

Роль герпесвирусов и пневмоцист в этиологии инфекционных заболеваний у детей с иммуносупрессией различной природы

П.А. Савинков¹, Т.Н. Рыбалкина¹, Н.В. Каражас¹, М.Н. Корниенко¹, М.Ю. Калугина¹, Е.В. Русакова¹, И.А. Солдатова², Д.С. Пчелкина³, Т.В. Крупенио, И.Е. Цирульникова³, О.В. Силина³

¹ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Изучение роли герпесвирусов и пневмоцист в этиологии инфекционных заболеваний у детей с иммуносупрессией различной природы для проведения адекватной этиотропной терапии и профилактики этих инфекций.

Материал и методы. Обследовано 30 детей с иммуносупрессией, обусловленной врожденной ВИЧ-инфекцией, и 30 детей, получающих медикаментозную иммуносупрессивную терапию после пересадки печени.

Результаты. Определена высокая распространенность маркеров *герпесвирусных инфекций* (ГВИ) и пневмоцистоза у детей с иммуносупрессией различной этиологии. Острая пневмоцистная инфекция выявлена в 36,7% случаев среди детей, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, в то время как у ВИЧ-инфицированных детей острый пневмоцистоз выявлен лишь в 10% случаев. Реактивация персистирующей инфекции также чаще наблюдалась у детей, получающих иммуносупрессивную терапию после пересадки печени. В то же время достоверные различия получены только в отношении ВЭБИ (у детей после пересадки печени — в 26,7%, у детей с ВИЧ — в 6,7% случаев) и ВГЧИ-6 — в 16,7 и 0% соответственно.

Маркеры перенесенной пневмоцистной инфекции были выявлены в группе детей, получающих медикаментозную иммуносупрессивную терапию, в 16,7% случаев, в то время как у детей с ВИЧ-инфекцией маркеры перенесенного ранее пневмоцистоза не диагностировали.

Выводы. Проведенное исследование показало высокую распространенность маркеров ГВИ и пневмоцистоза у детей с иммуносупрессией различной этиологии с преобладанием числа инфицированных этими возбудителями среди детей, длительно получающих иммуносупрессивную терапию. Выявлено большое количество случаев активной (как острой, так и реактивации) и недавно перенесенной инфекции (реконвалесценции), обусловленной герпесвирусами и пневмоцистой у детей с медикаментозной иммуносупрессией, что диктует необходимость назначения этиотропных препаратов — противовирусных и бисептола (ко-тримоксазола) в первые часы после проведенной трансплантации печени.

Ключевые слова: иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция, трансплантация, оппортунистические инфекции, герпесвирусные инфекции, пневмоцистоз.

Контактный адрес:
Татьяна Николаевна Рыбалкина
Эл. почта: rybalkinatn@mail.ru

Pneumocystis and Herpesviruses in Immunocompromised Children

P.A. Savinkov¹, T.N. Rybalkina¹, N.V. Karazhas¹, M.N. Kornienko¹,
M.Y. Kalugina¹, E.V. Rusakova¹, I.A. Soldatova², D.S. Pchelkina³,
T.V. Krupenio³, I.E. Tsurulnikova³, O.V. Silina³

¹Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

²Infectious Clinical Hospital № 2, Moscow, Russia

³Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs named after V.I. Shumakov, Moscow, Russia

Objectives. Study of the role of herpes viruses and pathogen in the etiology of infectious diseases in children with immunosuppression of different nature to provide an adequate etiologic therapy and prophylaxis of these infections.

Materials and Methods. We examined 30 children with immunosuppression due to congenital HIV infection and 30 children receiving immunosuppressive drug therapy after liver transplantation.

Results. Identified a high prevalence of markers of GWI and pneumocystosis in children with immunosuppression of various etiologies. Acute Pneumocystis infection was detected in 36.7% of cases, among children receiving long-term immunosuppressive therapy, while in HIV-infected children with acute pneumocystosis detected only in 10% of cases. Reactivation of persistent infection was more frequently detected in children receiving immunosuppressive therapy after liver transplantation. At the same time, statistically significant differences are obtained only in respect of WABI (in children after liver

transplantation — 26,7%, in children with HIV — 6,7%) and HHV-6 — 16,7% and 0%, respectively. Markers moved Pneumocystis infection were identified in the group of children receiving immunosuppressive drug therapy, 16,7%, while in children with HIV infection markers migrated pneumocystosis not diagnosed.

