

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.98:578.825.12]-036.12-053.2-07

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Н. С. Леготина**, *И. И. Львова*, *А. В. Дерюшева*

Пермский государственный медицинский университет

им. академика Е. А. Вагнера, г. Пермь, Российская Федерация

CLINICOLABORATORY DIAGNOSTIC CRITERIA FOR CHRONIC CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN EARLY AGE CHILDREN

*N. S. Legotina**, *I. I. Lvova*, *A. V. Deryusheva*

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Определение клинико-лабораторных критериев хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) для оптимизации диагностики у детей раннего возраста в условиях детской поликлиники.

Материал и методы. Объектом исследования служили иммунокомпрометированные дети с верифицированной ЦМВИ методом качественной полимеразной цепной реакции из слюны и мочи с использованием тест-систем производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, «АмплиСенс CMV-скрин/монитор-FL», Москва (61 человек, сплошная выборка). Пациенты в возрасте 3–6 месяцев (13%), 6–12 месяцев (21%), 1–3 лет (43%), 3–7 лет (23%) направлялись на консультативный прием из поликлиник г. Перми с целью уточнения диагноза и коррекции терапии.

Результаты. По данным статистических отчетов детских поликлиник г. Перми за 2013 г. установлена частота диагностики цитомегаловирусной инфекции (23,1%) в группе часто болеющих детей раннего возраста, что составляет половину случаев других внутриутробных инфекций (44,7%). Обследована группа иммунокомпрометированных амбулаторных пациентов (61 человек в возрасте 3 месяцев – 7 лет) с верифицированной хронической ЦМВИ. Клинико-лабораторные маркеры вторичной иммунной недостаточности выявлены с рождения или с первых месяцев жизни. Выраженные дисбиотические состояния ротоглотки в сочетании с инфекцией Эпштейна–Барр и герпесвирусной инфекцией 6-го типа диагностированы в 54,1% случаев.

Выводы. Иммунопатологические синдромы были представлены инфекционным (77%), лимфопролиферативным (54,1%) и аллергическим (44,3%).

Ключевые слова. Цитомегаловирусная инфекция, дети, иммунотерапия, реабилитация.

© Леготина Н. С., Львова И. И., Дерюшева А. В., 2015

e-mail: kulikalova@mail.ru

тел.: 8 952 648 43 90

[Леготина Н. С. (*контактное лицо) – аспирант кафедры детских инфекционных болезней; Львова И. И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней; Дерюшева А. В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней].

Aim. To determine the clinicolaboratory diagnostic criteria for chronic cytomegalovirus infection among children of early age, so as to optimize diagnosis in conditions of children's polyclinic.

Materials and methods. The object of the study included immunocompromised children with verified cytomegalovirus infection (CMVI) using the method of qualitative saliva and urinary PCR by means of the test-system produced by "Central Scientific Research Institute of Epidemiology", "AmpliSens CMV-screen/monitor-FL" (Moscow) (61 patients, total sampling). Patients aged 3–6 months (13 %), 6–12 months (21 %), 1–3 years (43 %), 3–7 years (23 %) were sent from Perm polyclinics to receive consultations, clarify the diagnosis and correct the therapy.

Results. According to statistical reports of Perm children's polyclinics for 2013, frequency of CMVI diagnosis in the group of early age children who frequently fall ill (23,1 %) was stated that makes half of cases of the other intrauterine infections (44,7 %). The group of immunocompromised ambulatory patients (61 children aged 3 months to 7 years) with verified chronic CMVI was examined. Clinicolaboratory secondary immunodeficiency (SID) markers from birth or the first months of life were revealed. A marked dysbiotic status of oropharynx associated with Epstein-Barr infection and type 6 herpesviral infection was diagnosed in 54,1 % of cases.

Conclusions. Immunopathological syndromes were presented as infectious (77 %), lymphoproliferative (54,1 %) and allergic (44,3 %).

Key words. Cytomegalovirus infection, children, immunotherapy, rehabilitation.

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), b-герпесвирусная инфекция человека 5-го типа (HHV-5) – самая распространенная внутриутробная оппортунистическая инфекция (ВИ), выявляющаяся в 70,9 % тяжелых форм у доношенных новорожденных и в 78,9 % – у недоношенных [6], занимает второе место после ВИЧ по иммунодепрессивной активности [8], является причиной синдрома внезапной смерти младенцев в 46,7 % [3].

