

Частота выявляемости маркеров цитомегаловирусной инфекции у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями у больных с шига-токсин-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС)

И. Б. РЕПИНА¹, Л. В. ФЕКЛИСОВА¹, М. К. ХАДИСОВА¹, Н. В. КАРАЖАС², Е. И. ЛИХАНСКАЯ³

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского), Москва, Российская Федерация

²ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Минздрава России

(ФГБУ НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России), Москва, Российская Федерация

³ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора РФ

(ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора РФ), Москва, Российская Федерация

Представлены данные по выявлению и роли цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у 146 детей отдельных групп в возрасте от 3 мес. до 15 лет, находившихся на стационарном лечении — часто болеющие дети (ЧБД) с респираторной патологией, пациенты с шига-токсин-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС) и школьники с соматическими заболеваниями при реабилитации в санатории.

Целью исследования явилось определение частоты выявления ЦМВИ в представленных группах, своеобразия основных клинических проявлений в корреляции с маркерами активности герпесвирусной инфекции V типа. Проводилось клиническое мониторирование, исследовались ротоглоточные мазки, слюна, образцы крови (сыворотка и клетки крови) с применением комплекса лабораторных методов диагностики: БКМ на клетках Vero- и M-19, НРИФ, ИФА для выявления специфических антигенов и антител (IgM, IgG).

Частота обнаружения ЦМВ IgG в диагностических значениях колебалась от 6,4% в группе ЧБД с респираторной патологией до 31,7% — у школьников санатория, острое течение инфекции выявлено в 3,2% и 6,4% соответственно на основании маркеров острой инфекции (ЦМВ IgM и АГ цитомегаловируса). У больных STEC-ГУС ЦМВ IgG в диагностических титрах регистрировались с наибольшей частотой — у 74,4% больных.

Ключевые слова: дети, цитомегаловирусная инфекция, рекуррентные респираторные заболевания, шига-токсин-ассоциированный гемолитико-уремический синдром (STEC-HUS)

The frequency of detection of markers of Cytomegalovirus infection in children with recurrent respiratory diseases in patients with Shiga-toxin-associated hemolytic-uremic syndrome (STEC-HUS)

I. B. Repina¹, L. V. Feklisova¹, M. K. Khadisova¹, N. V. Karazhas², E. I. Likhanskaya³

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

²N.F. Gamalei National Research Centre of Epidemiology and Microbiology Ministry of Russia, Moscow

³G.N. Gabrachevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор of the Russian Federation, Moscow

The paper presents data on the detection and role of cytomegalovirus infection (CMVI) in 146 children of certain groups aged from 3 months to 15 years who were hospitalized — frequently ill children with respiratory pathology, patients with shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) and schoolchildren with somatic diseases during rehabilitation in a sanatorium.

The aim of the study was to determine the frequency of detection of CMVI in the presented groups, the originality of the main clinical manifestations in correlation with the markers of activity of herpesvirus type V infection. Clinical monitoring was carried out, oropharyngeal swabs, saliva, blood samples (serum and blood cells) were studied using a set of laboratory diagnostic methods: RCM (rapid culture method) on Vero- and M-19 cells, IIR (reaction of indirect immunofluorescence), ELISA to detect specific antigens and antibodies (IgM, IgG).

The detection rate of CMV IgG in diagnostic values ranged from 6.4% in the group of frequently ill children with respiratory pathology to 31.7% in schoolchildren of the sanatorium, the acute course of infection was detected in 3.2% and 6.4%, respectively, based on markers of acute infection (CMV IgM and cytomegalovirus antigen). In patients with STEC-HUS CMV IgG in diagnostic titers were recorded with the highest frequency — in 74.4% of patients.