Conclusion. the study showed a high prevalence of markers of GWI and pneumocystosis in children with immunosuppression of different etiology with a prevalence rate of infection by these pathogens among children receiving long-term immunosuppressive therapy. Identified a large number of active cases (both acute and reactivation) and recent infection (convalescence) caused by the herpes viruses and Pneumocystis in children with pharmacologic immunosuppression, which necessitates the appointment of etiologic drugs: antiviral and Biseptol, in the first hours after transplantation of the liver.

Key words: immunosuppression, HIV, transplantation, opportunistic infection, herpes virus infection, pneumocystosis.

Введение

В последние годы наблюдается значительное увеличение количества лиц с иммунодефицитными состояниями, причины которых чрезвычайно разнообразны, что позволяет говорить о развитии «популяционных иммунодефицитов». Проблеме иммунодефицитов и тем инфекционным осложнениям, которые сопровождают эти состояния, уделяется значительное внимание, и термин «*оппортунистические инфекции*» (ОИ) перестал быть сугубо специальным для инфекционистов и эпидемиологов. Сейчас с этой проблемой сталкиваются многие врачи, в том числе и педиатры. Эти заболевания вызываются условно-патогенными микроорганизмами разных типов (вирусами, бактериями, простейшими, грибами) и проявляются манифестным инфекционным процессом только при отсутствии полноценного иммунного ответа. Некоторые возбудители ОИ характеризуются длительной, а иногда и пожизненной персистенцией в организме человека. В ряде случаев такие возбудители способны

вызывать реактивацию инфекции, при этом у здорового человека этот процесс может проходить в бессимптомной или стертой форме — под маской ОРЗ, а также в виде носительства.

Наиболее уязвимым контингентом в отношении ОИ являются лица с иммунодефицитными состояниями различного генеза, в том числе обусловленными ВИЧ-инфекцией, и при СПИДе.

С 2004 г. отмечается увеличение заболеваемости ВИЧ-инфекцией во всех субъектах Российской Федерации, среди них 73% — лица в возрасте от 15 до 29 лет. Нельзя не отметить, что также возрастает и число ВИЧ-положительных детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Во всем мире среди детей, живущих с ВИЧ/СПИД, 90% инфицированы внутриутробно или при прохождении по родовым путям. В России так же, как и в остальном мире, преобладающим путем передачи вируса у детей является вертикальный, однако в последние годы заметно увеличилось число подростков, инфицированных парентеральным путем при употреблении наркотиков [1–4].

По данным ФНМЦПБ СПИД Роспотребнадзора и ИКБ № 2 г. Москвы за 2014 год, среди СПИД-ассоциированных заболеваний, выявленных у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, показано преобладание туберкулеза (73,3%). Манифестная *цитомегаловирусная инфекция* (ЦМВИ) зарегистрирована в 14%, при этом активация персистирующей инфекции отмечалась в 7% случаев. Висцеральный кандидоз и токсоплазмоз диагностированы в 9,1 и 10,1% случаев соответственно, пневмоцистная пневмония — в 6,1% случаев. В настоящее время данные официальной статистики по заболеваемости детей с ВИЧ-инфекцией этими ОИ отсутствуют, что и определяет актуальность данного исследования.

Помимо иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ-инфекцией, большое количество пациентов, в том числе и детей, страдает иммунодефицитом вследствие терапии их основного заболевания, например при применении иммуносупрессантов после трансплантации органов и тканей [5].

Ежегодно в трансплантации органов нуждаются около 3 тыс. россиян, 10% которых — дети до 18 лет, почти 300 из них необходима операция трансплантации почки [6]. В Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России с 2008 года под руководством С.В. Готье проводится родственная трансплантация печени детям, в том числе самого раннего возраста и с предельно малой массой тела. Ежегодно в Центре выполняется около 100 таких операций.

Ведение больных с трансплантатом является серьезной клинической задачей, поскольку сопряжено с рядом проблем, одна из которых — осложнения, вызванные инфекционными заболеваниями. Частота инфекционных осложнений с летальным исходом в течение первых 12 месяцев после пересадки колеблется, по данным разных авторов, от 2,6 до 51,7% [7,8].