Сведения о клинико-лабораторных особенностях хронической ЦМВИ, особенно при смешанных формах с другими герпесвирусными инфекциями, у иммунокомпromетированных детей в амбулаторной педиатрической практике немногочисленны [1]. По определению М. Н. Ярцева, К. П. Яковлева, М. В. Плахтиенко, 2006, иммунокомпromетированными являются дети с повышенной частотой ОРЗ, с повторными ЛОР-инфекциями при отсутствии первичного иммунодефицитного состояния (ИДС), но при преходящей функциональной нестабильности иммунитета, повышающей восприимчивость к инфекции [9].

Цель исследования – определение клинико-лабораторных критериев хронической цитомегаловирусной инфекции для оптимизации диагностики у детей раннего возраста в условиях детской поликлиники.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служили иммунокомпromетированные дети с верифицированной ЦМВИ методом качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) из слюны и мочи с использованием тест-систем производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, «АмплиСенс CMV-скрин/монитор-FL», Москва (61 человек, сплошная выборка). Пациенты в возрасте 3–6 месяцев (13 %), 6–12 месяцев (21 %), 1–3 лет (43 %), 3–7 лет (23 %) направлялись на консультативный прием из поликлиник г. Перми с целью уточнения диагноза и коррекции терапии. Предварительно все они были обследованы на ЦМВИ серологическим методом (ИФА с определением IgM, IgG с индексом авидности в динамике) и качественной ПЦР из крови. При диагностиче-

ских маркерах в ИФА показатели ПЦР из крови были отрицательными.

Материалами исследования служили первичная медицинская документация (формы 112-у); результаты клинико-лабораторного обследования в динамике; данные статистических отчетов детских поликлиник г. Перми за 2013 г. Использовались описательно-оценочный метод клинико-эпидемиологического анализа первичной медицинской документации и педиатрическое обследование в динамике через 1–3 месяца не менее 1 года.

Одновременно с выявлением ДНК ЦМВИ из слюны с помощью качественной ПЦР проводились идентификация ДНК герпесвирусов 4-го (Эпштейна-Барр, ВЭБ) и 6-го типа (ВГЧ-6); анализ показателей периферической крови в сравнении с нормативными значениями для детей Пермского края; гуморального иммунитета (иммуноглобулинов классов А, М, G, Е общих), биохимических печеночных тестов (АЛТ, АСТ, ГГТ) и бактериологическое исследование мазков из ротоглотки. Все исследования осуществлялись в сертифицированной лаборатории «Медлабэкспресс».

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакета программ SPSS for Windows v. 13,0. Для расчета относительных величин при $n < 30$ использовалась поправка Ван дер Вардена. Вывод считался статистически достоверным при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным статистических отчетов детских поликлиник г. Перми за 2013 г., доля диспансерной группы часто болеющих детей (ЧБД) раннего возраста составила 7,2 %. По итогам всероссийской диспансеризации 2000 г. в Российской Федерации среди дошкольников – 15 % [4]. Среди 1712 иммунокомпрометированных пациентов в возрасте 1–3 лет ЦМВИ была диагностирована у 396 детей (23,1 %). Статистически достоверная вариабельность показателей частоты ЦМВИ у детей из диспансерной группы ЧБД разных районных детских поликлиник может быть связана с отсутствием единых подходов к клинико-эпидемиологическому обоснованию диагноза и лабораторному подтверждению (таблица).

**Данные официальных отчетов детских поликлиник города Перми
о частоте ЦМВИ у детей 1–3 лет из группы часто болеющих за 2013 г.**

№ п/п	Район г. Перми	Всего детей	Всего ДЧБ		ЦМВИ	
			абс.	%	абс.	%
1	Ленинский	1494	87	5,8	32	36,8*
2	Свердловский	3617	510	14,1	135	26,5*
3	Кировский	5582	338	6,1	142	42*
4	Мотовилихинский	5633	83	1,5	13	15,7*
5	Индустриальный	3189	340	10,7	38	11,2
6	Дзержинский	4253	354	10,2	36	10,2*
Всего		23768	1712	7,2	396	23,1

Примечание: * $p_{3-6} = 0,000$, $z = 9,478$; * $p_{2-3} = 0,000$, $z = 4,637$; * $p_{1-6} = 0,000$, $z = 5,985$; * $p_{1-4} = 0,003$, $z = 2,949$; * $p_{2-4} = 0,049$, $z = 1,971$.

