

Т.И. Долгих Т.Ф. Соколова, Н.Е. Турок, Ф.В. Носкова

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ, СОПРЯЖЕННЫХ С ЛИМФОАДЕНОПАТИЯМИ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрав», г. Омск, РФ

При обследовании 147 детей в возрасте от 3 до 7 лет показана важная роль вирусов семейства *Herpesviridae* (цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барра, вируса простого герпеса и вируса герпеса человека 6-го типа) в развитии лимфоаденопатий в Омской области. Установлено, что у детей с перенесенной врожденной цитомегаловирусной и герпетической инфекции лимфоаденопатия ассоциируется с реактивацией герпесвирусов. Представлены лабораторные маркеры активности инфекционного процесса и дана клиническая характеристика детей.

*Ключевые слова:* лимфоаденопатии, герпесвирусные инфекции, врожденные и приобретенные формы, лабораторная диагностика, дети.

---

Examination of 147 children aged 3–7 years proved important role of *Herpesviridae* viruses (cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, herpes simplex virus and human herpes virus type 6) in development of pediatric lymphadenopathies in Omsk region. Examination showed that lymphadenopathy in children with congenital cytomegaloviral or herpesviral infection was associated with reactivation of herpes-

### *Контактная информация:*

*Долгих Татьяна Ивановна* – д.м.н., проф., зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией и руководитель Центра лабораторной диагностики ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрав»

Адрес: 644001 г. Омск, ул. 20 лет РККА, 15

Тел.: (3812) 37-03-43, E-mail: dolgih-ti@mail.ru

Статья поступила 3.02.09, принята к печати 26.01.11.

**virus. Authors present laboratory markers of infections process activity and clinical characteristic of examined patients.**

**Key words:** *lymphadenopathies, herpesviral infection, congenital and acquired infections, children.*

В последнее десятилетие на фоне повсеместного роста иммунодефицитных состояний отмечаются значительные изменения в структуре инфекционной патологии детей с преобладанием оппортунистических инфекций, к которым также относятся инфекции, вызываемые вирусами семейства *Herpesviridae* (цитомегаловирусом – ЦМВ, вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типа – ВПГ-1/2, вирусом Эпштейна–Барра – ВЭБ, вирусом герпеса человека 6-го типа – ВГЧ-6) [1–4]. При этом особое место занимает врожденная форма ЦМВ-инфекции прежде всего в силу своего негативного влияния на состояние здоровья ребенка [5–7]. Чаще всего инфицирование герпесвирусами приходится на детский возраст, при этом нередко в процесс вовлекаются лимфатические узлы различной локализации. Исход инфицирования возбудителями данной группы может быть различным (от полного выздоровления до летального исхода у лиц с тяжелыми иммунодефицитами) и во многом зависит от состояния иммунной системы. Иммунодефицит, обусловленный недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ограничивающий полноценную элиминацию вируса из организма, создает условия для активации латентной инфекции, приводит к более тяжелому течению заболевания [2, 3]. В связи с этим представляет определенный научный интерес изучение вклада герпесвирусных инфекций в развитие синдрома лимфаденопатии для оценки риска формирования патологии и проведения адекватной терапии.

Целью настоящего исследования явилось изучение патогенетической значимости вирусов семейства *Herpesviridae* в развитии лимфаденопатий и разработка критериев активности инфекционного процесса у детей.

Проведено рандомизированное когортное проспективное исследование, в котором приняли участие 147 детей в возрасте от 3 до 7 лет с синдромом лимфаденопатии и герпесвирусными инфекциями, в том числе 113 детей с приобретенной инфекцией, составившие 1-ю группу, и 34 ребенка с врожденной формой ЦМВ-инфекции (n=18) и ВПГ-инфекции (n=16), которым в период новорожденности проводилась стандартная терапия по поводу данного заболевания (2-я группа). Критерием исключения явилось наличие гематологических и аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, тяжелой соматической патологии, туберкулеза, паразитозов, ВИЧ-инфекции. Поскольку ранее проведенные нами эпидемиологические исследования [1] показали высокий уровень инфицирования ЦМВ детей в возрасте старше 3 лет в Омской области, то определение

активности инфекционного процесса имело принципиальное значение для адекватной терапии.