Однако данные, представленные в отечественной и зарубежной научной литературе по этиологической структуре инфекционной заболеваемости детей со вторичными иммунодефицитами различного генеза, малочисленны и носят фрагментарный характер [9], что также обуславливает актуальность данного исследования. Остановив свое внимание на диагностике ОИ, вызванных такими возбудителями как: герпесвирусы — *вирус простого герпеса* (ВПГ) I и II типа, *вирус Эпштейна-Барр* (ВЭБ), *цитомегаловирус* (ЦМВ) и *вирус герпеса человека 6 типа* (ВГЧ-6), а также пневмоцисты, которые являются ведущими СПИД-маркерными инфекциями у взрослых, мы ставили задачу оценить роль этих возбудителей в этиологии вто-

ричных заболеваний детей с иммуносупрессией. Следует отметить, что в отношении *герпесвирусных инфекций* (ГВИ) и пневмоцистоза в арсенале врачей имеются доступные методы лабораторной диагностики. В то же время эпидемиологические особенности этих инфекций у детей с иммунодефицитными состояниями еще недостаточно изучены. Часто, независимо от этиологии и патогенеза вторичного иммунодефицита, можно наблюдать инфекционные осложнения со схожей клинической картиной, что делает необходимым своевременное обследование этих больных с применением широкого комплекса лабораторных методов на маркеры оппортунистических инфекций. Такое исследование будет способствовать выявлению не только активных, но и латентных форм инфекции, а также даст возможность учесть все случаи смешанного инфицирования, что необходимо как для назначения адекватной этиотропной терапии, так и для обоснования тактики профилактических мероприятий.

Цель работы — изучение роли герпесвирусов и пневмоцист в этиологии инфекционных заболеваний у детей с иммуносупрессией различной природы для проведения адекватной этиотропной терапии и профилактики этих инфекций.

Материал и методы

Основным материалом для исследований стали образцы сывороток и клеток крови, полученные от детей с иммуносупрессией. Были сформированы две группы. Первую составили дети в возрасте от 1 месяца до 15 лет, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, находящиеся на стационарном лечении в Детском боксированном отделении ИКБ № 2 ($n=30$). Лечение проводилось в условиях мельцеровской системы боксового отделения, уход за больными оказывал медицинский персонал или один родитель (опекун). В исследование вошли дети с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция (стадии III, IVA, IVB, IVV), выставленным на основании обнаружения антител класса IgG методом твердофазного *иммуноферментного анализа* (ИФА-иммуноблот) и ДНК ВИЧ — методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), а также дети в возрасте до 1,5 лет с диагнозом «неокончателный тест на ВИЧ» (положительный результат в ИФА-иммуноблот, отрицательный — в ПЦР). Все дети с подтвержденной ВИЧ-инфекцией постоянно получали *антиретровирусную терапию* (АРВТ). АРВТ назначалась по клиническим, иммунологическим и вирусологическим показаниям [10]. Кроме АРВТ при снижении показателей иммунного статуса, тромбоцитопении, клинических про-

Таблица 1. Характеристика детей второй группы

Дети после трансплантации печени (n=30)		Абс. число (%)
Состояние ребенка	Крайне тяжелое	9 (30,0)
	Тяжелое	6 (20,0)
	Средней тяжести	13 (43,3)
	Удовлетворительное	2 (6,7)
Вторичные осложнения	Анемия	2 (6,7)
	Желудочно-кишечное кровотечение	2 (6,7)
	Легочное кровотечение	1 (3,3)
	Лихорадка	3 (10,0)
	Пневмония	21 (70,0)
	Итого с осложнениями	29 (96,7)
Время, про- шедшее после операции	От 1 суток до 1 месяца	6 (20,0)
	От 1 месяца до 6 месяцев	4 (13,3)
	От 6 месяцев до 1 года	5 (16,7)
	От 1 года до 3 лет	7 (23,3)
	От 3 до 6 лет	6 (20,0)
	От 6 до 9 лет	2 (6,7)

явлениях инфекционных заболеваний, а также для предупреждения их развития назначали иммунозаместительную терапию (Октагам, Пентаглобин), для неспецифической профилактики пневмоцисто́за дети с ВИЧ-инфекцией получали Бисептол (ко-тримоксазол).