Keywords: children, cytomegalovirus infection, recurrent respiratory diseases, shiga-toxin-associated hemolytic-uremic syndrome (STEC-HUS)

Для цитирования: И. Б. Репина, Л. В. Феклисова, М. К. Хадисова, Н. В. Каражас, Е. И. Лиханская. Частота выявляемости маркеров цитомегаловирусной инфекции у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями у больных с шига-токсин-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС). Детские инфекции. 2021; 20(1):12-18. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-12-18

For citation: I. B. Repina, L. V. Feklisova, M. K. Khadisova, N. V. Karazhas, E. I. Likhanskaya. The frequency of detection of markers of cytomegalovirus infection in children with recurrent respiratory diseases, in patients with shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS). Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(1):12-18. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-12-18

Информация об авторах:

Репина Ирина Борисовна (Irina Repina), к.м.н., доцент курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; PhD, Associate Professor of the course of children's infectious diseases at the Moscow Regional Research and Clinical Institute; repina.irina62@gmail.com; orcid.org/0000-0003-2536-6239

Феклисова Людмила Владимировна (Ludmila Feklisova), д.м.н., профессор курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; MD, Professor, Professor of the course of children's infectious diseases at the Moscow Regional Research and Clinical Institute; infoldmoniki@mail.ru; orcid.org/0000-0003-3375-1874

Хадисова Марима Касумовна (Marima Khadisova), к.м.н., научный сотрудник отделения детских инфекций отдела терапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; PhD, Research Associate Childrens infections Disease Department at the Moscow Regional Research and Clinical Institute; murzabekova.marina.1979@mail.ru; orcid.org/0000-0001-8293-6643

Каражас Наталья Владимировна (Natalia Karazhas), д.б.н., профессор, заведующий лабораторией эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; MD, Professor, The Head of the Laboratory of epidemiology of opportunistic infections of National Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of Russia; karazhas@inbox.ru; orcid.org/0000-0003-3840-963X

Лиханская Елена Ивановна (Elena Likhanskaya), к.б.н., руководитель лаборатории микробиологии и профилактики кишечных инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора РФ; PhD, Head of the Laboratory of Microbiology and Prevention of Intestinal Infections of G.N. Gabrichevsky of Rospotrebnadzor, RF; lihanskaya.ei@gmail.com; orcid.org/0000-0001-5149-4782

Многолетние и многочисленные исследования, посвященные цитомегаловирусной инфекции, преимущественно касаются неонатологии, детей раннего возраста [1]. Менее однозначны разделы об участии ЦМВ у конкретных групп, например, часто болеющих детей, школьников [2]. Единичны публикации о роли ЦМВИ у больных с шига-токсин-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом, хотя значение ЦМВ в развитии гемолитической анемии, тромбоцитопении, поражении почек в виде интерстициального нефрита установлено и широко представлено в литературе [3–8]. В процессе изучения STEC-ГУС определены клинико-лабораторные предикторы неблагоприятного исхода заболевания: анурия, поражение центральной нервной системы, изменения биохимических показателей (увеличение АСТ, АЛТ), выраженность лейкоцитоза, длительность проведения диализа и ИВЛ, но информации о значении ЦМВ нет [9, 10].

Перед практическим врачом возникают трудности диагностики клинического распознавания, оценки результатов лабораторного исследования на ЦМВИ и их значимости для выбора тактики лечения у представленных выше групп детей.

Цель исследования: определить частоту выявления участия оппортунистических инфекций, в том числе, цитомегаловирусной, у часто болеющих детей с респираторной патологией, школьников с сопутствующей соматической патологией, больных с STEC-ГУС и установить своеобразие основных клинико-лабораторных параметров.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое ретроспективное исследование, включающее клиническое наблюдение и специальное обследование на ЦМВИ у 146 детей в трёх группах. Первую (I) группу ($n = 31$) составили ЧБД, поступившие в стационар для лечения острой респираторной патологии, вторую (II) группу — ($n = 63$) — условно здоровые школьники при реабилитации в санатории и третью (III) группу — больные ($n = 52$) с STEC-ГУС. Критериями включения для пациентов I и II групп явилось: возраст от года до 15 лет, частота острых респираторных вирусных инфекций в течение года до 4–5 раз, проведение об-

следования в период с октября по март, наличие информированного добровольного согласия. Критерии не включения: возраст до года и старше 15 лет, заболеваемость ОРВИ в течение года менее 4–5 раз, период госпитализации — с апреля по сентябрь, отсутствие информированного добровольного согласия. Наряду с ежедневной регистрацией жалоб, оценкой общего состояния здоровья, учёта динамики клинической симптоматики детям I и II групп выполняли общепринятые лабораторные анализы, проводился осмотр ЛОР-врача и специальные исследования, направленные на выявление маркеров оппортунистических инфекций, исследование микробиоты слизистых ротоглотки и кишечника.

