

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Значение персистенции цитомегаловирусной инфекции в формировании группы часто болеющих детей

И. А. Сотников¹, Н. Ю. Егорова¹, Е. А. Вальц¹, Е. В. Чичаев², А. А. Куш²

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва¹,
ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России, Москва, Российская Федерация²

До настоящего времени не определено значение персистенции CMV у часто и длительно болеющих детей, влияние активной CMV-инфекции на тяжесть состояния и частоту развития вирусно-бактериальных осложнений. Обследовано 149 часто и длительно болеющих детей с лимфаденопатией (58), обструктивным бронхитом (40), поражением ЛОР-органов (18), менингоэнцефалитом (13), плевропневмонией (12), тромбоцитопенией (8), находившихся в отделениях МДГКБ. Возраст детей составил от 1 мес. до 14 лет. Идентификацию структурного антигена CMV pp65 рекомендуется проводить у тяжелых больных, а также у детей с частыми и длительными ОРЗ, осложненными различными гнойно-воспалительными заболеваниями. Для подтверждения активной репликации ЦМВ следует использовать методом Real-time ПЦР в слюне и моче (положительна в 48,6%).

Ключевые слова: часто болеющие дети, цитомегаловирус, pp 65

The Value of Persistent Cytomegalovirus Infection in the Formation of Groups of Children with Recurrent Acute Respiratory Diseases

I. A. Sotnikov¹, N. Yu. Egorova¹, E. A. Valtz¹, E. V. Chichaev², A. A. Kusch²

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation¹
Research Institute of Virology after D. I. Ivanovsky Ministry Of Health, Moscow, Russian Federation²

So far not defined the value of CMV persistence in frequently and chronically ill children, the impact of active CMV-infection on the severity of the condition and the incidence of viral-bacterial complications. 149 surveyed frequently and long ill children with lymphadenopathy (58), obstructive bronchitis (40), the defeat of the ENT organs (18), meningoencephalitis (13), pleuropneumonia (12), thrombocytopenia (8), were in the offices MDKB. The age of the children ranged from 1 month. up to 14 years. Structural identification of CMV pp65 antigen is recommended in severe patients and in children with frequent and prolonged acute respiratory infections, complications of purulent-inflammatory diseases. To confirm active CMV replication method should be used in real time PCR in saliva and urine (positive at 48.6%).

Keywords: frequently ill children, the CMV, PP 65

Контактная информация: Сотников Илья Александрович — ассистент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1; E-mail: esqlap@list.ru
Sotnikov Ilya — assistant of the Department of infectious diseases in children of pediatric faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1; E-mail: esqlap@list.ru

УДК 615.37:578.825.12

Одной из актуальных проблем современной педиатрии являются часто болеющие дети (ЧБД).

На сегодняшний день не существует однозначного подхода к терминологии и классификации ЧБД. Следует отметить, что зарубежные школы не используют термин «часто болеющие дети», нет его и в международной классификации болезней (МКБ 10), так как это не диагноз в медицинском понимании слова. За рубежом используется определение «дети с рецидивирующими острыми респираторными заболеваниями» или «возвратные, рекуррентные респираторные инфекции» [1].

Известно, что на долю острых респираторных инфекций приходится до 90% всей инфекционной патологии; в свою очередь, до 85% от всех ОРЗ регистрируется именно у ЧБД [4]. С одной стороны, респираторные инфекции, которые ребенок переносит в раннем возрасте, способствуют формированию иммунитета, с другой, при их частоте более 8 — 12 раз на протяжении года не происходит полного восстановления иммунитета [2]. Таких детей все чаще относят к иммунокомпрометированным.

С учетом роста числа больных с герпесвирусными инфекциями, их способности к персистенции в иммунокомпетентных клетках (Т- и В-лимфоцитах, макрофагах) высказывается предположение о роли герпесвирусов в формировании группы ЧБД.

До настоящего времени не определено значение персистенции цитомегаловируса (CMV) у часто и длительно болеющих детей, влияние активной CMV-инфекции на тяжесть состояния, частоту развития вирусно-бактериальных осложнений.