Вторая группа была сформирована из детей в возрасте от 3 месяцев до 14 лет, находящихся на лечении в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России (n=30). В исследование вошли дети, длительно получавшие медикаментозную иммуносупрессивную терапию после пересадки левого латерального сектора печени от близкородственного донора (отца или матери), выполненной по поводу билиарного цирроза печени с клинической картиной инфекционного осложнения и подозрением на оппортунистическую инфекцию. В отличие от детей первой группы (пациентов с ВИЧ-инфекцией), по показаниям получавших иммунозаместительную терапию, дети второй группы длительное время получали иммуносупрессивную терапию после трансплантации печени, а неспецифическая профилактика ОИ у этих детей проводилась только в отношении ЦМВИ. При обследовании дети этой группы имели различное по степени тяжести состо-

яние. У 9 детей состояние было крайне тяжелым (30,0%), у 6 — тяжелым (20,0%), у 13 — средней тяжести (43,3%) и только у 2 детей (6,7%) оно было охарактеризовано как удовлетворительное (табл. 1). 96,7% детей имели вторичные осложнения: инфекционной (80%) или соматической природы (16,7%). Инфекционные осложнения в 70% случаев были обусловлены пневмониями. Из 21 случая пневмонии в 20 (96,7%) случаях диагностирована атипичная внебольничная пневмония и только в одном случае (3,3%) она была внутрибольничной. В то же время у 10% обследованных детей отмечена лихорадка неясного генеза. Соматическая патология была обусловлена анемией, желудочно-кишечным или легочным кровотечениями в 6,7, 6,7 и 3,3% соответственно. Все вторичные осложнения развивались на разном сроке после проведенной трансплантации: от нескольких суток до многих лет. У одного ребенка на 5-е сутки после операции диагностирована внебольничная левосторонняя нижнедолевая атипичная пневмония. Наиболее отдаленное время после операции — 8 лет, когда состояние пациента осложнилось целым рядом заболеваний: двусторонней атипичной пневмонией, легочным и желудочно-кишечным кровотечениями. У этого ребенка также был диагностирован хронический вирусный гепатит В. В течение всего этого периода он находился на иммуносупрессивной терапии.

Для установления этиологического диагноза инфекционных осложнений пациентов обеих групп обследовали на маркеры ГВИ и пневмоцисто́за. С этой целью антитела классов IgM и IgG к ЦМВ, ВПГ, ВЭБ, ВГЧ-6 и пневмоцисте в сыворотках крови определяли методом ИФА, клетки крови исследовали на наличие указанных возбудителей и их антигенов методом *непрямой реакции иммунофлюоресценции* (НРИФ). Для выявления ранних антигенов герпесвирусов (ЦМВ и ВГЧ-6) или репродукции вируса (ВПГ и ВЭБ) применяли *быстрый культуральный метод* (БКМ). ДНК ВИЧ определяли методом ПЦР.

Все образцы сывороток крови были исследованы с использованием наборов реагентов производства «Вектор-Бест» (Новосибирск), за исключением маркеров пневмоцисто́за, которые определяли с помощью набора реагентов «ПневмоцистоСтрип» производства ФГБУ «ФНИЦЭМ им Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, филиал Медгамал (Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы, рассчитывающей достоверность различия долей признака в двух группах по критерию Стьюдента (t) [11].

Результаты и обсуждение

Данное исследование проводилось в соответствии с Методическими рекомендациями: «Пневмоцистоз у детей, его диагностика и лечение», 2014 г., «Пневмоцистоз — актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение)», 2010 г. и «Современные аспекты герпесвирусной инфекции», 2012 г. Для правильной оценки результатов обследования детей с иммуносупрессией различной этиологии применяли алгоритм диагностики этих инфекций. Он основывается на комплексной лабораторной диагностике, позволяющей своевременно выявлять и определять активную или латентную инфекцию, судить об инфицированности детей герпесвирусами и пневмоцистами [12–15].

Суммарное выявление различных маркеров: антител класса IgM и IgG (ИФА), возбудителей и их антигенов (НРИФ), а также репродукции вирусов (БКМ) свидетельствует о широте распространения герпесвирусов и пневмоцист среди пациентов обследуемых групп. Необходимо отметить, что возбудители этих инфекций достаточно широко распространены в обеих исследуемых группах (рис. 1). Почти треть детей с ВИЧ-инфекцией имели маркеры ВГЧИ-6 (26,7%), наибольшее количество пациентов (76,7%) имели маркеры ЦМВИ, а также по 70,0 и 63,3% — маркеры ВПГИ и ВЭБИ соответственно. Инфицированность пневмоцистой в этой группе составила 36,7%. Все эти показатели у детей, длительно получающих иммуносупрессивную терапию после пересадки печени, были несколько выше. Они отличались в 1,2 раза в отношении ЦМВИ, достигая максимального значения в 90%, также в 1,2 раза в отношении ВПГИ (86,7%)

