

Т. И. Долгих, Е. А. Гашина

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА 2-ГО ТИПА, У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Омская государственная медицинская академия, г. Омск, РФ

С целью оптимизации диагностики и лечения детей первого года жизни с подозрением на внутриутробную инфекцию с поражением ЦНС, герпетическими высыпаниями и/или родившихся от матерей с герпетической инфекцией методами иммуноферментного анализа (ИФА), иммунофлюоресценции (ИФ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) проведены исследования образцов крови и ликвора у 280 детей. Отмечена более высокая диагностическая значимость исследования лейкоцитарной взвеси и ликвора методом ПЦР по сравнению с исследованием сыворотки крови. Установлено, что в возрасте 2–4 мес IgM, антиген и ДНК вируса простого герпеса 2-го типа регистрируются значительно чаще, чем у новорожденных. У всех 37 новорожденных, обследованных с помощью ультразвуковой диагностики, выявлены признаки ишемии головного мозга различной степени тяжести. У 43,2% детей отмечалось генерализованное течение инфекции с поражением мозга, почек и легких. К наиболее информативным лабораторным методам диагностики неонатального герпеса следует отнести прямые методы — ИФ и ПЦР.

280 blood and liquor samples examination has been carried out by means of immunoenzymic assay (ELISA), immunofluorescence (IF) and polymerase chain reaction (PCR) with a view to optimize the diagnosis and treatment of infants with assumed fetal infection, central nervous system (CNS) involvement, herpetic breaking-out and/or born to herpes infected mothers. More elevated diagnostic

significance of leukocytic suspension and liquor examination by means of PCR method in comparison with blood serum examination has been noted. It has been established that IgM, antigen and DNA of herpes virus of the second type were registered more often in the age of 2–4 months than in neonates. Cerebral ischemia pattern of a different rate was found in the whole 37 neonates, investigated with the help of ultrasound. 43,2% of children showed generalized infection development in combination with brain, kidney and lungs damage. We conclude that IF and PCR direct methods are the most informative laboratory methods of neonate herpetic infection diagnosis.

В последние годы возрос интерес к проблеме внутриутробных и перинатальных вирусных инфекций, среди которых особое внимание уделяется герпетической инфекции, вызываемой вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и особенно 2-го типа [1, 2, 4, 5]. Герпетическая инфекция рассматривается как одна из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности [3, 6]. Новорожденный может заразиться герпетической инфекцией внутриутробно, во время родов или постнатально, но в 75–80% случаев инфицирование происходит во время родов, вследствие чего развиваются тяжелые неонатальные и постнатальные заболевания новорожденных [4]. Опасность герпетической инфекции заключается в высокой частоте латентных форм течения заболевания у женщин, что может индуцировать тяжелую патологию у плода [3]. По данным Омского городского клинического перинатального центра, где находятся дети первых 3 месяцев жизни с патологией, удельный вес герпетической инфекции в структуре внутриутробных инфекций за последние 3 года (1998–

2000 гг.) увеличился в 2,5 раза и составил 31,8%. Несмотря на внедрение новых методов лабораторной диагностики в практику здравоохранения, проблема своевременного выявления и лечения неонатального герпеса содержит еще много нерешенных вопросов. С целью оптимизации диагностики и лечения детей с данной патологией нами предпринята попытка разработать методические подходы к комплексной лабораторной диагностике герпетической инфекции у детей первого года жизни.

Материалы и методы исследования

На I этапе работы за период 1998–2001 гг. обследовано 280 детей первого года жизни с подозрением на герпетическую инфекцию, отобранные методом целевой выборки. Все дети были разделены на 3 группы в зависимости от периода жизни: 1-ю группу составили 32 новорожденных в возрасте от 0 до 7 дней жизни, 2-ю группу — 125 детей в возрасте от 8 до 30 дней и 3-ю группу — 123 ребенка в возрасте от 1 мес до 4 мес (табл. 1). Основанием для обследования служили следующие клинические данные: поражение ЦНС (138 детей), наличие герпетических высы-

Таблица 1

Частота выявления маркеров герпетической инфекции у детей первого года жизни с использованием непрямых и прямых методов лабораторной диагностики