Цитомегаловирус принадлежит к семейству *Herpesviridae*, подсемейству бета-герпесвирусов, роду *Cytomegalovirus* и виду вирус герпеса человека 5 типа. На сегодняшний день известно несколько штаммов вируса: Davis, AD-169, Kerr. Вирус состоит из ДНК, заключенной в В-капсид, покрытый тегументом, в состав которого входит основной структурный белок CMV pp65, кодируемый геном UL83. Оболочка вируса представлена наружной мембраной с расположенными на ней специфическими гликопротеинами [3].

CMV способен реплицироваться практически во всех клетках организма: в лейкоцитах, моноцитах, тканевых макрофагах, эндотелиальных клетках сосудов, эпителиальных, нервных клетках, а также фибробластах. Особенно высокой чувствительностью к CMV обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез, преимущественно околоушных.

Вирус адсорбируется на клеточной мембране и проникает внутрь клетки путем пиноцитоза. После проникно-

Таблица 1. Маркерный профиль ЦМВИ у обследованных больных

Стадии инфекции	Маркеры (АТ и/или ДНК)	ЦМВИ, n = 71
Активная инфекция	АТ класса IgM и/или АТ класса IgM ДНК вируса	39,5% (28)
	ДНК вируса	35,2% (25)
Реактивированная инфекция	АТ класса IgM + IgG и/или АТ класса IgG + ДНК вируса	12,7% (9)
Латентная инфекция	Только АТ класса IgG	12,7% (9)

вения вируса в цитоплазму клетки идет быстрое перемещение нуклеокапсида, окруженного тегументом, в ядро клетки [4]. И уже через 1 час после проникновения структурный белок CMV pp65 может быть обнаружен в ядре инфицированной клетки.

Показано, что белок pp65 играет одну из важных ролей в ускользании вируса от иммунного ответа, селективно подавляя образование антигенных пептидов. Также он способен блокировать продукцию IFN α , который играет ключевую роль в контроле экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA) [5–8]. При заражении клеток мутантным вирусом, лишенным белка pp65, наблюдается резкое увеличение внутриклеточного анти-вирусного ответа, по сравнению с клетками, зараженными диким штаммом CMV [9].

Учитывая, что в вирионе и в инфицированных клетках относительная доля pp65 выше по сравнению с любым другим белком CMV, его используют в качестве выявляемого антигена в методах лабораторной диагностики CMV-инфекции, таких, как CMV pp65-антигенемия и быстрый культуральный метод (БКМ) [10].

Метод CMV pp65-антигенемии является наиболее популярным, поскольку определение структурного белка pp65 в лейкоцитах периферической крови является подтверждением ранней активной CMV-инфекции [11–13]. Главными его достоинствами являются: высокая чувствительность и специфичность ($\geq 90\%$), невысокая стоимость, быстрота получения результатов (в пределах 6–8 часов), а так же возможность реализации метода в неспециализированных лабораториях [14]. Тест дает не только качественную, но и количественную оценку вирусной нагрузки и коррелирует с вирусемией и клинической картиной заболевания [15, 16].

С учетом вышеизложенного целью работы стала оценка влияния персистенции CMV на состояние здоровья и характер клинических проявлений, у часто и длительно болеющих детей.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено у 149 часто и длительно болеющих детей в возрасте от 1 мес. до 14 лет. Дети поступали на лечение в боксированные отделения МДГКБ.

За всеми поступившими устанавливалось клиническое наблюдение. Лабораторное обследование включало: общий анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением билирубина, АлАТ, АсАТ, СРБ, АСЛ«О», коагулограмму, по показаниям проводилось исследование ликвора. В лейкоцитах периферической крови методом ИФА (с помощью моноклональных антител) у 56 из 149 больных определяли структурный антиген CMV pp65. У всех 149 больных в сыворотке крови методом ИФА определяли антитела класса IgM и IgG к CMV, в крови, осадке мочи и слюне методом ПЦР в реальном времени — ДНК CMV. Инструментальные методы исследования включали: УЗИ органов брюшной полости и почек, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ.

По характеру клинического профиля были сформированы следующие группы. Дети с лимфаденопатией (58); ОРЗ, обструктивным бронхитом (40); с поражением ЛОР-органов (18); менингоэнцефалитом (13); пневмонией (12); цитопенией (тромбоцитопенией и нейтропенией) (8).

Об активности ЦМВИ свидетельствовало обнаружение ДНК вируса в крови, слюне, моче, антител класса IgM в крови, структурного антигена CMV pp65 в лейкоцитах крови.