Пациентами респираторного стационара были дети 1–7 лет, лечившиеся с установленным диагнозом: острый бронхит, обструктивный бронхит, пневмония, ОРЗ, круп. Возраст условно здоровых школьников санатория колебался от 7 до 15 лет ($11 \pm 1,7$), дети имели сопутствующую соматическую патологию, в трети случаев воспитывались в детских домах, но при направлении и поступлении в санаторий не имели манифестных признаков ОРЗ.

У пациентов I и II групп исследовались ротоглоточные мазки+слюна, образцы крови — сыворотка и клетки крови (информированное согласие имелось) для выявления ЦМВ при использовании методов ИФА, непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ), быстрого культурального метода (БКМ). Методом ИФА в сыворотках качественно-количественно определяли антитела классов IgM, IgG к ЦМВ; методами НРИФ, ПЦР исследовали клетки крови, мазки из ротоглотки на наличие возбудителей и их антигенов. Для определения ранних антигенов или репродукции вирусов применяли БКМ на клетках Vero- и M-19, поздних антигенов — НРИФ (кровь, мазок).

С STEC-ГУС обследованы 52 больных в возрасте от 3 мес. до 5 лет, поступившие на $5,4 \pm 0,5$ день prodromального периода, 2–4 день развития синдрома. Критериями включения для пациентов III группы стали: диарея, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, азотемия, наличие информированного добровольного согласия. Критерии не включения: отсутствие на момент обследования перечисленных симптомов диареи, гемолитической анемии, тромбоцитопении,

Таблица 1. Встречаемость маркеров ЦМВИ у ЧБД, пациентов стационара (n = 31)
Table 1. The incidence of CMVI markers in frequently ill children, inpatients (n = 31)

Отриц. результаты / Neg. results	IgM	IgG		Возбудитель/антиген/Pathogen/antigen				
		Анамнестические/ Anamnestic	Диагностические/ Diagnostic	ПЦР/ PCR	БКМ/RCM		НРИФ/IIR	
					Кровь/ Blood	Мазки/ Smears	Кровь/ Blood	Мазки/ Smears
19 (61,2)	0	9 (29%)	2 (6,4%)	1 (3,2)	0	0	0	1 (3,2%)

азотемии, отсутствие информированного добровольного согласия. У всех детей заболевание имело острое начало с кишечной инфекции, а в 51,8% сочеталось с катаральными явлениями верхних дыхательных путей. В 92,8% случаев дети поступили в стадии анурии с выраженными нарушениями азотовыделительной функции почек — показатели мочевины составили $35,3 \pm 2,5$ ммоль/л, креатинина $509,2 \pm 30,2$ мкмоль/л, тромбоцитопенией у всех больных, лабораторными признаками гемолитической анемии с содержанием гемоглобина до 80 г/л у 78,6% больных. Развитие ГУС у 28 детей (53,8%) сопровождалось тяжелыми неврологическими нарушениями (кома, сопор, судорожный синдром), у 45 (86,5%) — артериальной гипертензией различной степени выраженности.

У больных с STEC-ГУС исследовали в образцах сыворотки крови методом ИФА качественно-количественно антитела класса IgG к ЦМВ. Об активности инфекционного процесса судили по позитивным результатам выявления специфических IgG-АТ, за диагностический титр принимали концентрацию ЦМВ-IgG в разведении не менее 1:800.

Лабораторные исследования для выявления ЦМВИ и сочетанных герпетических инфекций (ВПГ I—II типа, ВЭБ, ВГЧ-VI) проведены в лаборатории НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, микробиологические анализы выполнены в лаборатории ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены для нормально распределенных совокупностей в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки ($M \pm m$). Были применены непараметрические методы: оценивали силу связи между исследуемыми признаками по шкале Чеддока (при $r = 0,3-0,5$ связь умеренная).

Результаты и их обсуждение

В первой группе у большинства пациентов маркеры ЦМВ оказались отрицательными (61,2%) или выявлялись анamnестические антитела IgG — 29%

(менее 1:1000). Показатели острой фазы (IgM и/или наличие антигенов в крови, мазке) также были негативными, за исключением одного пациента, суммированные клинико-лабораторные данные у которого расценены как реактивация ЦМВИ (табл 1.).