Период жизни	IgM (ИФА)		IgG (ИФА)		Низкоavidные IgG (ИФА)		Антиген/ДНК ВПГ-2 в крови (РИФ/ПЦР)		Антиген/ДНК ВПГ-2 в ликворе (РИФ/ПЦР)	
	n	число (+) проб	n	число (+) проб	n	число (+) проб	n	число (+) проб	n	число (+) проб
Ранний неонатальный период (1-я группа)	32	5 (15,6%)	32	30 (93,8%)	24	4 (16,7%)	60	15 (25,0%)	—	—
Поздний неонатальный период (2-я группа)	125	23 (18,4%)	125	108 (86,4%)	102	28 (28,6%)	104	41 (39,4%)*	15	4 (26,7%)
Постнеонатальный период (3-я группа)	123	33 (26,8%)*	123	91 (74,0%)	100	34 (34,0%)	116	69 (59,6%)*	16	5 (31,3%)
Итого	280	61 (21,8%)	280	229 (81,8%)	226	66 (29,2%)	280	125 (44,6%)	31	9 (29,0%)

* Достоверность различия показателей при сравнении с 1-й группой; здесь и в табл. 2: n — число обследованных детей.

Таблица 2

**Частота выявления маркеров герпетической инфекции у детей
с различными клиническими формами**

Подгруппы	IgM (ИФА)		Низкоавидные IgG (ИФА)		Антиген/ДНК ВПГ-2 в крови (РИФ/ПЦР)		Антиген/ДНК ВПГ-2 в ликворе (РИФ/ПЦР)	
	n	число (+) проб	n	число (+) проб	n	число (+) проб	n	число (+) проб
Неонатальный период:								
дети с поражением ЦНС (1-я подгруппа)	73	11 (15,1%)	53	7 (13,2%)	68	20 (29,4%)	15	4 (26,7%)
дети с полиорганной патологией (2-я подгруппа)	58	13 (22,4%)	55	12 (21,8%)	79	30 (38,0%)*	—	—
дети с герпетическими высыпаниями (3-я подгруппа)	26	4 (15,4%)	18	5 (27,8%)*	17	16 (94,1%)*	—	—
Итого	157	28 (17,8%)	126	24 (19,0%)*	164	66 (40,2%)*	15	4 (26,7%)
Постнеонатальный период:								
дети с поражением ЦНС (4-я подгруппа)	65	15 (23,1%)	49	22 (44,9%)	58	33 (56,9%)	16	5 (31,3%)
дети с полиорганной патологией (5-я подгруппа)	37	12 (32,4%)	32	12 (37,5%)	39	19 (48,8%)*	—	—
дети с герпетическими высыпаниями (6-я подгруппа)	21	6 (28,6%)	19	12 (63,8%)**	19	17 (89,5%)**	—	—
Итого	123	33 (26,8%)	100	46 (46,0%)	116	69 (59,5%)	31	5 (31,3%)

Достоверность различия показателей: * при сравнении 1-й и 3-й подгрупп, ** при сравнении 4-й и 6-й подгрупп.

паний (47 детей), полиорганные поражения (95 детей); 81 ребенок (28,9%) родился у матерей, у которых во время беременности отмечались симптомы генитального герпеса или лабораторно выявлялись признаки активации герпетической инфекции (длительные антигемия или наличие ДНК ВПГ-2). Все дети в соответствии с клиническими проявлениями были разделены на 6 подгрупп (табл. 2). Кроме того, параллельно обследовано 260 матерей. Исследовали кровь, а при наличии церебральных поражений у ребенка — ликвор.

Серологическими методами выявляли специфические IgM, IgG и низкоавидные IgG-антитела в иммуноферментном анализе (ИФА) на оборудовании фирмы «Labsystems» (Финляндия), используя тест-системы ЗАО «Лабдиагностика» (г. Москва) и ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская обл.). Реакцией иммунофлюоресценции (РИФ) с применением наборов ЗАО «Лабдиагностика» (г. Москва) проводили определение антигена ВПГ. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наборах фирмы «Литех» (г. Москва) детектировали ДНК ВПГ-2. Для установления факта первичного инфицирования наряду с определением специфических IgM проведена оценка эффективности выявления низкоавидных антител, антигена и ДНК ВПГ-2.