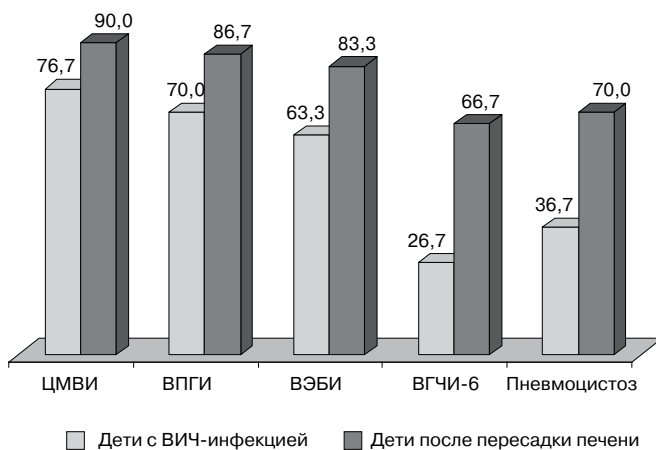


Рис. 1. Количество инфицированных герпесвирусами и пневмоцистой детей с иммуносупрессией, %

и в 1,3 раза — ВЭБИ (83,3%). Инфицированность детей с медикаментозной иммуносупрессией ВГЧ-6 (66,7%) превысила инфицированность этим вирусом детей с ВИЧ-инфекцией в 2,5 раза. Показатели по пневмоцистозу отличались в 1,9 раза у детей второй группы по сравнению с первой, достигая 70%.

Согласно применяемому алгоритму диагностики ГВИ и пневмоцистоза можно четко разграничить активные и латентные инфекции (табл. 2).

Так, в исследуемых группах активную инфекцию, выявление которой требовало немедленного назначения этиотропной терапии, наиболее часто определяли среди детей после пересадки печени, чем среди детей с ВИЧ-инфекцией. Маркеры активной ЦМВИ выявляли более чем в 5 раз чаще во второй группе, чем в первой, они составляли 16,7 и 3,3% соответственно, активной ВЭБИ — в 2 раза чаще (46,7 и 23,3%), активной ВГЧИ-6 — в 3,5 раза чаще (23,3 и 6,7%). Максимальные и статистически достоверные различия ($t=2,4$) были установлены в отношении пневмоцистоза, когда активная инфекция почти в 4 раза чаще диагностировалась у детей с иммуносупрессией и составляла 36,7% против 10,0% у детей с ВИЧ-инфекцией.

Следует отметить, что к активной инфекции, прежде всего, отнесено острое заболевание, на которое указывает наличие антител класса IgM, изолированных или сочетанных с антителами класса IgG. Для этой стадии заболевания также характерно сочетание антител класса IgM с антигенами, выявленными методом НРИФ, и/или с ДНК возбудителя — методом ПЦР, а также сочетание антител классов IgM и IgG с возбудителем в НРИФ или ДНК в ПЦР. Анализ результатов исследования показал, что маркеры острой инфекции наиболее часто определяли у детей после пересадки печени в отношении ЦМВИ (13,3%) и особенно пневмоцистоза (36,7%), в то время как у детей с ВИЧ-инфекцией эти показатели составляли 3,3 и 10,0% соответственно. Острые ВПГ, ВЭБ и ВГЧ-6 инфекции с одинаковой частотой встречались в обеих исследуемых группах (статистически достоверных различий не выявлено).

Как правило, первичное инфицирование возбудителями ОИ происходит уже в раннем детском возрасте и у большинства детей заболевание протекает бессимптомно. Затем, вследствие эмоционального стресса, переохлаждения, на фоне других заболеваний могут повторяться эпизоды ОИ, проявляющиеся уже клиническими симптомами. При этом инфекция, вызванная вирусом гриппа, парагриппа и аденовирусом, может быть ко-фактором активации оппортуни-

Таблица 2. Выявляемость герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза у детей с ВИЧ-инфекцией и иммуносупрессией после пересадки печени на разных стадиях заболевания