Клинический пример 1. Ребенок, 1 г. 4 мес., диагноз: ОРВИ, обструктивный бронхит. Родился на 42 неделе, внутриутробная инфекция; на первом году отмечены аллергические проявления (пищевая, медикаментозная), повторные ОРЗ. За 2 недели до настоящего заболевания лечился в стационаре с лабораторно подтвержденной ВЭБ. Настоящее заболевание началось остро: повышение температуры тела до $39,5^\circ\text{C}$, кашель, свистящее дыхание, экспираторная одышка. В стационаре: умеренная интоксикация с субфебрильной температурой (4 дня), яркая распространенная гиперемия зева, заложенность носа, слизистый ринит, кашель влажный, рассеянные сухие множественные хрипы. При пальпации увеличенные (1,0 см) безболезненные лимфоузлы, увеличение размеров печени (на 0,5–0,8 см). В гемограмме: лейкоцитоз ($6,2 \times 10^{12}/\text{л}$) отсутствовал, процентное содержание лимфоцитов, моноцитов (47% и 10%), СОЭ — 4 мм/час. При обследовании в день поступления в стационар на ЦМВ: ПЦР, НРИФ (мазок) — положительные, ИФА IgG — положительные. Одновременно в тех же образцах положительные результаты на ВЭБ в ПЦР и НРИФ.

При бактериологическом посеве ротоглоточного мазка обнаружен рост облигатных микроорганизмов (*St. viridans* $6,3$ lg/KOE/г, *Neisseriae* $4,3$ lg/KOE/г). В микробиоте кишечника: кишечная палочка $8,73$ lg/KOE/г, лактобациллы $5,2$ lg/KOE/г и отсутствие бифидобактерий, что свидетельствовало о сниженном функционировании микробиоты кишечника и подтверждалось показателями угнетения фагоцитарной активности нейтрофилов крови (ФА-52, ФИ-4, 1 и ИП (-5)).

Таким образом, можно полагать, что у пациента с аллергической настроенностью, предположительно ранее перенесшего (в неонатальном периоде) ЦМВИ, положительные результаты на ЦМВ были реактивацией этой инфекции при одновременно про-

Таблица 2. Выявляемость маркеров ЦМВИ у школьников (n = 63)
Table 2. Detection rate of CMVI markers in schoolchildren (n = 63)

Отриц. результаты / Neg. results	IgM	IgG		Возбудитель/антиген/ Pathogen/antigen			
		Анамнестические/ Anamnestic,	Диагностические/ Diagnostic	БКМ/RCM		НРИФ/IIR	
				Кровь/ Blood	Мазки/ Smears	Кровь/ Blood	Мазки/ Smears
12 (19%)	1 (1,58%)	31 (49,2%)	20 (31,7%)	1 (1,58%)	3 (4,7%)	1 (1,58%)	3(4,7%)

должающемся течении ВЭБИ и возможно наложением нового эпизода ОРВИ.

В целом, у пациентов с рекуррентными респираторными заболеваниями, поступившими в отделение с острым эпизодом респираторной патологии, первичная активная ЦМВИ лабораторно не определена (табл. 2).

У большинства школьников (80%) определены маркеры ЦМВ инфекции, однако в половине случаев (49,2%) это были анamnестические (IgG менее 1:1000) антитела и лишь в единичных случаях результаты могли расцениваться как острая фаза. Так, у одного школьника при первом исследовании обнаружены ранние и поздние антигены в культуре клеток крови (НРИФ и БКМ) с одновременным IgG (1:290). При дополнительном анализе антигены не обнаружены, но отмечен положительный результат в классе IgM одновременно с IgG (1:320).

Клинический пример 2. Школьник 9 лет, воспитанник детского дома, с сопутствующей соматической патологией — резидуальная энцефалопатия (РЭП), хронический тонзиллит. При поступлении ЛОР-врач подтвердил диагноз хронического тонзиллита и аденоидита, назначена лазеротерапия миндалин, орошение антисептиком. При осмотре наблюдались рыхлость и гиперемия миндалин, заложенность носа, увеличение подчелюстных лимфоузлов (0,5 см). Отмечены трудности при обучении в школе. Жалобы на ухудшение самочувствия, повышение температуры тела, снижение аппетита отсутствовали с поступления и в течение пребывания в санатории.