На II этапе работы у 37 новорожденных с герпетической инфекцией, находившихся на стационар-

ном лечении в Городском клиническом перинатальном центре, проводили углубленные обследования с использованием ультразвуковой диагностики.

Результаты и их обсуждение

Результаты обследования 280 детей по периодам жизни представлены в табл. 1. Специфические IgG-антитела были выявлены в 229 случаях (81,8%) в титре 1/1600–1/6400, что, очевидно, связано с наличием в сыворотке крови материнских антител, полученных ребенком трансплацентарно. Достоверных различий между IgG-серопозитивностью детей по отдельным возрастным группам не установлено. Факт выявления ВПГ-IgG имел низкое диагностическое значение. Угроза быстрого нарастания симптоматики и возможность летального исхода у новорожденных диктовали необходимость оперативной диагностики заболелания. В связи с этим повторное исследование сыворотки крови через 2–3 недели с целью установления нарастания титра IgG-антител вряд ли было оправдано, и это явилось основанием для комплексного обследования детей с использованием прямых и непрямых методов диагностики.

При обследовании 226 детей (табл. 1) низкоавидные антитела регистрировались лишь у 66 (29,2%), «пограничная» авидность отмечена у 18 детей (22,0%). У 42 детей (51,2%) выявлены высокоавидные антитела даже при нарастающей клинической симптоматике, что подтверждает данные литературы [4] о низкой эффективности специфических антител при герпетической инфекции. Высокая концентрация материнских IgG к ВПГ, как нами установлено, затрудняет выявление низкоавидных антител, что можно устранить дополнительным разведением сыворотки в случаях высокой оптической плотности IgG. Как правило, низкоавидные антитела выявлялись у детей в возрасте 2—4 мес жизни, когда, возможно, проявляло себя постнатальное инфицирование и нарабатывались собственные антитела на фоне распада материнских антител.

Важное значение в диагностике герпетической инфекции имело выявление специфических IgM, которые трансплацентарно не передаются (табл. 1). ВПГ-IgM обнаружены у 61 ребенка (21,8%), из которых 28 детей имели клинические проявления на первом месяце жизни, а у 33 детей (54,1%) поражение ЦНС и полиорганная патология появились в более позднем периоде (в возрасте 2—4 мес жизни), что свидетельствовало либо о заражении во время родов, либо о постнатальном инфицировании.

Как следует из табл. 1, при углубленном обследовании 280 детей с подозрением на наличие герпетической инфекции антиген и ДНК ВПГ-2 детектированы в 125 случаях (44,6%), причем во всех возрастных группах отмечалось преимущество прямых методов диагностики перед серологическими — положительные результаты получены в 1,6; 2,1 и в 2,2 раза чаще по сравнению с выявлением IgM ($p < 0,01$).

Изучение частоты выявления маркеров герпетической инфекции у детей с различными клиническими формами болезни показало, что как в неонатальном периоде, так и в постнеонатальном периоде IgM чаще выявлялись у детей с полиорганной патологией и несколько реже — с поражением ЦНС, при этом частота обнаружения IgM в 4-й подгруппе была выше в 1,5 раза по сравнению с 1-й подгруппой, что подтверждало заражение ребенка в родах или постнатально. В 6-й подгруппе IgM отмечались в 1,9 раза чаще, чем в 3-й подгруппе. Оценка эффективности детекции низкоавидных IgG показала преимущество теста перед определением IgM в группе детей старше 1 мес жизни с поражением ЦНС и полиорганной патологией. Следует отметить, что во 2-й и 3-й подгруппах чаще в 1,7 раза и в 2,1 раза соответственно выявлялись низкоавидные IgG, чем у детей 1-й подгруппы.

При всех изученных клинических формах отмечалась высокая диагностическая значимость детекции антигена и ДНК ВПГ-2. У 12 детей с выраженной неврологической симптоматикой на фоне отсутствия специфических IgM и наличия высокоавидных антител выявлена ДНК ВПГ-2, причем у 9 детей положи-

тельный результат методом ПЦР получен при исследовании ликвора на фоне отсутствия антигена и ДНК ВПГ-2 в крови. При поражении ЦНС в случае отрицательного результата исследования лейкоцитарной взвеси на наличие «ранних белков» ВПГ для исключения герпетической инфекции можно рекомендовать исследование ликвора.