Клинико-эпидемиологический анализ первичной медицинской документации иммунокомпрометированных детей с верифицированной ЦМВИ выявил широкую распростра-

ненность антенатальных факторов высокого риска внутриутробного инфицирования: угроза прерывания беременности – 55,7 % (34/61), хроническая фетоплацентарная недостаточ-

ность – 45,9 % (28/61), однократные и повторные респираторные инфекции во время беременности – 50,8 % (31/61); обострение хронических экстрагенитальных и урогенитальных инфекций – 39,4 % (24/61); рецидивирующая инфекция, вызванная вирусами простого герпеса (ВПГ) – 39,4 % (24/61). Результаты анализа на TORCH-комплекс матерей, по данным выписок новорожденных, показали наличие серологических маркеров риска ЦМВИ в 31,2 % случаев: серонегативность – 6,6 %, высокий уровень IgG – 16,4 % с низким индексом avidности (ИА, %) – 8,2 %.

В раннем неонатальном периоде обращала на себя внимание значительная частота

описанных при ультразвуковом исследовании (УЗИ) эмбрио- и фетодисплазий, что совпадает с данными других авторов [2, 7]. Признаки поражения ЦНС (скопление жидкости в межполушарной щели, лентикюлостриарная ангиопатия, хориоидальные и субependимальные кисты, вентрикуломегалия) были выявлены в 55,7 % случаев (34/61), поражение почек (пиелоэктазия, каликоэктазия, каликопиелоэктазия) – в 32,8 % (20/61), сердца (ООО, ДМЖП) – в 22,9 % (14/61), билиарной системы (перегиб, деформация желчного пузыря, расширение холедоха) – 18 % (11/61), а также паховые и пупочные грыжи, водянка яичек – 20 % случаев (12/61) (рис. 1).

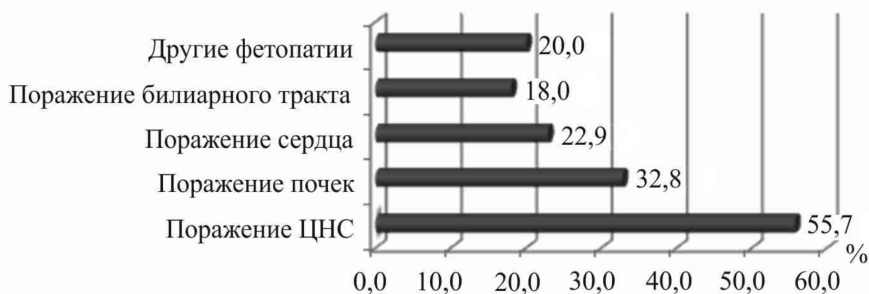


Рис. 1. Эмбрио- и фетодисплазии у детей с хронической ЦМВИ по данным УЗИ

В периоде новорожденности доля детей, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, патологии новорожденных и отделение недоношенных, составила 21,3 %. Во всех случаях имел место диагноз ВУИ или угрозы ВУИ (ЦМВИ или микст-инфекции) с поражением ЦНС, что может быть расценено как показатель ранней реализации инфекционного риска. Непрямая гипербилирубинемия, пролонгированная более 21 дня, при показателях прямого билирубина более 10 % от общего, с синдромом холестаза и волнообразностью течения, что соответствует определению стандартного случая ВУИ-ассоциированного гепатита [5], была описана в 47,5 % (29/61) историй развития. Только у 5 % детей, которые начали часто и длительно болеть реци-

дивидирующими инфекциями верхних дыхательных путей после начала посещения детского дошкольного учреждения вследствие патологической адаптации, не было зарегистрировано отягощенности перинатального периода.

Среди иммунопатологических состояний при верифицированной ЦМВИ преобладал инфекционный синдром (77 %, 47/61): частые ОРВИ с первых месяцев жизни (57,4 %), в том числе устойчивые к традиционной терапии (31,1 %); хронический тонзиллит вирусно-бактериальной и кандидозной этиологии (13 %); рецидивирующий афтозный стоматит (6,6 %); длительный субфебрилитет (11,5 %). Лимфопролиферативный (мононуклеозоподобный) синдром, диагностированный более чем у половины

больных (54,1 %, 33/61), был представлен полиаденопатией (36,1 %) с гепато- и спленомегалией в 16,4 и 8,2 % случаев соответственно. Гиперплазия и гипертрофия небных миндалин II, III ст., аденоидит, фолликулярный и гранулезный фарингит имели место у 18 % детей старше 3-летнего возраста. Аллергический синдром диагностирован у 44,3 % (27/61): рецидивирующий бронхообструк-

тивный синдром – у 9,8 % и атопический дерматит – у 34,5 %. Манифестация с первых месяцев жизни была зарегистрирована у 29,5 % детей, причем у 70 % из них (13/18) – без наследственной предрасположенности. Аутоиммунный синдром наблюдался в единичных случаях в виде приобретенной гемолитической анемии, тромбоцитопатии и затяжной, толерантной к терапии нейтропении (рис. 2).