Одновременно в культуре клеток определены положительные результаты к ВПГ-1,2 в НРИФ, антигены в мазке и IgG 1:2400, ВГЧ-VI антигены в клетках крови и мазке (БКМ) в сочетании с IgG к нуклеарному антигену ВЭБ 1:1350 и ВГЧ — VI антиген в крови (БКМ) и IgG 1:300.

Активность в отношении репликации белков острой фазы ЦМВИ (ранние антигены, IgM) сопровождалась активацией других вирусов герпесов также (I, IV и VI) острой фазы с одновременным обнаружением диагностических титров IgG, что не позволяет однозначно трактовать маркеры ЦМВИ как первичную, особенно при сопутствующей соматической па-

тологии у ребенка — РЭП. По-видимому, регистрируемая активация белков острой фазы нескольких герпесвирусных инфекций могут отражать иммунологические сдвиги без манифестных клинических проявлений.

При бактериологическом исследовании ротоглоточного образца определен рост *St. aureus* 6 lg/КОЕ/г, в микробиоте кишечника — резко сниженное количество (менее 1 млн при норме 300–400 млн) кишечной палочки, принимающей активное участие в регуляции иммунологических механизмов; менее выраженным было уменьшение содержания бифидо- и лактобактерий, соответственно 10⁹ и 10⁵.

В целом, антигены ЦМВ обнаружены у 5 школьников в образцах, в том числе, в культуре клеток крови в вышеописанном примере (БКМ, НРИФ, ранние, поздние) и в остальных случаях — в ротоглоточных образцах у всех в сочетании с IgG в недиагностических титрах (менее 1:1000), что может расцениваться как латентная форма ранее перенесенной инфекции.

У 5 школьников манифестные клинические проявления ОРЗ не регистрировались. При осмотре ЛОР-врачом диагностирована хроническая ЛОР-патология: фарингит, тонзиллит, аденоидит. В микробиоте ротоглотки определен рост *St. aureus* (4–6 lg/КОЕ/г) в сочетании с *St. pyogenes* (5 lg/КОЕ/г) у 2-х, что свидетельствовало о неблагоприятном состоянии слизистых ротоглотки и требовало лечения хронической ЛОР-патологии, однако без необходимости назначения антибиотиков.

О снижении иммунной защиты свидетельствовали отклонения в микробиоте кишечника: уровень общего количества кишечной палочки был снижен (не превышая 1 млн), также низким было содержание лактобацилл (менее 5 lg/КОЕ/г) и умеренно сниженным количество бифидобактерий (9–8 lg/КОЕ/г).

Общее содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) было компенсированным, приближаясь к референсным значениям, однако без соответствия по процентному долевному участию основных кислот и изоферментов, то есть, имелись нарушения в регуляции метаболических сдвигов, что приводило к изменению расчетных показателей — структурный индекс

Таблица 3. Результаты лабораторного обследования на цитомегаловирусную инфекцию больных STEC-ГУС
Table 3. Results of laboratory examination for cytomegalovirus infection in STEC-HUS patients

Титры ЦМВ-IgG/ CMV-IgG titers	Число больных/ Number of patients / (абс./abs.)	Число больных/ Number of patients (%)
Титры ЦМВ-IgG ниже диагностических/ CMV-IgG titers are lower than diagnostic (1:80—1:800)	11	25,6
Титры ЦМВ-IgG диагностические/ CMV-IgG diagnostic titers (1:800—1:1600)	11	25,6
Титры ЦМВ-IgG выше диагностических (1:2500)/ CMV-IgG titers are higher than diagnostic	10	23,2
С приростом ЦМВ-IgG в 2 и > раз/ With an increase in CMV-IgG 2 and > times	11	25,6
Всего/Total	43	100

(СИ) и индекс изокислот (ИИ), имевших достоверные отклонения от референсных значений.

Отмеченные нарушения у школьников с маркерами ЦМВИ подчеркивают необходимость их включения в группу высокого риска по вероятности реактивации ЦМВИ, с их учетом в качестве возможного источника распространения инфекции в коллективе.

