



УДК 616.211./24-039.35:616.523-002.6-053.3

ЗНАЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ В ФОРМИРОВАНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ НА ФОНЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

О.В. Халецкая, Е.Е. Яцышина, А.Ю. Шуткова, А.С. Семенова,

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»

Халецкая Ольга Владимировна – e-mail: ovh14@mail.ru

В статье изложены современные представления о синдроме бронхиальной обструкции у детей первого года жизни с острыми респираторными заболеваниями, причинах его возникновения, а также выявлена зависимость рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома от показателей специфического иммунитета к герпетическим инфекциям. Представлены результаты обследования 14 детей с впервые возникшим эпизодом бронхообструкции и 14 соматически здоровых детей в качестве контрольной группы.

Ключевые слова: педиатрия, дети раннего возраста, бронхообструктивный синдром, острые респираторные инфекции, герпетические инфекции.

The article gives present-day ideas about bronchial obstruction syndrome of one-year-old children with acute respiratory diseases, the reasons of its origin and dependence of recurrent course of bronchoobstructive syndrome on the indexes of specific immunity to herpetic infections. The results of examination of 14 children with first signs of bronchoobstruction and of 14 somatically healthy children as a control group are given in the article.

Key words: pediatrics, early-aged children, bronchoobstructive syndrome, acute respiratory diseases, herpetic infections.

Введение

Анализ данных литературы последнего десятилетия свидетельствует о том, что внимание ученых все чаще привлекают оппортунистические инфекции, вызываемые большой группой возбудителей, в том числе вирусами герпеса. Герпесвирусные инфекции (ГИ) могут протекать в виде активных, персистирующих или латентных форм [1–4]. Серопозитивность к тем или иным возбудителям герпеса в ряде регионов достигает 90–100%. Доказано влияние ГИ на патологическое течение перинатального периода, формирование врожденных пороков и задержки внутриутробного развития плода, воспалительных поражений различных органов и систем новорожденного. Множество исследований посвящено изучению взаимосвязи персистенции вирусов герпетической группы и соматической патологии в постнатальном периоде, в том числе заболеваний респираторного тракта [5–7]. В раннем возрасте острые респираторные инфекции часто протекают с синдромом бронхиальной обструкции. Неоднократно подтверждалась роль цитомегаловирусов в данной патологии. К развитию бронхообструктивного синдрома предрасполагает ряд факторов, среди которых наиболее значимыми являются возрастные анатомо-физиологические особенности дыхательной и иммунной систем, отягощенный преморбидный фон. Некоторые дети имеют склонность к рецидивирующему течению бронхиальной обструкции, что, вероятно, является результатом затяжного воспаления эндотелия бронхов и их гиперреактивности. Нормализация возбудимости бронхов происходит в разные сроки, от 4–6 недель до 3–12 месяцев. Уже доказано, что морфологической основой формирования клинических вариантов затяжного воспаления являются деструктивные повреждения преимущественно в дистальных отделах бронхов. Воспалительно-деструктивные повреждения – бронхолиты – чаще вызывает респираторно-синцитиальный вирус. Деструктивные свойства других возбудителей, в том числе герпесвирусов, менее изучены. Таким образом, данных о характере течения инфекционного процесса, обусловленного герпесвирусами, и их роли в развитии синдрома бронхиальной обструкции у детей недостаточно [8–12].

Цель исследования

В связи с этим целью настоящего исследования явилось сравнение серологических маркеров состояния специфического иммунитета к ГИ у детей раннего возраста с респираторными заболеваниями, протекающими с синдромом бронхиальной обструкции, и у соматически здоровых детей.

Материал и методы исследования

За период с 2005 по 2008 год обследовано 28 детей первого года жизни, проходивших стационарное лечение в отделении раннего возраста МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода (главный врач – Л.А. Смирнова). Первую группу составили 14 детей с впервые возникшим эпизодом бронхообструкции, вторую – 14 соматически здоровых пациентов с признаками перина-

тального гипоксического поражения головного мозга легкой степени тяжести (группа сравнения).

