

УДК 616.9-022-036.1-053.2

*Валиева Нодирахон
Кафедра инфекционных болезней
Андижанский государственный медицинский институт
Андижан. Узбекистан*

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

***Резюме.** В настоящее время попытка осмысления роли CMV-инфекции, клинические проявления заболевания, методы диагностики, их трактовка, и, пожалуй, самое сложное - показания к лечению, а также объем необходимой терапии вызывают больше вопросов, чем дают ответов.*

***Ключевые слова:** цитомегаловирус, вирусных заболеваний, инфекционной патологии, латентная инфекция*

*Valiyeva Nodirakhon
Department of Infectious Diseases
Andijan State Medical Institute
Andijan. Uzbekistan*

CLINICAL MANIFESTATIONS AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PRESCHOOL CHILDREN

***Abstract:** At present, an attempt to comprehend the role of CMV infection, the clinical manifestations of the disease, diagnostic methods, their interpretation, and, perhaps, the most difficult thing - indications for treatment, as well as the amount of necessary therapy, raise more questions than they give answers.*

***Key words:** cytomegalovirus, viral diseases, infectious pathology, latent infection*

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) - одно из самых распространенных вирусных заболеваний 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% [1]. Имеющиеся сведения позволяют заключить, что в России эта инфекция встречается так же часто, как и в других регионах [2].

Вероятность манифестации врожденной инфекции очень низка и у 99% детей таковая протекает субклинически. Но у 5-17% детей при отсутствии проявлений инфекционного процесса выявляются неврологические последствия в виде задержки психомоторного развития, неспособности к обучению, снижения коэффициента интеллектуальности, нарушения слуха, патологии

зрительного восприятия и другие в отдаленном периоде времени – через 5-7 лет и более [3, 4, 5]. Считается, что также высока частота субклинических форм и при приобретенной ЦМВИ [6]. По всей видимости, такой высокий процент бессимптомного течения обусловлен не истинным состоянием вещей, а неспецифичностью проявлений заболевания, что приводит к не отождествлению тех или иных симптомов именно с ЦМВИ.

Первичная латентная инфекция по данным некоторых авторов, диагностируется у 60% детей второго полугодия жизни [1]. Считают, что приобретенная ЦМВИ не влечет за собой отдаленных последствий в виде поражения нервной системы. Однако, исходя из общих закономерностей течения инфекционного процесса, в данном случае по варианту медленной инфекции, правомочно предположение, что и приобретенная ЦМВИ оказывает отрицательное воздействие на детский организм в целом. Имеются публикации о связи данной инфекции с ранним атеросклерозом, диффузными заболеваниями соединительной ткани и рядом другой аутоиммунной патологии, неопластическими процессами, сахарным диабетом, бронхиальной астмой и т.п.

Цель исследования – определить клинико-лабораторные признаки ЦМВИ у детей и показания к лечению.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 32 ребенка в возрасте от 1 мес до 6 лет, из них 20 детей до 3-х лет, в том числе 2 новорожденных. На первом этапе обследования, при использовании для этиологической диагностики лишь метода ПЦР только ЦМВИ диагностирована у 22 детей (69%), ассоциированная с ЦМВИ инфекция вирусом

Эпштейна-Барр (ВЭБ) – у 9 (28%), и у 1 ребенка ЦМВИ – в ассоциации с микоплазменной инфекцией. Диагностика осуществлялась на основании определения ДНК или антигена возбудителя методом ПЦР в крови, а также в слюне, слезе и моче. Специфические антитела определяли методом ИФА с использованием диагностикумов ДС-ИФА-анти-ЦМВ-G, ДС-ИФА-анти-ЦМВ-G авидность, ДС-ИФА-анти-ЦМВ-M (производства ООО «НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород).

Результаты и их обсуждение. При оценке преморбидного статуса поражение ЦНС выявлено у 26 детей (82%), т.е. у большинства, причем у 11 детей легкой степени тяжести, у 5 - средней и у 10 - тяжелой. 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. Подтвержденный лабораторно дисбактериоз имел место у 23 детей, однако, при оценке анамнеза нарушения микробиоценоза кишечника были заподозрены практически у каждого ребенка. Основным клиническим проявлением, послужившим поводом для обследования детей на 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. Вероятно, повторные ОРЗ обусловлены иммуносупрессивным воздействием ЦМВ на организм, однако могут быть связаны и с реактивацией основного процесса. В половине случаев (16 пациентов) родители обращали внимание на снижение аппетита. При осмотре детей наиболее часто определялся умеренный шейный лимфаденит, редко – увеличение лимфоузлов в других группах. Печень пальпировалась на 0,5-3 см ниже реберной дуги у 23 детей, что впрочем, является допустимым в данном возрасте. Увеличение размеров селезенки определялось при пальпации 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 14 детям. В 7 случаях выявлены увеличенные лимфатические узлы в воротах печени, из них в 2 – в сочетании с гепатоспленомегалией и явлениями холестаза. У 2-х детей определялась только гепатомегалия и у 5-ти холестаза.