Таким образом, выполненный комплекс клинико-лабораторных исследований подтвердил трудности установления диагноза ЦМВИ и показал необходимость применения нескольких лабораторных тестов при уточнении диагноза и решении вопроса назначения специфической противовирусной терапии. Установлена также, что частота встречаемости хронического поражения ЛОР-органов взаимосвязана с нарушениями в микробиоте ротоглотки, появлением условнопатогенных микробов, что требует многостороннего обсуждения необходимости проведения анти-

бактериальной терапии, учета клинических проявлений. У большинства ЧБД имелись нарушения не только ротоглотки, но и в микробиоте кишечника, характеризовавшиеся уменьшением содержания постоянных обитателей обоих локусов и угнетением выполняемых ею основных функций — иммунорегуляторной и трофической. Проведенные исследования подтвердили необходимость систематического оздоровления ЧБД с включением терапевтических мероприятий, направленных на лечение сопутствующей патологии, хронических заболеваний ЛОР-органов, коррекцию нарушений в микробиоте.

У 43 (82,6%) больных STEC-ГУС были выявлены цитомегаловирусные антитела — ЦМВ IgG. У 11 из них ЦМВ-IgG обнаружены в недиагностических титрах, у 32 больных титры антител превышали диагностические (табл. 3).

В соответствии с полученными результатами обследования больные были распределены на 4 группы.

В первую группу включили 11 детей, у которых содержание ЦМВ-IgG не превышало диагностического уровня — 1:80 — 1:800.

Вторую группу составили 11 детей с диагностическими титрами ЦМВ-IgG — 1:800—1:1600.

В третью группу вошли 10 детей с высокими первоначальными значениями ЦМВ-IgG: 1:2500 и выше.

Четвертую группу составили 11 детей, у которых отмечалось нарастание ЦМВ-IgG в два и более раз.

При анализе ведущих клинико-лабораторных показателей ГУС: гемолитической анемии, длительности анурического периода и азотемии, тромбоцитопении, были выявлены определенные различия в зависимости от уровня ЦМВ-IgG (табл. 4).

Период нормализации азотемии длительнее протекал у детей с высоким первоначальным содержанием АТ и их приростом, отмечена зависимость длительности азотемии от продолжительности анурического

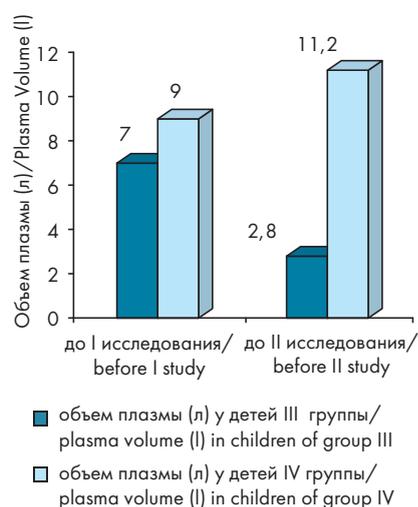
**Рисунок 1.** Объем инфузионной плазмы
Figure 1. Infusion plasma volume

Таблица 4. Показатели длительности анурии и азотемии у детей с STEC-ГУС с ЦМВ-IgG
Table 4. Indicators of duration of anuria and azotemia in children with STEC-HUS with CMV-IgG

Группы детей в зависимости от титра ЦМВ- IgG/ Groups of children depending on the titer of CMV-IgG	Клинико-лабораторные показатели/Clinical and laboratory indicators	
	Длительность анурии Duration of anuria, сутки / days $M \pm m$	Длительность азотемии* Duration of azotemia, сутки / days $M \pm m$
I группа ЦМВ- IgG/I group CMV-IgG, 1:80-1:800	8,5 ± 1,5	24,5 ± 2,8
II группа ЦМВ- IgG/II group CMV-IgG, 1:800—1:1600	9,5 ± 1,8	24,0 ± 2,0
III группа ЦМВ- IgG/ III group CMV-IgG 1:2500 и/and >	8,9 ± 1,2	25,4 ± 2,2
IV группа нарастание ЦМВ- IgG в 2 и > раза/IVgroup increase in CMV-IgG by 2 and> times	9,7 ± 1,5	32,6 ± 2,8

* — Коэффициент корреляции по шкале Чеддока $r = 0,368$, зависимость длительности азотемии от длительности анурии статистически значима

* — Correlation coefficient according to the Chaddock scale $r = 0,368$, the dependence of the duration of azotemia on the duration of anuria is statistically significant

периода. Вместе с тем не установлена корреляция между содержанием ЦМВ-IgG и периодом анурии.