Для установления активности инфекционного процесса и определения роли ВПГ-инфекции в формировании патологии при микст-инфекции для обследования 82 детей были использованы прямые методы лабораторной диагностики. Смешанная инфекция, при которой практически всегда отмечалась генерализация процесса, выявлялась у 36 детей (43,9%) и сочеталась с цитомегаловирусной инфекцией — в 25,0%, бактериальной инфекцией — в 58,3% и грибковой инвазией — в 16,7% случаев.

Сравнительный анализ параллельного исследования 56 образцов сыворотки крови и лейкоцитарной взвеси позволил установить значительное преимущество последнего метода — ДНК ВПГ-2 выявлялась в 2,5 раза чаще в лейкоцитарной взвеси, чем при исследовании сыворотки крови, при этом положительные результаты совпадали с обнаружением ДНК ВПГ-2 в ликворе в 65,6% случаев, что являлось основанием для подтверждения диагноза.

При обследовании 260 матерей, которое проводилось параллельно с обследованием ребенка, на фоне 100% IgG-серопозитивности IgM обнаружены у 32 (12,3%), низкоавидные IgG — только у 24 (9,2%), антиген/ ДНК ВПГ-2 — у 54 (20,8%). Анализ анамнестических данных позволил установить, что первичный клинический эпизод генитального герпеса во время беременности был у 46 женщин (17,7%), 35 женщин (12,5%) отмечали неоднократные рецидивы ВПГ-2-инфекции.

С целью изучения клинических особенностей неонатального герпеса под наблюдением находилось 37 новорожденных, из которых 35 были переведены в Городской клинический перинатальный центр из родильных домов на 1—11-й день, один был госпитализирован на 14-й день жизни по поводу судорожного синдрома и на 19-й день жизни в связи с появлением кожных высыпаний герпетической инфекции. 27 детей (72,9%) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Все случаи инфекции подтверждены лабораторными методами — наличием специфических IgM и низкоавидных IgG и/или детекцией антигена/ ДНК ВПГ-2 в крови, в том числе в 9 случаях — в ликворе.

Все дети родились у молодых матерей (в возрасте от 19 до 26 лет). В анамнезе отягощенный акушерский анамнез отмечен у 13 матерей (35,1%). У 20 женщин (54,1%) беременность протекала на фоне гестоза, а у 18 (48,6%) имела место угроза прерывания беременности. Хронические воспалительные процессы женской половой сферы в виде аднексита, эндоцервицита и кольпита отмечены у 12 матерей. У 16 женщин была обнаружена эрозия шейки матки.

Очевидно эти факторы способствовали передаче инфекции плоду. Клинические проявления герпетической инфекции наблюдались лишь у 2 женщин. УЗИ в период беременности позволило установить наличие внутриутробной гипоксии плода и хронической фетоплацентарной недостаточности у 15 женщин (40,5%); многоводие отмечено у 7 (18,9%) и задержка внутриутробного развития плода — также в 7 (18,9%) случаях. Родились недоношенными 19 детей (51,4%). Средняя масса тела при рождении составила 2,492 кг. Патологическая убыль массы тела отмечалась у 6 новорожденных, у 21 ребенка наблюдалось длительное (до 3 недель) восстановление первоначальной массы тела. Длительная эпителиализация пупочной раны отмечалась у 31 ребенка.

У 27 детей наблюдались признаки ишемии головного мозга различной степени тяжести. В клинической картине заболевания ведущими симптомами были неврологические расстройства, дыхательная недостаточность и симптомы инфекционного токсикоза. Почти у половины детей (43,2%) отмечалось генерализованное течение инфекции с поражением ЦНС, глаз, кожи, легких, печени и почек. В 27 случаях отмечались симптомы инфекционного токсикоза с первых дней жизни в виде общей вялости, интенсивного снижения массы тела и медленного ее восстановления, серого цвета кожи и сосудистых изменений на ней. У 20 детей наблюдались признаки дыхательной недостаточности. В неврологическом статусе в остром периоде преобладал синдром угнетения у 28 детей, реже встречался синдром возбуждения — у 8 детей. Патологическая желтуха отмечена в 20 случаях.