В исследование включались дети в возрасте от 0 до 12 месяцев; с впервые возникшим синдромом бронхообструкции; имеющие факторы риска реализации внутриутробной инфекции по данным перинатального анамнеза. Критериями исключения явились наличие у пациентов любых врожденных пороков развития; наследственных заболеваний легких; аспирации инородного тела; эндокринной патологии; тяжелого перинатального гипоксического поражения головного мозга; отягощенного семейного аллергологического анамнеза.

Всем пациентам при поступлении в стационар, а также в динамике через 2 недели, 3 и 6 месяцев проведены: оценка соматического и неврологического статуса по общепринятой методике, общеклинические исследования крови и мочи, изучение серологических показателей крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие антител (АТ) классов IgM и IgG с определением их авидности к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу герпеса первого (ВПГ-1) и второго (ВПГ-2) типов, вирусу Эбштейна-Барр (ВЭБ) (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород). Кровь матерей к ГИ исследовалась однократно в момент поступления ребенка в стационар. Рентгенография грудной клетки детям первой группы выполнялась при включении в обследование. Другие клинико-лабораторные исследования проводились по показаниям.

Интерпретация серологических маркеров проводилась следующим образом. У матерей о персистенции ЦМВ- или ВПГ-инфекции свидетельствовало наличие специфических высокоавидных IgG, о первичном инфицировании – IgM и/или низкоавидных IgG, о реактивации инфекции – IgM в сочетании с высокоавидными IgG. О персистенции ВЭБ-инфекции говорило обнаружение высокоавидных IgG в сочетании с поздними нуклеарными АТ. При первичной ВЭБ-инфекции в сыворотке выявлялись IgM и/или ранние нуклеарные АТ. Сочетание данных маркеров с поздними нуклеарными АТ говорило о реактивации ВЭБ-инфекции. У детей снижение титра иммуноглобулинов в динамике вплоть до полного их исчезновения свидетельствовало о циркуляции материнских АТ, сочетание IgM с низкоавидными IgG или нарастание титра IgG в 2 и более раз – об инфицировании пациентов. Выраженность синдрома бронхообструкции определялась по степени тяжести дыхательной недостаточности и наличию характерной аускультативной картины. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладного пакета анализа данных Microsoft Excel и лицензионной статистической программы «Biostat». Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У обследованных пациентов перинатальный анамнез был отягощен в 100% случаев по двум и более факторам. По данным акушерско-гинекологического анамнеза у матерей обеих групп отмечена высокая частота встречаемости

медицинских аборт (50% в первой и 42,9% во второй группе, $p=1,000$), анемии в течение всей беременности (42,9% и 64,3%, $p=0,449$), гестоза первой либо второй половины беременности (35,7% и 42,9%, $p=1,000$), простудных заболеваний (21,4% и 28,6%, $p=1,000$). У матерей, имевших соматически здоровых детей, значительно реже встречалась угроза прерывания данной беременности (35,7% в первой и 7,14% во второй группе, $p=0,167$), чаще – родоразрешение путем кесарева сечения (21,4 против 14,3%, $p=1,000$) и дискоординация родовой деятельности (35,7 против 7,1%, $p=0,167$). Таким образом, статистически значимых различий по факторам перинатального анамнеза в группах выявлено не было.

У всех пациентов первой группы симптомы бронхообструкции развились на 1–2-й день острой респираторной вирусной инфекции. Степень выраженности бронхообструктивного синдрома у большинства обследованных детей была среднетяжелой (78,6%), в остальных случаях – тяжелой (21,4%). Рецидивы бронхообструкции на фоне острой респираторной вирусной инфекции за период динамического наблюдения возникли у 64,3% (9 человек). В группе контроля повторные случаи бронхообструктивного синдрома не встречались ($p=0,001$).