Результаты и их обсуждение

Маркеры персистенции CMV-инфекции выявлены у 71 из 149 больных (47,6%), у 78 из 149 (52,4%) маркеры отсутствовали.

Согласно выявленным маркерам ЦМВИ, больные распределились следующим образом: у 25 больных (35,2%) выявлена только ДНК ЦМВ, у 24 (33,9%) — сочетание анти-CMV IgM и анти-CMV IgG, у 12 (16,9%) — сочетание анти-CMV IgM, анти-CMV IgG и ДНК ЦМВ, у 10 (14,1%) определялись структурный белок ЦМВ pp 65 и другие маркеры.

На основании маркерных профилей были выделены следующие варианты ЦМВ инфекции у обследованных больных (табл. 1).

У ЧБД активная стадия ЦМВИ выявлена у 62 из 71 больного (87,4%) случаев, в то время как на долю латентной инфекции пришлось 12,7% случаев — 9 из 71 больного.

58 из 149 (39,9%) детей поступили в стационар с диагнозом лимфаденопатия. В ходе детального обследования диагнозы были уточнены: у 21 из 58 больных (36,2%) был установлен диагноз инфекционный мононуклеоз как ЦМВ этиологии, так и в сочетании ЦМВ с другими герпес-вирусами; у 12 из 58 (20,7%) — мезентериальный лимфаденит; у 11 из 58 (19%) — длительный фебрилитет.

У 10 из 58 (17,2%) — ангина. У 3 из 58 (5,2%) — герпетический гепатит. У 1 из 58 (1,7%) — Болезнь Kawasaki.

Маркеры активной ЦМВИ выявлены у 17 из 58 (29,3%) ($p \leq 0,0004$).

В группе детей с инфекционным мононуклеозом отмечалась продолжительная фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, включая мезентериальные лимфатические узлы, резкое затруднение носового дыхания, синдром ангины, гепатоспленомегалия. У 6 из 21 (28,5%) больных отмечено развитие гнойных осложнений со стороны ЛОР-органов (отит, гайморит, отмоидит).

40 из 149 (26,8%) детей поступили в стационар с диагнозом ОРЗ, обструктивный бронхит. Маркеры активной ЦМВИ выявлены у 20 из 40 больных (52,5%). В анамнезе у этих детей эпизоды ОРЗ повторялись от 8 до 10 раз в год, отмечалось затяжное течение ОРЗ с развитием различных осложнений.

В клинической картине у 8 из 20 указанных больных (40%) отмечался судорожный синдром на фоне высокой температуры. В 5 из 20 (25%) случаев ОРЗ осложнилось гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов (отиты, синуситы); у 4 из 20 больных (20%) лихорадка сохранялась в течении 7–10 дней; в 3 из 20 (15%) случаев ОРЗ осложнилось развитием пневмонии.

18 из 149 (12,1%) детей находились на лечении по поводу различных гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. У 12 из 18 больных (66,7%) выявлен двусторонний гнойный отит, у 5 из 18 больных (27,8%) — гнойный гайморит, у 1 из 18 больных (5,5%) мастоидит. Маркеры активной ЦМВИ выявлены у 9 из 18 (50%). Отличительной особенностью этих больных было формирование повторных эпизодов двусторонних гнойных отитов до 4–5 раз в год. У одного из больных отмечалось затяжное течение болезни (гноетечение из уха наблюдалось более 7 дней).

13 из 149 (8,7%) детей находились на лечении с диагнозом менингит и менингоэнцефалит. Маркеры активной ЦМВИ выявлены у 10 из 13 больных (76,9%) ($p \leq 0,04$).

12 из 149 (8,1%) детей наблюдались с диагнозом пневмония. Маркеры активной ЦМВИ выявлены у 7 из 12 больных (58,3%). У них отмечались деструктивные изменения в легких. Тяжесть состояния была обусловлена выраженной дыхательной недостаточностью, интоксикацией и длительной лихорадкой. Разрешение инфильтративных изменений в легких наступало через месяц от начала заболевания. У одного ребенка в ходе обследования была обнаружена эхинококковая киста правого легкого, которая потребовала оперативного лечения.