Широко используемая в последнее время для диагностики ЦМВИ методика ПЦР констатирует наличие вируса в организме ребенка, что с определенной долей вероятности можно предположить и без детекции ДНК, принимая во внимание широкую распространенность данной инфекции. Существует мнение, что цельная кровь является наиболее подходящим биологическим материалом для диагностики активной ЦМВИ, а выявление ДНК ЦМВ в других биологических субстратах может свидетельствовать о латентной инфекции. Такая 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 может проявиться спустя достаточно продолжительный период времени. В связи с вышеизложенным любая идентификация вируса, независимо от субстрата, должна быть дополнена серологическим исследованием для определения активности инфекционного процесса.

Из используемых серологических методов 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, 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 осмысления, принимая во внимание, что диагностическая ценность IgM-антител

продолжает обсуждаться, поскольку не все индивидуумы способны их вырабатывать. ЦМВИ относится к инфекциям с нетипичной динамикой антителообразования, когда наличие специфических IgM не является достоверным и достаточным признаком для дифференциации стадии заболевания. С другой стороны, следует отметить, что при определении IgM возможны и ложноположительные результаты, обусловленные наличием ревматоидного фактора класса M. Для установления точного момента инфицирования и разграничения первичной инфекции, реинфекции и реактивации инфекционного процесса в 1988 году был предложен тест на определение avidности IgG антител [13]. Уровень avidности пропорционален дозе и природе антигена, а также, вероятно, индивидуальным особенностям формирования иммунитета. Низкие дозы антигена приводят к более быстрому возрастанию avidности, а высокие дозы – к более медленному. Для измерения avidности специфических IgG при серодиагностике возбудителей инфекционных заболеваний используют иммуноферментный метод (ИФА). В результате проведения ИФА определяется индекс avidности (ИА). В зависимости от величины ИА могут быть выявлены IgG с низкой avidностью (н/а), что свидетельствует о первичной (недавней) инфекции. Наличие высокоавидных (в/а) IgG говорит о вторичном иммунном ответе в случае реинфекции или реактивации. Также в/а IgG могут определяться в более низких титрах при латентной фазе процесса.

При лабораторном исследовании вирус цитомегалии методом ПЦР в различных субстратах, включая кровь, обнаружен у всех наблюдавшихся детей. Серологически обследовались 13 детей, причем у 10 выявлены н/а IgG и у 3 детей – высокоавидные.

Специфические IgM были выявлены всего лишь у одного ребенка в возрасте 2-х лет.

Таким образом, определение ИА позволило диагностировать первичную (острую) фазу заболевания у 69% детей, обследованных методом ИФА, при отсутствии у них специфических IgM.

Заслуживает внимания и тот факт, что н/а IgG к вирусу простого герпеса 1,2 типа выявлены у 3 детей, (у 4 в/а), к ВЭБ – н/а IgG к капсидному антигену у 3 (у 5 – в/а). Также обнаружены IgG к токсоплазме у 2 пациентов, а IgG и IgA к хламидиям – у 5 детей. Среди детей с н/а IgG к ВЭБ у одного ребенка одновременно регистрировались н/а 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 с обязательным определением уровня avidности IgG в случае их выявления.

Терапевтические мероприятия включали использование препаратов, обладающих противовирусным и иммуномодулирующим эффектом, на фоне коррекции микробиоценоза кишечника. В процессе лечения наиболее четко эффект проявился в сокращении частоты острых респираторных заболеваний, а также нормализации размеров селезенки и печени. Лимфаденопатия и увеличение лимфатических узлов в области ворот печени сохранялись продолжительное время, до 6 мес. и более (срок наблюдения).

Таким образом, вышеизложенные данные позволяют сделать ряд выводов:

1. Наиболее часто манифестация ЦМВИ у детей дошкольного возраста проявляется повторными ОРЗ, по сути являющимися маркером иммуносупрессии, характерной для персистенции ЦМВ. У всех детей имеются изменения со стороны внутренних органов брюшной полости, выявляемые при УЗИ.

2. Для определения первичной (острой) фазы заболевания наиболее информативным методом является определение avidности специфических иммуноглобулинов класса G.

3. Показаниями для назначения терапии являются наличие клинических проявлений, детекция ДНК вируса в крови, выявление специфических низкоавидных IgG и (или) IgM. Следует заметить, что данные показания требуют дальнейшего обсуждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неизвестная эпидемия: Герпес / Под ред. Л. Н. Хахалина. – Смоленск, 1997. – 162 с.

2. Ожегов А. М., Мякишева Л. С. Распространенность цитомегаловирусной инфекции у детей // Российский педиатрический журнал. – 1999. - № 3. – С. 16-18.

3. Внутриутробное инфицирование плода вирусом цитомегалии и субклиническая форма инфекции у новорожденных / С. Г. Чешик, Н. А. Малышев, С. Д. Досев и др. / Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1995. - № 2. - С. 20-24.

4. S. Saigal, O. Lunyk, R. P. Larke, M. A. Chernesky. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study // Am. J. Dis. Child. – 1982. – № 10. – P. 896-901.

5. Володин Н. Н., Дегтярев Д. Н. Методологические аспекты лабораторной диагностики внутриутробных инфекций у детей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. - № 3. – С. 7-11.