Не было существенных различий в показателях выраженности анемии у детей всех групп, не установлена связь между длительностью анемии и уровнем ЦМВ- IgG. Максимальный период анемии наблюдался у двух больных III и IV групп.

Анализ проводимой патогенетической терапии показал, что объем трансфузионной эритроцитной массы был наибольшим у детей IV группы, а у детей III группы проведено максимальное число трансфузий (31) с большим объемом. У детей I и II групп количество трансфузий составило 16 и 17 соответственно. Эти данные могут служить косвенным доказательством тяжести течения гемолитической анемии у детей как с высокими первоначальными титрами ЦМВ-IgG, так и с их нарастанием.

При анализе выраженности тромбоцитопении не было выявлено, что у детей III группы с высоким уровнем ЦМВ-IgG, содержание тромбоцитов было наименьшим ($78,0 \pm 3,6$), чем у больных остальных трех групп. В то же время периоды тромбоцитопении в острой стадии STEC-ГУС наблюдались с одинаковой частотой у детей всех групп.

В связи с различными точками зрения на обнаружение ЦМВ-IgG и их величины у больных раннего возраста, а также возможности получения определенного количества антител с вводимой плазмой, было проведено выборочное исследование 5 образцов применяемой обычно плазмы. ЦМВ- IgG обнаружили во всех образцах в различных титрах — от 1:650 до 1:20 000. В связи с этим был проведен анализ объемов инфузионной плазмы у детей III и IV групп для

выяснения возможной зависимости уровня ЦМВ-IgG от количества плазмы. У детей IV группы объем плазмы был большим, чем у детей III группы в обоих случаях — до первого (при поступлении) и второго (в динамике заболевания) исследования (рис. 1). Наряду с этим в IV группе мы наблюдали больных с нарастанием ЦМВ-IgG, которым не проводилась инфузия плазмы. По-видимому, нельзя утверждать, что прирост ЦМВ-IgG зависит от количества применяемой плазмы.

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что у детей с приростом ЦМВ-IgG STEC-ГУС протекал более тяжело, в связи с чем потребовался больший объем плазмы для лечения. О тяжелом течении STEC-ГУС у больных этой группы можно судить и по тому, что 3 детей из 11 погибли.

Анализ клинических особенностей и лабораторных показателей STEC-ГУС выявил, что у детей с наличием ЦМВ-IgG отмечалась тенденция к увеличению длительности анурии ($9,1 \pm 1,9$), анемии ($26,2 \pm 1,2$) и азотемии ($26,6 \pm 2,8$) по сравнению с детьми с отсутствием антител к ЦМВ.

Содержание тромбоцитов только у двоих из 9 больных с отсутствием ЦМВ-IgG составило менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Периодов тромбоцитопении не было отмечено ни у одного из них.

Таким образом, данные анамнеза, клиники и лабораторного обследования детей с выявленными ЦМВ-IgG позволяют предположить, что инфицирование цитомегаловирусом имело место до развития STEC-ГУС у этих больных. С другой стороны, различия в клиническом течении синдрома, связанные с особенностями гемолитической анемии, тромбоцитопе-

нии, азотемии у детей с высокими и низкими титрами ЦМВ-IgG и/или их отсутствием не позволяет исключить текущую инфекцию, определяющую своеобразие STEC-ГУС.

Заключение

Комплексные клиничко-лабораторные исследования на маркеры ЦМВИ, выполненные у 146 детей, неоднородных по возрасту, преморбидному статусу и состоянию здоровья в момент наблюдения, выявили значительную частоту их встречаемости, требовавшую для оценки разяснительного дополнительного клиничко-лабораторного анализа.

У пациентов 3—7 мес. респираторного отделения, контингента часто болеющих детей, у большинства (61,2%) маркеры не определялись, но даже в случаях обнаружения антител к ЦМВ их титр не был диагностическим. Более трудно обсуждение диагноза цитомегаловирусной инфекции возникает в единичных случаях, когда имеются клинические проявления, не исключают ЦМВ-инфекцию. В этих случаях необходимо проведение комплекса дополнительных лабораторных тестов, позволяющих выявить наличие возбудителей ЦМВ в крови или ротоглоточном мазке, количественное определение классов IgM и IgG антител.