8 из 149 (5,4%) детей поступили в стационар с цитопениями (тромбоцитопения и нейтропения). Маркеры активной ЦМВИ выявлены у 7 из 8 обследованных (87,5%) ($p \leq 0,03$). У детей с тромбоцитопенией в общем анализе крови отмечалось резкое снижение тромбоцитов до единичных, в клинической картине — выраженный геморрагический синдром, проявляющийся множественными экхимозами на коже и петехиальной сыпью на слизистой

ротоглотки. При нейтропении у обследованных детей отмечены гнойничковые поражения кожи, осложненное течение ОРЗ.

Выводы

Среди обследованных 149 часто болеющих детей ЦМВ-инфекция отмечена в 47,6% случаев (у 71 из 149), при этом активная стадия ЦМВИ выявлена у 62 из 71 больных (87,4% случаев).

Структурный антиген ЦМВ pp65 в лейкоцитах методом ИФА выявлен у 28,6% обследованных детей. Его идентификацию рекомендуется проводить у тяжелых больных, а также у детей с частыми и длительными ОРЗ, осложненными различными гнойно-воспалительными заболеваниями.

Самым частым маркером активной репликации ЦМВ являлось обнаружение ДНК вируса в крови, слюне и моче методом Real-time ПЦР — в 48,6% случаев.

Литература:

1. Illy R., Von Mutius E., Lau S. [The role of early childhood infections in the development of asthma up to school age] // *Allerg. and Clin. Immunol.* 2001. Vol. 13. №3. P. 99–106.
2. Заболеваемость по результатам профилактических медицинских осмотров детей дошкольного и младшего школьного возраста, посещающих образовательные учреждения Южного административного округа Москвы / Рапопорт И.К. и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2005. № 1. С. 5–8. [Morbidity according to the results of preventive medical examinations of children of preschool and younger school age attending educational institutions of the southern administrative district of Moscow] / Rapoport I.K. and others // *Russian Vestnik of Perinatology and Pediatrics.* 2005. № 1. P. 5–8. (In Russ.).
3. Britt W.J., Mach M. [Human cytomegalovirus glycoproteins] // *Intervirology.* — 1996. — Vol. 39. — P. 401–412.
4. Crough T, Khanna R. [Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside] // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2009. — P. 76–98.
5. Knipe D.M., Samuel C.E., Palese P. [Virus — host cell interactions] // *Fields virology* / Ed. by D.M. Knipe et al. — Lippincott-Raven, Philadelphia, 2001. P. 133–170.
6. Samuel C.E. [Antiviral actions of interferons] // *Clin. Microb. Rev.* 2001. Vol. 14. P. 778–809.
7. Taylor R.T., Bresnahan W.A. [Human cytomegalovirus immediate-early 2 gene expression blocks virus-induced beta interferon production] // *J. Virol.* 2005. Vol. 79. P. 3873–3877.
8. Abate D.A., Watanabe S., Mocarski E.S. [Major human cytomegalovirus structural protein pp65 (ppUL83) prevents interferon response factor 3 activation in the interferon response] // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. P. 10995–11006.
9. Ройт А. Иммунология. Пер. с англ. — М: Мир, 2007. С. 592. Royt A. [Immunology]. TRANS. angl. — М: The World, 2007. P. 592. (In Russ.).
10. Spaete R.R., Gehrz R.C., Landini M.P. [Human cytomegalovirus structural proteins] // *J. Gen. Virol.* 1994. Vol. 75. P. 3287–3308.
11. Meyer J.D., Ljungman P., Fisher L.D. [Cytomegalovirus excretion as a predictor of cytomegalovirus disease after marrow transplantation: importance of cytomegalovirus viremia] // *J. Infect. Dis.* 1990. V. 162. P. 373–380.
12. Tanabe K., Tokumoto T., Ishikawa N. [Comparative study of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay polymerase chain reaction, serology and shell vial assay in the early diagnosis and moni-

- toring of CMV infection after renal transplantation] // *Transplantation*. 1997. Vol. 64. P. 1721—1725.
13. [Antigenemia in the diagnosis and monitoring of active cytomegalovirus infection after liver transplantation] / Van den Berg A. P. et al. // *J. Infect. Dis.* 1991. Vol. 164. P. 265—270.
14. Boeckh M., G. Boivin. [Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications] // *Clinical Microbiol. Reviews*. 1998. Vol. 11. № 3. P. 533—554.
15. [Direct detection of cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes — a review of the antigenemia assay and polymerase chain reaction] / Van der Ploeg M. et al. // *Transplantation*. 1992. Vol. 54. P. 193—198.
16. [Diagnosing cytomegalovirus disease in CMV seropositive renal allograft recipients: a comparison between the detection of CMV DNAemia by polymerase chain reaction and antigenemia by CMV pp65 assay] / Lo C. Y. et al. // *Clin. Transplant*. 1997. Vol. 11. P. 286—293.