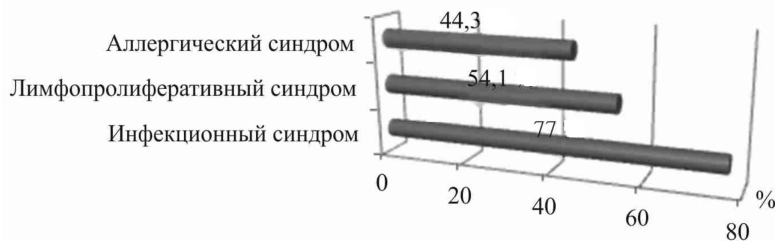


Рис. 2. Распространенность иммунопатологических синдромов у детей с хронической ЦМВИ

Таким образом, у подавляющего большинства иммунокомпromетированных амбулаторных пациентов с верифицированной ЦМВИ (83,6 %, 51/61) имелись клинические маркеры нарушения противoinфекционной защиты с рождения или с первых месяцев жизни.

В ходе исследования было установлено, что смешанные формы герпесвирусных инфекций имели место у 54,1 % (33/61) обследованных детей: ЦМВИ с ВПГИ-1,2 – в 33,3 %, с ВГЧИ-6 – в 27,3 %; с ВЭБИ – в 24,2 %; с ВЭБИ и ВГЧИ-6 – в 6,1 %, с ВПГИ-1,2 и ВГЧ-6 – в 9,1 %.

ЦМВИ как моноинфекция чаще выявлялась у детей 1–3 лет (69,2 % против 21,4 % в возрасте 3–7 лет) ($p = 0,011$, $z = 2,556$), что и определило прицельное изучение особенностей ЦМВИ в данной группе. Наибольшая частота смешанных герпесвирусных инфекций была отмечена у детей в возрасте 3–7 лет и составила 78,6 %. С увеличением возраста уменьшалась частота микст-ЦМВИ с ВПГИ и увеличивалась – с ВЭБИ (с 7,7 % у детей 6–12 месяцев до 21,5 % в 3–7 лет) ($p = 0,927$, $z = 0,092$).

Лабораторные маркеры вторичной иммунной недостаточности (ВИН) у детей с верифицированной хронической ЦМВИ, доступные для определения в реальной поликлинической практике, были представлены: нейтропенией в динамике (73,8 %, 45/61), нейтропенией и лимфоцитопенией (19,7 %, 12/61); селективным дефицитом IgA (68,8 %, 42/61), IgG (45,9 %, 28/61), их сочетанием (40,9 %, 25/61); гипоиммуноглобулинемией А и G с нейтропенией (34,4 %, 21/61).

Наиболее высокая частота встречаемости лабораторных маркеров ВИН зарегистрирована у детей раннего возраста, особенно с 6 месяцев, что, несомненно, определило здесь значительную частоту активации внутриутробной ЦМВИ.

При бактериологическом обследовании ротоглотки во всех случаях были обнаружены выраженные дисбиотические состояния, требующие медикаментозной коррекции: высокие показатели *Enterococcus faecalis* (46,7 %), *Staphylococcus aureus* (60 %), *Candida albicans* (33,3 %).

На основании клинико-эпидемиологического анализа и лабораторных данных иммунокомпromетированным амбулаторным пациентам был поставлен диагноз: хроническая ЦМВИ, реактивация, легкая форма (54,1 %) и средней тяжести (45,9 %) на фоне ВИН и субкомпенсированного дисбактериоза ротоглотки. Возраст детей с легкими формами достоверно отличался от такового при среднетяжелых формах: $3,099 \pm 0,394$ против $0,71 \pm 0,094$ г. ($p < 0,001$).

Таким образом, клинико-эпидемиологический диагноз ЦМВИ у детей раннего возраста должен быть основан на выявлении перинатальных маркеров высокого риска возникновения внутриутробной инфекции и ВИН, а также иммунопатологических синдромов, что определяет характер медикаментозной профилактики обострения или лечения. На основании вышеизложенного разработан алгоритм клинико-эпидемиологического диагноза ЦМВИ (рис. 3) с следующим лабораторным подтверждением.