Материалом для исследования служили кровь (сыворотка и лейкоцитарная взвесь), слюна и соскобы из очага поражения (с кожи, со слизистой оболочки полости рта). Были использованы следующие методы: полимеразная цепная реакция (ПЦР), направленная на детекцию ДНК ЦМВ, ВПГ, ВЭБ и ВГЧ-6 (наборы производства компании «ИнтерЛабСервис», г. Москва, Россия); реакция иммунофлюоресценции (РИФ), позволяющая определить антигены («ранние белки») ЦМВ и ВПГ (наборы компании «VIRCELL», Испания); иммуноферментный анализ (ИФА), направленный на выявление специфических IgM, IgA, IgG к ЦМВ (с определением avidности IgG), ВЭБ и ВПГ (тест-системы компаний «EUROIMMUN», Германия; ЗАО «ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ», Н. Новгород, Россия).

Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерной программы «Statistica-6» с использованием параметрического и непараметрического методов ( $\chi^2$ ); корреляционные взаимосвязи устанавливали при расчете коэффициента Пирсона.

При анализе клинических данных в 1-й группе установлено, что мононуклеозоподобный синдром (в том числе «внезапная экзантема») имел место у 48 детей (20,7%), патология глаз – у 21 ребенка (9,1%), гепатоспленомегалия – у 66 детей (28,4%); в 15 случаях (6,5%) был подтвержден гепатит. Рецидивирующие ангины встречались у каждого 5-го ребенка, а длительный субфебрилитет отмечался у каждого 2-го ребенка. 86 детей (37,1%) были отнесены к группе часто болеющих детей ввиду высокой частоты (6-8 раз в год) острых респираторных инфекций (ОРИ). Аллергия в виде дерматита, экземы или бронхиальной астмы имела место у 44 детей (19%). При этом была выявлена прямая корреляционная связь между аллергией и инфекционно-воспалительными процессами герпесвирусной этиологии ( $r=+0,55$ ). Возможно, наличие иммунопатологического процесса, сопровождающее аллергию, ограничило способность организма к элиминации вируса и развитию адекватного иммунного ответа на внедрение инфекционного агента.

Этиологическая расшифровка показала, что ВЭБ-инфекция занимала по частоте встречаемости первое ранговое место и была верифицирована у 89 детей (в 60,5% случаев) на основании следующих лабораторных критериев: наличия ДНК возбудителя (22 детей – 24,7%), IgA к «ядерному» или к «раннему» антигену (16 и 29 человек соответственно – 18% и 32,6%) и (или) IgG к этим же антигенам (10 и 19 детей – 11,2 и в 21,3% соответственно). Следует отметить, что 16 детей из данной группы перенесли инфекционный

мононуклеоз (тяжелая форма или средней тяжести), имели склонность к рецидивирующим ОРИ и ангине. Гепато- и (или) спленомегалия встречались у каждого 4-го ребенка.

Инфекция, вызываемая вирусом герпеса человека 6-го типа, имевшая место в 24% случаев, была подтверждена выделением ДНК возбудителя, при этом в каждом 5-м случае параллельно детектирован генетический материал ЦМВ, что подтверждает способность к сосуществованию этих двух вирусов, реже (в 4 случаях) одновременно была выделена ДНК ВЭБ (у детей с рецидивирующими ангинами) и в 2 случаях – ДНК ВПГ-1. Клинически на фоне лимфаденопатии ВГЧ-6-инфекция проявлялась наличием «внезапной экзантемы» у 8 детей, лихорадкой – у 16 детей, гепато- и спленомегалией – у 22 пациентов.

ЦМВ инфекция верифицирована у 58 детей (39,5%) на основании положительных результатов тестирования образцов биоматериала на наличие антигенов («ранних белков») и (или) ДНК (22,4%), низкоавидных IgG (27,5%), IgA (36,2%). Не исключая диагностической значимости IgM (они присутствовали в 10,3% случаев и при острой форме), следует отметить низкую частоту выявления антител данного класса при реактивации (6,9%). Между наличием антигенов или ДНК и специфических IgM и IgA выявлена прямая корреляционная связь ( $r=+0,38$  и  $r=+0,49$  соответственно). Полагаем, что использование теста на выявление IgA к ЦМВ весьма целесообразно для заключения об активности инфекции. Уровень серопозитивности по ЦМВ-IgG составил 93,1%, и поскольку их наличие свидетельствовало о наличии иммунного ответа, но не отражало активность инфекционного процесса [1], то в качестве диагностического критерия данный тест не рассматривался.