Стадия заболевания		Оппортунистические инфекции	Группа обследованных, абс. число (%)		t
			дети с ВИЧ-инфекцией (n=30)	дети после пересадки печени (n=30)	
Активная инфекция	острая инфекция	ЦМВИ	1 (3,3)	4 (13,3)	1,4
		ВПГИ	2 (6,7)	2 (6,7)	0
		ВЭБИ	5 (16,7)	6 (20,0)	0,3
		ВГЧИ-6	2 (6,7)	2 (6,7)	0
		Пневмоцистоз	3 (10,0)	11 (36,7)	2,4
	реактивация	ЦМВИ	0 (0,0)	1 (3,3)	0,9
		ВПГИ	5 (16,7)	5 (16,7)	0
		ВЭБИ	2 (6,7)	8 (26,7)	2,1
		ВГЧИ-6	0 (0,0)	5 (16,7)	2,3
		Пневмоцистоз	0 (0,0)	0 (0,0)	0
	итого	ЦМВИ	1 (3,3)	5 (16,7)	1,7
		ВПГИ	7 (23,3)	7 (23,3)	0
		ВЭБИ	7 (23,3)	14 (46,7)	1,9
		ВГЧИ-6	2 (6,7)	7 (23,3)	1,8
		Пневмоцистоз	3 (10,0)	11 (36,7)	2,4
Реконвалесценция	ЦМВИ	1 (3,3)	4 (13,3)	1,4	
	ВПГИ	7 (23,3)	13 (43,3)	1,6	
	ВЭБИ	0 (0,0)	2 (6,7)	1,3	
	ВГЧИ-6	1 (3,3)	2 (6,7)	0,6	
	Пневмоцистоз	0 (0,0)	5 (16,7)	2,3	
Латентная инфекция	ЦМВИ	21 (70,0)	18 (60,0)	0,8	
	ВПГИ	7 (23,3)	6 (20,0)	0,3	
	ВЭБИ	12 (40,0)	9 (30,0)	0,8	
	ВГЧИ-6	5 (16,7)	11 (36,7)	1,8	
	Пневмоцистоз	8 (26,7)	5 (16,7)	0,9	

стической инфекции [16]. Ослабление иммунитета также вызывает активизацию значительных количеств возбудителей ОИ, соотношение латентных и активных смещается в сторону последних, нарастают клинические проявления инфекций. В этот момент этиотропное лечение оказывается максимально эффективным. Поэтому помимо острой стадии к активной инфекции относят и реактивацию латентно протекающей инфекции. Знание этих особенностей ОИ помогает выбрать правильную и эффективную лечебную и противоэпидемическую тактику [17, 18].

В начале реактивации чаще всего определяют ДНК или антигены возбудителя в клетках крови. В её разгар в сыворотке крови выявляют антитела класса IgG в диагностической сероконверсии (это 4-кратное нарастание диагностического титра) в сочетании с обнаружением в клетках крови ДНК или антигенов возбудителя. Реактивацию ВПГИ с одинаковой частотой выявляли у детей обеих

групп – в 16,7% случаев. В группе с медикаментозной иммуносупрессией почти в 4 раза чаще определяли реактивацию ВЭБИ (26,7%) по сравнению с первой группой (6,7%). Следует отметить, что реактивации ЦМВИ и ВГЧИ-6 у детей с ВИЧ-инфекцией совсем не было, в то время как у детей, находящихся на иммуносупрессивной терапии, она имела место, при этом чаще диагностировали реактивацию ВГЧИ-6 – в 16,7% случаев, а ЦМВИ значительно реже – в 3,3% случаев. Маркеры реактивации пневмоцистоза отсутствовали у детей обеих групп, что позволяет нам сделать вывод о том, что активная пневмоцистная инфекция обусловлена первичным инфицированием и протекала исключительно как острое заболевание.

У детей с ВИЧ-инфекцией завершение острого периода заболевания или стадии реактивации реконвалесценцию устанавливали на основании обнаружения только антител класса IgG в титре выше диагностического в 4 и более раз. Эта стадия

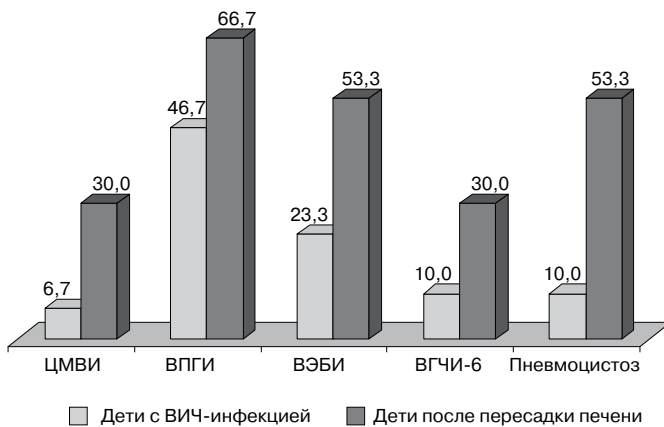


Рис. 2. Случаи активной и недавно перенесенной инфекции, обусловленные герпесвирусами и пневмоцистой у детей с иммуносупрессией, %