I этап	Эпидемиологические факторы риска	
	1. Наличие лабораторных маркеров активации ЦМВИ: высокий уровень IgG, низкий индекс авидности IgG; положительная ПЦР или серонегативность к ЦМВ 2. Наличие лабораторных маркеров активации других оппортунистических инфекций или серонегативность к ВПГ	
II этап	Клинические факторы инфекционного риска и ВИН	
	У матери во время беременности	У ребенка в неонатальном периоде
	1. Заболевания мочеполовой системы, в том числе пролонгированный дисбиоз уrogenитального тракта 2. Инфекционные заболевания, включая ОРВИ и их кратность 3. Реактивация хронической ВПГИ с указанием кратности и триместра 4. Иммунодефицитные состояния	1. Задержка внутриутробного развития, недоношенность, незрелость к сроку 2. Необъяснимо низкие прибавки в массе 3. Затяжная (более 3 недель) желтуха, гепатоспленомегалия, волнообразность течения 4. Ранняя манифестация аллергического синдрома без наследственной отягощенности 5. ОРИ с первых месяцев жизни без контакта с вирусом/бактериовыделителями 6. Кандидоз слизистых оболочек 7. Тромбоцитопения, анемия, нейтропения, гипоиммуноглобулинемия, толерантные к традиционной терапии + ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ВУИ (УЗД)
III этап	Лабораторная верификация с помощью прямых и косвенных методов диагностики	
IV этап	Высокий риск ВУИ (ЦМВИ)	Диагноз ЦМВИ (ВУИ)
	1. Динамическое клиническое наблюдение 2. Медикаментозная профилактика реализации ВУИ (ЦМВИ)/клинической манифестации препаратами интерферонов	1. Противовирусная и иммунотерапия в зависимости от формы и фазы инфекционного процесса 2. Профилактика реактивации при хроническом течении

Рис. 3. Алгоритм клинико-эпидемиологического диагноза ЦМВИ

Выводы

1. Доля детей с верифицированной ЦМВИ среди диспансерной группы ЧБД в детских поликлиниках г. Перми составляет 23,1 %. Статистически достоверная вариабельность показателей частоты ЦМВИ связана с отсутствием единых подходов к обоснованию диагноза и лабораторному подтверждению.

2. ЦМВИ является самой распространенной моноинфекцией у иммунокомпromетированных амбулаторных пациентов раннего возраста с частотой встречаемости 69,2 %. Частота смешанных герпесвирусных инфекций у детей в возрасте 3–7 лет достигает 78,6 %.

3. Хроническая ЦМВИ характеризуется многофакторностью сочетаний перинатального риска возникновения внутриутробной инфекции; множественностью фето- и эмбриодисплазий; реактивацией в раннем возрасте в виде инфекционного, лимфопролиферативного и аллергического синдромов, часто с первых месяцев жизни, без наследственной предрасположенности, на фоне высокой частоты и комбинаций лабораторных маркеров ВИН в сочетании с другими герпесвирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями. Основой диагностического алгоритма служит клинико-эпидемиологический анализ.

4. Для оптимизации диагностических мероприятий в отношении амбулаторных иммунокомпromетированных детей необходимо проведение комплексного ПЦР-обследования количественным методом для выявления оппортунистических герпесвирусных инфекций 4-го, 5-го, 6-го типов одновременно, а также иммунологического и бактериологического контроля.

Библиографический список

1. Долгих Т. И., Минакова Е. Ю. Особенности течения герпесвирусных инфекций у детей. *Детские инфекции* 2012; 10 (3): 56–58.

2. Кочкина С. С., Ситникова Е. П. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей. *Вестник современной клинической медицины* 2013; 6 (1).

3. Львова И. И., Фрейнд Г. Г., Дерюшева А. В., Леготина Н. С., Сидор Е. В. Значение цитомегаловирусной инфекции в генезе внезапной смерти детей раннего возраста. *Здоровье семьи – 21 век* 2013; 1 (1): 1–12.

4. Минаева Н. В., Плахина К. В. Часто болеющие дети: учебное пособие. Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России 2014; 5–6.

5. Новиков М. Ю. Последствия тяжелых форм внутриутробной инфекции у детей раннего возраста: дис. ... канд. мед. наук. Пермь 2011; 26.

6. Новиков М. Ю., Львова И. И., Яковлев И. Б. Комплексная оценка здоровья детей к трехлетнему возрасту, перенесших тяжелую внутриутробную инфекцию. *Детские инфекции* 2011; 10 (4): 25–29.

7. Островская О. В., Ивахнишина Н. М., Бутко Т. М., Наговицына Е. Б., Власова М. А., Морозова О. И., Кожарская О. В., Иванова М. Г. Эндогенные инфекции матери как биологический тератогенный фактор. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2007; 24: 10–15.

8. Симованьян Э. Н. Инфекционные болезни у детей: учебное пособие; под ред. Э. Н. Симованьян. Ростов н/Д: Феникс 2011; 767.

9. Ярцева М. Н., Яковлева К. П., Плахтиенко М. В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети. *Consilium medicum* 2006; 8 (1).

Материал поступил в редакцию 01.04.2015