Активное течение ВПГ-инфекции было сопряжено с синдромом лимфаденопатии у 36 детей. ВПГ-инфекция встречалась реже в 2,5 раза по отношению к ВЭБ-инфекции и в 1,6 раза по отношению к ВГЧ-6 и ЦМВ-инфекции ( $\chi^2$ ,  $p<0,05$ ). При этом в качестве диагностических критериев рассматривались наличие антигенов («ранних белков») или ДНК (детектированы у 18 детей), ВПГ-IgA (выявлены у 23 пациентов) и ВПГ-IgM (у 4 детей).

Обследование детей 2-й группы показало, что наряду с лимфаденопатиями гораздо чаще ( $\chi^2$ ,  $p<0,05$ ), чем при приобретенной форме, имели место патология органа зрения (у каждого 3-го ребенка), гепато- или спленомегалия (у каждого

2-го ребенка) и поражение ЦНС различной степени выраженности (кисты, субэпендимальные кальцификаты, выявленные при нейросонографии; гидроцефальный синдром; задержка психомоторного развития; головная боль, снижение памяти), которое встречалось у 21 пациента (в 61,8% случаев).

При лабораторном мониторинге у пациентов данной категории отмечалось более частое ( $\chi^2$ ,  $p<0,05$ ) выявление ДНК (или антигенов – «ранних белков») вируса и IgA к ЦМВ или ВПГ (в 67,6% случаев), при этом наличие низкоавидных ЦМВ-IgG отмечено у 3 детей, а пограничные значения – у 7 пациентов и указывали на реактивацию вируса. Следует отметить, что у всех детей с врожденной ВПГ-инфекцией имели место высокоавидные антитела. Наличие ДНК или антигенов ЦМВ или ВПГ на фоне их присутствия свидетельствовало о персистенции вируса. Была выявлена прямая корреляционная связь между наличием изменений со стороны ЦНС и наличием ДНК и (или) антигенов ЦМВ ( $r=+0,55$ ), между поражением ЦНС и IgA ( $r=+0,48$ ) и наличием низкоавидных IgG ( $r=+0,68$ ), что могло свидетельствовать либо о повторном заражении, либо об усугублении иммунодефицита.

У детей с врожденной инфекцией были установлены лабораторные признаки микст-инфекции вирусной природы (у 5 детей с ЦМВ-инфекцией параллельно детектирована в лейкоцитарной взвеси ДНК ВГЧ-6, а у 3 детей – ДНК ВЭБ), которая клинически характеризовалась нарушениями со стороны ЦНС и частыми ОРИ с тенденцией к развитию пневмонии.

Таким образом, проведенные исследования показали важную роль вирусов семейства *Herpesviridae* в развитии лимфаденопатий у детей в Омской области. Установлено, что лидирующая роль в их развитии принадлежит ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 типа. Меньшее значение имеет ВПГ-инфекция. Необходим клиничко-лабораторный мониторинг состояния здоровья детей с перенесенной врожденной ЦМВ- или ВПГ-инфекцией. В качестве диагностических критериев при герпесвирусных инфекциях могут выступать следующие: наличие антигенов («ранних белков») или ДНК герпесвирусов, специфических IgM (свидетельствуют об острой инфекции) и IgA (маркер активности, в том числе при реактивации). Наличие IgG указывает на инфицирование, его определение имеет низкое диагностическое значение, вместе с тем целесообразно выявление низкоавидных IgG при диагностике ЦМВ-инфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Долгих Т.И., Далматов В.В., Запарий Н.С., Кадыцина Т.В. Цитомегаловирусная инфекция в Омской области. Журн. эпидемиологии, микробиологии и иммунобиологии. 2008; 3: 85–87.
2. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Козина В.И. и др. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием. Журн. эпидемиологии, микробиологии и иммунобиологии. 2009; 1: 79–80.
3. Калугина М.Ю., Юдицкий М.В., Каражас Н.В. и др. Инфекция, вызванная вирусом герпеса 6-го типа у ВИЧ-инфицированных, больных туберкулезом. Клини. лаб. Диагностика. 2007; 9: 71.
4. Краснов В.В., Обрядина А.П., Кулова А.А. и др. Эффектив-

- ность иммуноотропной терапии часто болеющих детей, имеющих маркеры цитомегаловирусной инфекции. Рос. мед. журн. 2009; 17 (15): 978–981.
5. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция. Педиатрия. 2009; 1: 7–10.
6. Damato EJ, Winnen CW. Cytomegalovirus infection: perinatal implications. J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. 2002; 31 (1): 86–92.
7. Daniel E, Gail J, Christopher T, et al. Early predictors of neurodevelopment outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J. Pediatr. 2001; 138: 325–331.