заболевания была диагностирована в отношении ЦМВИ, ВПГИ и ВГЧИ-6. Количество реконвалесцентов ЦМВИ и ВГЧИ-6 составляло по 3,3% соответственно, а реконвалесцентов ВПГИ было в 7 раз больше и достигало 23,3%. В этой группе детей реконвалесцентов ВЭБИ и пневмоцистоза не выявлено. В то же время среди детей, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, стадию реконвалесценции диагностировали значительно чаще. Наибольшее количество реконвалесцентов — 43,3% приходится на ВПГИ, 16,7% — на пневмоцистоз, 13,3% — на ЦМВИ и по 6,7% — на ВЭБИ и ВГЧИ-6.

Таким образом, количество случаев активной (острой инфекции, реактивации) и недавно перенесенной инфекции (реконвалесценции) при всех изучаемых возбудителях превалировало среди детей после пересадки печени по сравнению с детьми, больными ВИЧ-инфекцией (рис. 2). Максимальные отличия — превышение более чем в 5 раз случаев активной и недавно перенесенной инфекции у детей, получающих иммуносупрессивную терапию, были выявлены при анализе данных по пневмоцистозу (53,3 и 10,0%), в 4,5 раза — по ЦМВИ (30,0 и 6,7%). В 3 раза были превышены показатели по ВГЧИ-6 (30,0 и 10,0%), в 2,3 раза — по ВЭБИ (53,3 и 23,3%) и всего лишь в 1,4 раза — по ВПГИ (66,7 и 46,7%). Это следует объяснять тем, что дети, перенесшие трансплантацию печени, постоянно находятся в состоянии угнетения иммунитета из-за проводимой иммуносупрессивной терапии. В то же время все усилия врачей, курирующих детей с ВИЧ-инфекцией (АРВТ, иммунозаместительная терапия, профилактика пневмоцистоза бисептолом), направлены на стабилизацию иммунной системы пациентов и предупреждение разви-

тия инфекционных осложнений. Учитывая, что детям после трансплантации печени противопоказана иммунозаместительная терапия, поэтому для борьбы с герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом в профилактических целях должны назначаться этиотропные препараты: противовирусные и бисептол (ко-тримоксазол) с первых часов после операции. В дальнейшем после проведения лабораторных исследований на маркеры ОИ курсовой прием этих препаратов может повторяться в лечебных или профилактических дозах.

В то же время без внимания клиницистов остаются дети с латентными формами инфекции. На латентное течение заболевания, как уже перенесенную ранее инфекцию, указывает выявление антител класса IgG в диагностическом титре, но не превышающем диагностическую сероконверсию. При носительстве в слюне и моче выявляют сам возбудитель, его антигены или ДНК инфекционного агента. Выявление антител в титрах ниже диагностических свидетельствует об инфицировании без клинического развития заболевания, лишь о встрече с возбудителем в прошлом. Вместе с тем, результаты по выявлению латентных форм инфекции также очень важны и заслуживают внимания со стороны педиатров, так как, с одной стороны, дети — носители, т.е. источники инфекции для окружающих, а с другой стороны — латентная инфекция при неблагоприятных условиях в любой момент может перейти в активную форму [19].

Это положение полностью нашло подтверждение в наших исследованиях, выявивших большое количество случаев латентных инфекций в обеих группах. Различия в показателях между детьми первой и второй группы были статистически не достоверны (см. табл. 2). У детей с ВИЧ-инфекцией наиболее часто определяли латентную стадию ЦМВИ (70,0%), второе место (40,0%) приходится на латентно протекающую ВЭБИ, третье место (26,7%) занимает пневмоцистоз. По 23,3 и 16,7% случаев приходится на латентные инфекции, обусловленные ВПГ и ВГЧ-6 соответственно. У детей после трансплантации печени наибольшее количество случаев латентной инфекции также приходится на ЦМВИ — 60,0%, в отличие от детей с ВИЧ-инфекцией второе место по выявляемости занимает ВГЧИ-6 — 36,7%. Латентные ВЭБ и ВПГ инфекции обнаружены у 30,0 и 20,0% обследованных соответственно. Реже всего в этой группе детей диагностировали латентно протекающий пневмоцистоз — 16,7%. Регулярный лабораторный контроль латентных инфекций, своевременное проведение неспецифической медикаментозной профилактики

будет удерживать эти инфекции в латентном состоянии и предупреждать их реактивацию. Санация носителей также будет способствовать ограничению распространения этих инфекций как в семье, так и в стационаре.