Изучение серологических маркеров к ГИ у матерей обеих групп не выявило достоверных различий в характере инфицирования ($p>0,05$) (рис. 1). Так, серопозитивными к ЦМВ были 71,4% и 85,7%, к ВПГ-1 – 78,6% и 85,7%, к ВПГ-2 – по 42,9%, к ВЭБ – по 85,7% матерей первой и второй групп. По наличию высокоавидных антител класса IgG в сочетании с IgM выявлено по 1 случаю реактивация ЦМВ и ВПГ-1 инфекции в первой группе и по 2 случая – во второй группе. Данные результаты свидетельствуют о высокой инфицированности женщин вирусами герпеса, что согласуется с данными литературы о повсеместной распространенности этих возбудителей в человеческой популяции.

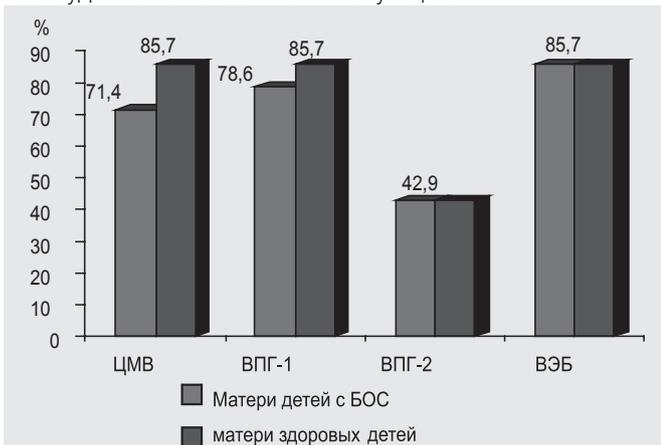


РИС. 1. Частота серопозитивных реакций к ГИ у матерей в группе детей первого года жизни с БОС и группе контроля.

При первичном исследовании серологических маркеров ГИ у детей выявлена аналогичная картина. Серопозитивными

к ЦМВ оказались 57,1% и 64,3%, к ВПГ-1 – 35,7% и 42,9%, к ВПГ-2 – по 14,3%, к ВЭБ – 57,1% и 85,7% детей первой и второй групп (рис. 2). Активную ЦМВ-инфекцию имели по 7,1% детей обеих групп, активную ВПГ-1-инфекцию – 14,3% пациентов первой и 7,1% второй группы.

Анализ показателей специфического иммунитета к ГИ у пациентов в динамике позволил выделить следующие варианты антителообразования: снижение титра IgG вплоть до полного исчезновения, именуемое снижением коэффициента позитивности (материнские АТ); значительное их нарастание либо появление (инфицирование); отсутствие динамики АТ, сохранение серонегативности к ГИ в течение периода наблюдения. У детей с бронхообструктивным синдромом произошло инфицирование ЦМВ в 21,4%, ВЭБ – в 14,3% случаев (рис. 3). Активной ВПГ-1,2 – инфекции зарегистрировано не было. Снижение коэффициента позитивности к ЦМВ и ВПГ-1 было у 14,3%, к ВЭБ – у 21,4% детей. Динамика антител отсутствовала в 42,9% случаев к ЦМВ и ВЭБ и в 35,7% к ВПГ-1 и ВПГ-2.

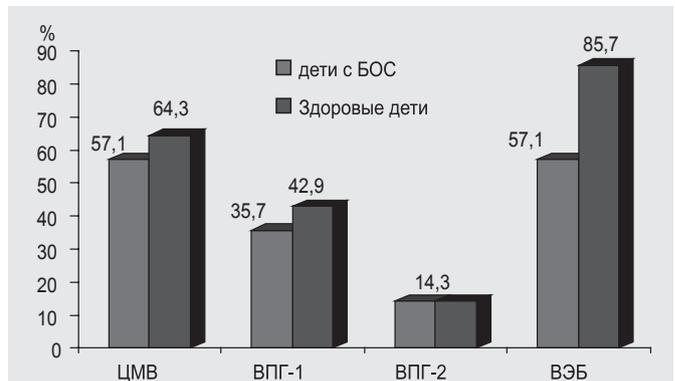


РИС. 2. Частота серопозитивных реакций к ГИ у детей первого года жизни с БОС и группе контроля.

