инфекциям с нетипичной динамикой антителообразования, когда наличие иммуноглобулинов класса M не является достоверным и достаточным признаком для дифференциации стадии заболевания [14 и др.]. Для установления точного момента инфицирования и разграничения первичной реинфекции и реактивации инфекционного процесса в 1988 году был предложен тест на определение авидности IgG антител. Уровень авидности пропорционален дозе и природе антигена, а также индивидуальному уровню соматических мутаций. Низкие дозы антигена приводят к более быстрому возрастанию авидности, а высокие дозы — к более медленному. Для измерения авидности специфических IgG при серодиагностике возбудителей инфекционных заболеваний используют иммуноферментный метод. В результате проведения ИФА определяется индекс авидности (ИА). В зависимости от величины ИА могут быть выявлены IgG с низкой авидностью, что свидетельствует о первичной (недавней) инфекции; наличие высокоавидных антител IgG говорит о вторичном иммунном ответе в случае реинфекции или реактивации, также могут определяться в более низких титрах при латентной фазе процесса.

При лабораторном обследовании цитомегаловирус методом ПЦР в различных субстратах, включая кровь, обнаружен у всех наблюдавшихся детей. Серологически обследовались 13 детей, причем у 10 выявлены низкоавидные IgG и у 3 детей высокоавидные. Специфические IgM были выявлены всего лишь у одного ребенка. Таким образом, определение ИА позволило диагностировать первичную (острую) фазу заболевания у 69% наблюдавшихся детей при отсутствии специфических IgM.

Заслуживает внимания и тот факт, что низкоавидные IgG к ВПГ 1, 2 выявлены у 3 детей (у 4 высокоавидные), к ЭБВ низкоавидные IgG к капсидному антигену у 3 (у 5 — высокоавидные). Также обнаружены IgG к токсоплазме у 2 пациентов, а IgG и IgA к хламидиям — у 5 детей. Среди детей с низкоавидными IgG к ЭБВ у одного ребенка одновременно регистрировались низкоавидные IgG к ЦМВ. Выявленный спектр антител указывает на то, что чаще всего у детей, начиная с раннего возраста, имеют место различные ассоциации микроорганизмов, относящихся к оппортунистической микрофлоре. Для определения роли ряда возбудителей и установления фазы патологического процесса ими инициированного, необходимо серологическое обследование детей на комплекс оппортунистических инфекций, включая герпетические.

Рисунок 1.

Алгоритм обследования детей с частыми повторными ОРЗ на наличие активной ЦМВ инфекции



4. Показаниями для назначения имму-
нотропной служат наличие клинических
проявлений, определение ДНК вируса
в крови, определение специфических
низкоавидных IgG и/или IgM.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. Бо-
лезни герпесвирусной группы. — Элиста:
АПП «Джангар», 2005. — 64 с.
2. Герпесвирусные инфекции человека:
руководство для врачей / под ред. В.А. Иса-
кова. — СПб.: СпецЛит., 2006. — 303 с.
3. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции
у детей. — М.: МАКС Пресс, 2008. — 144 с.
4. Харламова Ф.С. и др. Вирусы семей-
ства герпеса и иммунитет // Детские инфек-
ции. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 3-10.
5. Гашина Е.А., Дроздов В.Н. Внутри-
тробная смешанная цитомегаловирусная
инфекции // Оппортунистические инфекции:
проблемы и перспективы: сб. науч. тр. / под
ред. Ю.В. Редькина, О.А. Мирошника. —
№ 2. — Омск, 2005. — С. 95-98.
6. Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство
герпесвирусов на современном этапе // Ле-
чащий врач. — 2004. — № 5. — С. 6-11.
7. Иванова В.В. и др. Новые данные об
инфекционном мононуклеозе // Российский
вестник перинатологии и педиатрии. —
2006. — Т. 51, № 6. — С. 44-50.
8. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная
цитомегаловирусная инфекция // Детские инфекции. — 2004. —
№ 1. — С. 49-55.
9. Малышев Н.А., Смагулов К.З., Каражас Н.В., Плехова О.А.
Цитомегаловирусная инфекция: методическое пособие для вра-
чей. — М., 2001. — 54 с.
10. Гусева Л.Н., Рогова Л.А., Егорова Н.Ю., Балашова Т.Б. Ци-
томегаловирусная инфекция: классификация и варианты течения
// Детские инфекции. — 2003. — № 1. — С. 57-61.
11. Ведяков А.М., Долгих М.С. Полимеразная цепная реакция
в диагностике цитомегаловирусной инфекции у больных с алло-
трансплантатами органов // Терапевтический архив. — 1998. —
Т. 70, № 4. — С. 45-48.
12. Cardenoso L., Vallejo P. Buendia Utility of PCR for detection
of CMV in gastrointestinal tract biopsies // Clin. Microb. and Inf. —
1997. — Vol. 3. — P. 249.
13. Gerna G., Baldanti F., Zella D. et. al. Detection of human
cytomegalovirus DNA: how, when and where? // Scan. J. Inf. Dis. —
1995. — Vol. 99. — P. 11-15.
14. Landini M.P., Marh M. Searching for antibodies specific for
human cytomegalovirus: is it diagnostically useful: when and how //
Scan. J. Inf. Dis. — 1995. — Vol. 99. — P. 18-24.
15. Краснов В.В. Цитомегаловирусная инфекция (скрытая угро-
за): пособие для врачей. — Н. Новгород, 2006. — 68 с.

На основе многолетних исследований был определен ал-
горитм обследования детей дошкольного возраста, у которых
имеют место частые повторные заболевания респираторного
тракта на ЦМВ инфекцию (рис. 1).

Терапевтические мероприятия включали комбинированное
использование различных препаратов иммуноглобулинов,
рекомбинантного $\alpha 2b$ интерферона, циклоферона, на фоне
коррекции микробиоценоза кишечника. Продолжительность
назначения каждого из препаратов определялась степенью
выраженности клинических проявлений и их динамикой в про-
цессе лечения, а также динамикой серологических маркеров
ЦМВ инфекции [15].

Вышеизложенные данные позволяют сделать ряд выводов:

1. Наиболее характерными клиническими проявлениями
ЦМВ инфекции у детей дошкольного возраста являются ча-
стые и повторные ОРЗ. У всех детей имеются изменения вну-
тренних органов брюшной полости, выявляемые при УЗИ.
2. Для определения первичной (острой) фазы заболевания,
наиболее информативным методом является определение
авидности специфических иммуноглобулинов класса G.
3. В ряде случаев патологический процесс вызывается
ассоциацией микроорганизмов, относящихся к оппортуни-
стической флоре.