Клинико-этиологические особенности внебольничных пневмоний у детей г. Владивостока

Л. Г. Ерохина¹, О. Г. Савина², Т. О. Свириноква², М. А. Терпугова²

Тихоокеанский государственный медицинский университет¹,
КГАУЗ Владивостокская клиническая больница № 2², Владивосток, РФ

Обследован 991 ребенок в возрасте от 1 месяца до 14 лет в эпидемический сезон роста острых респираторно-вирусных инфекций 2013—2014 г. У большинства (97,2%) пневмония протекала в средней степени тяжести с очаговым характером воспаления. Осложненное течение в виде экссудативного плеврита, деструкции легочной ткани наблюдалось лишь 0,7% случаев. Клинические проявления бактериальных пневмоний существенно не отличались от таковых при ассоциации бактериальных патогенов с различными вирусами, в том числе вирусом гриппа.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, диагностика

Clinical and Etiological Features of Community-acquired Pneumonia in Children in Vladivostok

L. G. Erokhina¹, O. G. Savina², T. O. Svirinkova², M. A. Terpugova²

Pacific State Medical University¹, Vladivostok regional hospital № 2², Vladivostok, Russian Federation

A survey of 991 with community-acquired pneumonia. The disease is most proceeded in the average severity (97.2 %). In 99.4 % of cases diagnosed focal, polysegmental pneumonia in 0.6% of cases. According to the research results of bacteriological confirmation of the probable etiology of pneumonia acquired in 27.3%. Complicated pneumonia was observed in 0.7% of cases. Clinical manifestations of bacterial pneumonia did not differ significantly from those at the association of bacterial pathogens with a variety of viruses, including influenza virus.

Keywords: community-acquired pneumonia, children, diagnostics

Контактная информация: Савина Ольга Геннадьевна — к.м.н., заведующая вторым детским инфекционным отделением Владивостокской клинической больницы №2; г. Владивосток, ул. Русская, 57; (423) 232-56-62, savinaog@yandex.ru

Savina Olga — CMS, head of the second Department of children infection of Vladivostok clinical hospital №2; Russian Federation, Vladivostok, str. Russkay, 57; (423) 232-56-62, savinaog@yandex.ru

УДК 616.921.5:24

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) сохраняют лидирующее положение в структуре инфекционных заболеваний у детей. Полиэтиологичность, различная локализация воспалительного процесса в дыхательном тракте с полиморфной симптоматикой в остром периоде болезни часто приводит к неэффективным результатам стандартной терапии и развитию пневмонии [1—5].

Несмотря на массовое использование в лечении ОРЗ противовирусных и антибактериальных препаратов, в последние годы, по данным Федеральной службы государственной статистики РФ, повсеместно регистрируется рост заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП) [6—9].

Целью работы явилось изучение клинико-этиологических аспектов ВП у детей г. Владивостока в эпидемический сезон роста острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ).

Материалы и методы исследования

В исследование включен 991 пациент в возрасте от 1 месяца до 14 лет с клинико-рентгенологическим подтверждением ВП, находившиеся на лечении в ДИО

№ 2 КГАУЗ «ВКБ № 2» г. Владивостока с ноября 2013 г. по апрель 2014 г.

Для выявления основных этиологически значимых бактериальных патогенов у всех больных исследовали мазки из ротоглотки и мокроту. Идентификация выделенных возбудителей проводилась на основании бактериологического исследования.

Диагностика вирусной природы инфекций осуществлялась у детей с выраженным интоксикационным синдромом (132 пробы) методом ПЦР с использованием диагностических тест-систем «АмплиСенс influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс ОРВИ скрин-FL».

При постановке диагноза были использованы критерии диагностики пневмоний в соответствии с классификацией бронхолегочных заболеваний у детей (2011 г.)

Результаты и их обсуждение

Рост случаев заболевания пневмонией наблюдался с увеличением заболеваемости ОРВИ с пиком в январе — феврале 2014 г. В 67,4% случаев ВП развилась у