Учитывая высокую частоту поражения мозга при внутриутробной инфекции, всем новорожденным проводили нейросонографию, которая у 10 детей выявила пери- и интравентрикулярные кровоизлияния различной степени, у 12 детей — сочетание ишемического и геморрагического поражения мозга. Эти изменения наблюдались у 38,5% доношенных детей. У 12 детей сохранялось длительное уплотнение перивентрикулярных тканей до 3–4 недель. Кроме этого, при УЗИ мозга были выявлены кисты сосудистых сплетений у 6 детей. Признаки внутренней гидроцефалии установлены у 10 детей, сочетанной — у 2, причем у одного из них гидроцефалия была врожденной.

У 6 детей наблюдалось тяжелое поражение мозга в виде менингоэнцефалита. При исследовании ликвора отмечалась белково-клеточная диссоциация и цитоз преимущественно лимфоцитарного характера. Характерным признаком герпетической нейроинфекции является формирование распространенных очагов некроза преимущественно в области коры больших полушарий и выраженные изменения мозговой ткани, свидетельствующие об отеке головного мозга.

Среди наиболее тяжелых исходов менингоэнцефалитов у наблюдаемых детей отмечалось развитие порэнцефалии с атрофией мозга у 5 детей и микроцефалии у одного ребенка. Задержка психомоторного

развития при динамическом наблюдении отмечена у 11 (29,7%) детей. У 26 детей наблюдалась анемия различной степени выраженности. У 9 новорожденных отмечалась гипотрофия. Очаги локальной инфекции выявлены у 16 детей (отит, омфалит, флебит, конъюнктивит, вульвовагинит).

Рецидив герпетической инфекции отмечался в одном случае в возрасте 4 месяца, сопровождался резким прогрессированием гидроцефалии и повторным появлением в крови специфических IgM и ДНК ВПГ-2. Летальный исход имел место в 2 случаях (в возрасте детей 16 дней и 34 дня жизни) в результате генерализованной инфекции при наличии ВПГ-IgM и антигена/ДНК ВПГ-2 в крови.

Заключение

Таким образом, герпетическая инфекция формирует у детей первого полугодия жизни тяжелую патологию с нередким поражением ЦНС. При микстинфекции, характеризующейся сочетанием ВПГ с цитомегаловирусом, бактериальной инфекцией или грибковой инвазией, гораздо чаще отмечается генерализация и более тяжелое течение инфекционного процесса, чем при моноинфекции. Установлено, что в возрасте 3–4 мес IgM, антиген и ДНК ВПГ-2 в крови регистрируются значительно чаще, чем у новорожденных, что свидетельствует о более частом инфицировании в родах и постнатально.

При наблюдении за 37 новорожденными у всех детей установлены признаки ишемии головного мозга различной степени тяжести. В 43,2% отмечалось генерализованное течение инфекции с поражением мозга, кожи, глаз, печени, почек и легких. К наиболее информативным лабораторным тестам следует отнести РИФ и ПЦР, позволяющим детектировать антиген или ДНК ВПГ-2. Предпочтительнее исследовать лейкоцитарную взвесь, а при наличии признаков поражения мозга — ликвор. С учетом быстронарастающей симптоматики у новорожденных и многообразия клинической картины перинатальных инфекций необходимо оперативное лабораторное подтверждение диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции // Под ред. А. Гриноу, Д. Осборна, Ш. Сазерленд. — М., 2000. — 287 с.
2. Маслюкова Т. М., Ванько Л. В., Агаева Г. Б. и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1993. — Т. 38, № 5. — С. 6–9.
3. Нусевич Л. Л., Талалаев А. Г., Каск Л. Н. и др. // Педиатрия. — 1999. — № 1. — С. 4–10.
4. Сухих Г. Т., Ванько Л. В., Кулаков В. И. Иммуноцит и генитальный герпес. — Н. Новгород; М., 1997. — 224 с.
5. Arvin A. M., Hensleigh P. A., Prober C. G. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315. — P. 796–800.
6. Prober C. G., Hensleigh P. A., Boncher F. D. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 887–891.