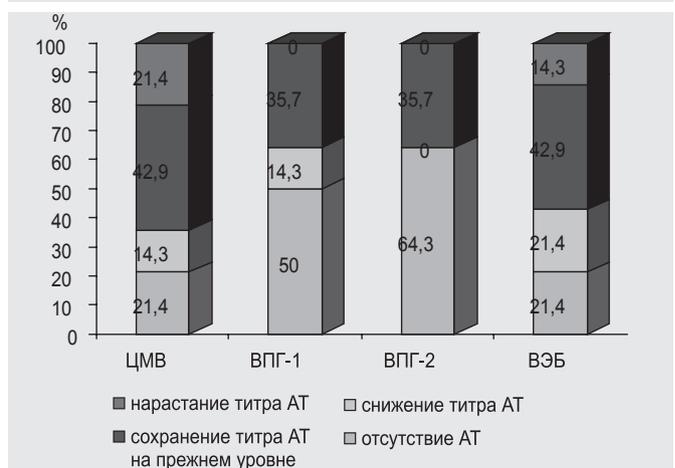


РИС. 3. Динамика АТ к ГИ у детей первого года жизни с БОС через 6 месяцев.

В группе контроля в динамике оказались инфицированными ЦМВ, ВПГ-1 по 14,3%, ВЭБ – 21,4% пациентов (рис. 4). Чаще в данной группе, чем у детей с синдромом

бронхообструкции, регистрировалось снижение коэффициента позитивности: к ЦМВ у 42,9%, к ВПГ-1 – у 35,7%, к ВЭБ – у 21,4%, к ВПГ-2 – у 14,3%; и, напротив, реже динамика антителообразования отсутствовала к ЦМВ, ВПГ-1,2 (по 28,6%), к ВЭБ – в 50% случаев. Для оценки состояния специфического иммунитета к ГИ у детей, не имевших динамики титра АТ и их avidности, необходимо дальнейшее наблюдение, так как в эту группу могут входить и пациенты, инфицированные данными возбудителями.

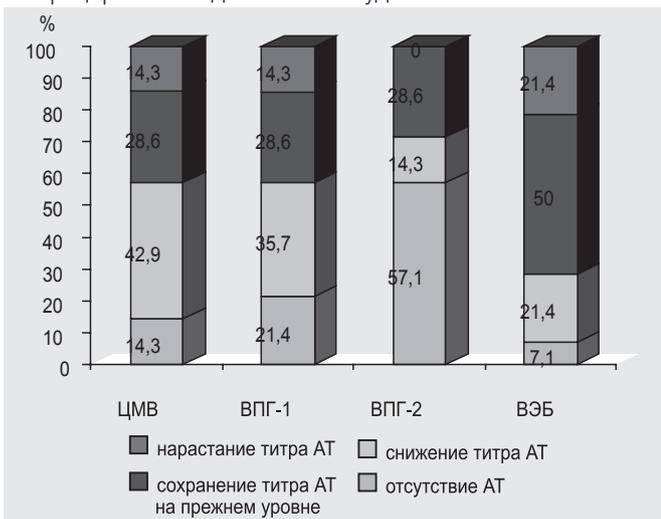


РИС. 4.
Динамика АТ к ГИ у здоровых детей первого года жизни через 6 месяцев.

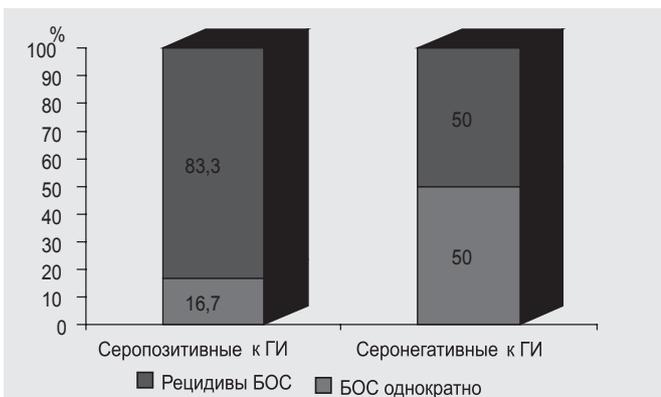


РИС. 5.
Частота рецидивов БОС у детей первого года жизни в зависимости от активности инфекционного процесса.