Выводы

1. Определена высокая распространенность маркеров ГВИ и пневмоцистоза у детей с иммуносупрессией различной этиологии с преобладанием числа инфицированных возбудителями этих инфекций среди детей, длительно получающих иммуносупрессивную терапию.

2. Выявлено большое количество случаев активной (как острой, так и реактивации) и недавно перенесенной инфекции (реконвалесценции), обусловленной герпесвирусами и пневмоцистой у детей с медикаментозной иммуносупрессией, что

диктует необходимость назначения этиотропных препаратов — противовирусных и бисептола (ко-тримоксазола) в первые часы после проведенной трансплантации печени.

3. Показано значение комплексной лабораторной диагностики для выявления активных и латентных форм инфекции с целью проведения адекватных лечебных и профилактических мероприятий.

4. Внедрение лабораторного мониторинга за детьми с ВИЧ-инфекцией и длительно получающих иммуносупрессивную терапию с латентными герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом обеспечит своевременную профилактику реактивации этих инфекций. Санация носителей из числа этих детей также будет способствовать ограничению распространения ГВИ и пневмоцистоза как в семье, так и в стационаре.

Литература

1. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции. М.: Спецкнига, 2001.
2. Ермак Т.Н., Перегудова А.Б., Груздев Б.М. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных: чудес не бывает. Тер Арх 2006; 11: 80-2.
3. Ермак Т.Н., Самитова Э.Р., Токмалаев А.К., Кравченко А.В. Современное течение пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. Тер Арх 2011; 11: 19-24.
4. Рахманова А. Г., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А. ВИЧ-инфекция у детей / СПб: Спецкнига, 2003.
5. Dharnidharka V.R. Kidney transplantation in children. N Engl J Med 2014; 371(6):549-58.
6. Ваганов Н.Н., Валов А.Л. Опыт и проблемы трансплантации почки детям в Российской детской клинической больнице. Детская больница 2013; (1):22-6.
7. Saudan P., Berney T., Leski M., Morel P., Bolle J.F., Martin P.Y. Renal transplantation in the elderly: a long-term, single-centre experience. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:824-8.
8. Tanabe M., Kawachi S., Obara H., et al. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. Eur J Clin Invest 2010; 40:943-9.
9. Рыбалкина Т.Н., Савинков П.А., Каражас Н.В. и др. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в этиологии пневмоний у детей после пересадки печени. Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. М.- 2015. - С. 168.
10. Idele P., Gillespie A., Porth T., Suzuki C., Mahy M., Kasedde S., Luo S. Epidemiology of HIV and AIDS among adolescents: current status, inequities, and data gaps. J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 66 (Suppl 2): S144-53.
11. Кремер Н.Ш. Теория вероятностей и математическая статистика. Проверка гипотез о равенстве долей признака в двух и более совокупностях. - 2004. - 2-е издание. - 360 с.
12. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Пневмоцистоз у детей, его диагностика и лечение. Методические рекомендации. - М.: Правительство Москвы, Департамент здравоохранения: Спецкнига, 2014 г.
13. Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Юдицкий М.В. Пневмоцистоз - актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение). Методические рекомендации. - М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. - 31 с.
14. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Методические рекомендации. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения 2012, 23:1-127.
15. Mulla S.A., Patel M.G., Vaghela G.A., et al. Study of opportunistic infection in HIV seropositive patients. Indian J Community Med 2007; 32:208-9.
16. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Калугина М.Ю. и др. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в этиологии обструктивного бронхита и длительного субфебрилитета у детей. ЖМЭИ 2012; (4):121-5.
17. Копанев Ю.А. Оппортунистические инфекции у детей. Практика педиатра.- 2011, С. 10-15.
18. Тимченко В.Н., Архипова Ю.А., Джангавадзе Н.Д. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия 2012; (4):80-7.
19. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Калугина М.Ю. и др. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций при длительных субфебрилитетах и обструктивных бронхитах у детей при микст-инфекциях. Детские инфекции 2013; 12(3):40-3.