У школьников 8—15 лет, в период отсутствия клинических проявлений ОРЗ, антитела к ЦМВ выявляли у большинства (80%), однако обычно не в диагностических титрах (анамнестические). Для подтверждения особенностей течения ЦМВ дополнительно требуется определение ранних и поздних антигенов (если таковые обнаружили) и дифференцированное определение антител IgM и IgG к предраннему белку IEA цитомегаловируса, что позволяет судить об остроте процесса и отсутствии необходимости проведения специфической терапии, лечения сопутствующей хронической ЛОР-патологии и выполнения комплекса оздоровительных мероприятий.

Наиболее часто выявляются маркеры ЦМВ-инфекции у пациентов (до трех лет) с гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС) — 82,6% с наличием антител, превышающих диагностические титры (74,2%). В этих случаях проведение специфической терапии обсуждается с учётом тяжести состояния больного и динамики лабораторных показателей.

Литература/References:

- Холоднова Н.В., Мазанкова Л.Н., Вольтер А.А., Турина И.Е. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции: диагностика, лечение и профилактика. *Детские инфекции*. 2019; 18(4):56—63. [Kholodnova N.V., Mazankova L.N., Volter A.A., Turina I.E. Modern view on the problem of congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment and prevention. *Detskie Infekcii=Children's Infections*. 2019; 18(4): 56—63. (In Russ.)]
- Шамшева О.В., Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Молочкова О.В., Новосад Е.В., Симонова Е.В., Лебедева Т.М., Гусева Н.А. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова. *Детские инфекции*. 2017; 16(2): 5—12. [Shamsheva O.V., Kharlamova F.S., Egorova N.Yu., Molochkova O.V., Novosad E.V., Simonova E.V., Lebedeva T.M., Guseva N.A. The results of long-term study of herpesvirus infection at the department of infectious diseases in children of Russian National Research Medical University. *Detskie Infekcii=Children's Infections*. 2017; 16(2): 5—12. (In Russ.)]
- Алакаева И.Б., Непокучицкая Н.В., Самсыгина Г.А., Гематологические изменения у детей первого года жизни с перинатальными оппортунистическими инфекциями. *Педиатрия*. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010; 89(6):157—8. [Alakaeva I.B., Nepokul'chitskaya N.V., Samsygina G.A. Hematological changes in children of the first year of life with perinatal opportunistic infections. *Pediatrya=Pediatrics*. 2010; 89 (6): 157—8. (In Russ.)]
- Иванова Р.А., Васильев В.В., Вихнина С.М., Бобшоко М.Ю., Г.М. Ушакова. Проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Журнал Инфектологии*. 2016; 8(2):26—31. [Ivanova R.A., Vasil'ev V.V., Vixnina S.M., Boboshko M.Yu., G.M. Ushakova. The problem of congenital cytomegalovirus infection. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology*. 2016; 8(2):26—31. (In Russ.)]
- Lee AC. Isolated thrombocytopenia in childhood: what if it is not immune thrombocytopenia?. *Singapore Med J*. 2018, 59(7):390—3. doi:10.11622/smedj.2018089
- Jin MJ, Kim Y, Choi EM, et al. Clinical characteristics and treatment courses for cytomegalovirus-associated thrombocytopenia in immunocompetent children after neonatal period. *Blood Res*. 2018, 53(2): 110—116. doi:10.5045/br.2018.53.2.110
- Marsico C, Aban I, Kuo H, et al. Blood Viral Load in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis*. 2019, 219(9): 1398—1406. doi:10.1093/infdis/jiy695
- Lee AC. Isolated thrombocytopenia in childhood: what if it is not immune thrombocytopenia?. *Singapore Med J*. 2018, 59(7): 390—393. doi:10.11622/smedj.2018089
- Байко С.В., Сукало А.В. Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей. *Нефрология и диализ*. 2016; 18(4): 404—415. [Baiko S.V., Sukalo A.V. Risk factors for an unfavorable outcome of hemolytic uremic syndrome in children. *Nefrologiya i Dializ=Nephrology and Dialysis*. 2016; 18(4):404—415. (In Russ.)]
- Байко С.В. Ключевые предикторы неблагоприятного исхода постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей. *Педиатрия*. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98(50):8—13. [Baiko S.V. Key predictors of an unfavorable outcome of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatrya=Pediatrics*. 2019; 98 (50): 8—13 (In Russ.)]

Статья поступила 14.02.2021

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.