Среди пациентов с синдромом бронхиальной обструкции через 6 месяцев динамического наблюдения серонегативные реакции ко всем герпесвирусам либо исчезновение из циркуляции IgG имели 8 детей (57,1%), серопозитивные реакции хотя бы к одной ГИ – 6 детей (42,9%). Анализ взаимосвязи характера антителообразования и особенностей течения БОС у обследуемых первой группы показал, что у

пациентов, не имеющих серологических признаков активной инфекции бронхиальный синдром принял рецидивирующее течение в 50% случаев, а у имеющих серологические признаки активной инфекции – в 83,3% случаев ($p=0,469$) (рис. 5).

Выводы

1. При первичном обследовании детей первого года жизни выявлен высокий процент серопозитивных реакций к ЦМВ, ВПГ-1, ВЭБ как в группе детей с синдромом бронхиальной обструкции, так и без него.

2. При обследовании в динамике у детей первого года жизни с синдромом бронхиальной обструкции и без него выявлены 4 варианта антителообразования к ГИ: отсутствие АТ, снижение их титра, сохранение титра АТ на прежнем уровне, значительное нарастание титра или появление АТ у серонегативных пациентов.

3. У детей раннего возраста, имеющих серологические признаки активной ГИ, выявлена тенденция к увеличению частоты рецидивирования эпизодов бронхообструкции.

4. Дальнейшее изучение значимости состояния специфического иммунитета к герпесвирусам у детей раннего возраста в формировании синдрома бронхообструкции позволит оптимизировать методики коррекции данной патологии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. Под ред. В.А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2006. 303 с.
2. Долгих Т.И. и др. Клинико-лабораторные аспекты цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста. Педиатрия. 2001. № 5. С. 43–46.
3. Железникова Г.Ф. Механизмы взаимодействия возбудителя инфекции и иммунной системы хозяина. Инфекционные болезни. 2006. № 4 (3). С. 69–77.
4. Харламова Ф.С. и др. Вирусы семейства герпеса и иммунитет. Детские инфекции. 2006. № 5 (3). С. 3–10.
5. Перинатальные инфекции: Практическое пособие. Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. М.: МИА, 2005. 318 с.
6. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2001. 88 с.
7. Львова И.И. и др. Возрастные особенности распространенности и клинических проявлений инфекций, вызванных вирусами простого герпеса и цитомегалии у детей. Нижегородский медицинский журнал. 2005. № 3. С. 141–145.
8. Карпов В.В. и др. Значение средовых факторов и адаптационные возможности детей с повторными эпизодами обструктивного бронхита. Вопросы современной педиатрии. 2008. № 7 (1). С. 51–55.
9. Коровина Н.А. и др. Современные возможности профилактики и лечения рекуррентных инфекций органов дыхания у детей. Педиатрия. Приложение Consilium medicum. 2009. № 3. С. 88–92.
10. Феклисова Л.В. и др. Клинико-лабораторная оценка обнаружения маркеров оппортунистических инфекций у детей, больных ОРЗ с обструкцией дыхательных путей. Детские инфекции. 2008. № 7 (4). С. 13–17.
11. Осипова З.А. и др. Возможности диагностики инфекционного процесса при внутриутробном инфицировании герпетическими вирусами. Детские инфекции. 2007. № 6 (3). С. 69–72.
12. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Значение деструктивных изменений в интерстициальной ткани легких и дисбаланс в системе «протеиназы – ингибиторы протеиназ» в патогенезе затяжных и рецидивирующих бронхитов у детей раннего возраста. Русский медицинский журнал. 2009. № 17 (15). С. 952–954.