

УДК 606.523

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФИЦИРОВАНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКИМИ ВИРУСАМИ СРЕДИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Волянский А. Ю., Конорева Е. С.

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии
им. И.И. Мечникова

Национальной Академии Медицинских Наук
Украины»

Анализ клинических и анамнестических данных выявил, что у наблюдаемых детей отмечен высокий показатель рецидивирующих заболеваний дыхательных путей. Так, в наблюдаемой группе детей средняя частота заболевания ОРЗ составила $7,42 \pm 0,92$ эпизодов в год. Средняя длительность эпизода заболевания составила $9,12 \pm 2,75$ дня. Осложненное течение происходило в 32% случаев, средняя длительность осложненного эпизода выросла до $12,37 \pm 3,91$ дней.

Ключевые слова: герпетические вирусы, антитела, сероконверсия, часто болеющие дети

Часто болеющие дети (ЧБД) – группа диспансерного учета, критерием включения в которую является частота эпизодов простудных заболеваний свыше 4-6 в год в зависимости от возраста [1, 9]. В детской популяции среди всех заболеваний отмечается абсолютное преобладание (свыше 90%) острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Максимальная заболеваемость ОРЗ среди детей отмечается в возрасте от 1 года до 3 лет, затем постепенно снижается. Среди школьников младших классов заболеваемость составляет 2–5 случаев в год, среди подростков — не превышает 2–4 заболеваний на протяжении года. Мнения ученых и практикующих педиатров в отношении правомочности отнесения частых случаев заболеваемости детей к патологическим состояниям иммунной системы различны, а зачастую и диаметрально противоположны [1,2].

После исчезновения материнских антител во втором полугодии грудного возраста (до 1-го года) иммунная система ребенка начинает нарабатывать уже собственный пул клеток, примированный разнообразными микробными антигенами, который будет поддерживать долговременные защитные механизмы в течение жизни. Естественно, этот процесс контакта с инфекционными агентами, проходящий в течение нескольких лет, не может быть буквально «безболезненным». Индивидуальные особенности ребенка, эпидемиологическая ситуация, образ жизни и другие

факторы будут определять частоту респираторных заболеваний, и она может варьировать в широких пределах даже у здоровых детей. Распространенность ЧБД в детской популяции составляет от 5 до 50% среди различных групп детей [2, 6]. Так, среди детей раннего возраста, посещающих детские сады, группа ЧБД может составлять от 40% до 50%, в то время как среди школьников частые ОРЗ отмечаются менее чем у 15% детей и подростков [2].

Вирусы семейства Herpesviridae занимают особое место в детской инфекционной патологии. Многообразие путей передачи и практически абсолютная инфицированность взрослого населения способствует широкому распространению герпетических инфекций в детской популяции. Заражение зачастую происходит уже во внутриутробном периоде, возможно инфицирование в процессе родов, в ходе грудного вскармливания, в результате объятий, поцелуев, переноса слюны на игрушках, посуде, предметах обихода. В связи с ускользанием вируса от иммунологического надзора благодаря целому ряду механизмов, в первую очередь – возможности латентного пребывания в геноме хозяина, человек обречен на пожизненное носительство. Разнообразие клинических проявлений и высокая частота стертых форм ведут к массовой гиподиагностике и недооценке масштаба инфицированности населения уже в детском возрасте [4,5,8,9,10].

Учитывая иммунотропность герпетических вирусов можно предположить, что снижение качества иммунного ответа на фоне острого течения герпетических инфекций или их реактивации – одна из основных причин повышения частоты заболеваний у детей.

Цель исследования: установить распространенность инфицирования герпетическими вирусами среди часто болеющих детей.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов клинического и лабораторного обследования 170 часто болеющих детей, обратившихся в медицинский центр «Ваш ребенок», г. Харьков. Критерием отбора детей для исследования были частота эпизодов простудных заболеваний в соответствии с классификацией А.А.Баранова и В.Ю.Альбицкого [1]: в возрасте до года свыше 4 случаев в год, от года до трех лет – свыше 6, от четырех до шести лет – свыше 5, старше 5 лет – 4 и более. Учитывались эпизоды ОРЗ длительностью 7 и более дней при неосложненном течении и более 10 дней при присоединении осложнений. Дети были разделены на три возрастные группы в соответствии с представлением о критических периодах развития иммунной системы ребенка [3,6]: 8 месяцев - 3 года, 3 года - 6

лет, 6-11 лет. В план обследования входило определение иммуноглобулинов классов М и G к раннему антигену (ЕА), капсидному антигену (VCA) и ядерному антигену (ЕВNA) вируса Эпштейн-Барр (HHV4, ВЭБ), антигенам вируса простого герпеса (Human Herpesvirus-1, HHV-1, HHV-2, ВПГ), вируса ветряной оспы - опоясывающего лишая (HHV3, ВЗВ), цитомегаловируса (HHV5, ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (HHV6, ГВЧ6) методами иммуноферментного анализа (ИФА) или иммунохроматографии (ИХГ) в сыворотке крови (мультистриповый фотометр для ИФА Stat Fax 303 Plus, тест-системы Elisa, DRG Instruments GmbH Germany). Полученные данные были статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Statgraphics. Для выявления значимых отклонений показателей, которые подлежали сравнению использовали t-критерий Стьюдента. Отклонение считали достоверным при значении

$p < 0,05$. Исследование проводилось в 2013-2014 годах в рамках выполнения фундаментальной темы «Иммунологические аспекты вирусной персистенции» №АМН 106/2012.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических и анамнестических данных выявил, что у наблюдаемых детей отмечен высокий показатель рецидивирующих заболеваний дыхательных путей. Так, в наблюдаемой группе детей средняя частота заболевания ОРЗ составила $7,42 \pm 0,92$ эпизодов в год. Средняя длительность эпизода заболевания составила $9,12 \pm 2,75$ дня. Осложненное течение происходило в 32% случаев, средняя длительность осложненного эпизода выросла до $12,37 \pm 3,91$ дней. Все данные по количеству ОРЗ в год и их длительности представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Количество эпизодов ОРЗ за год и их длительность

Возрастная группа	8 мес-3 года (n=26)	3-6 лет (n=88)	6-12 лет (n=56)	0-11 лет (n=170)
Количество неосложненных эпизодов (δ)	$7,10 \pm 1,38$	$8,13 \pm 1,14$	$4,55 \pm 0,62$	$7,42 \pm 0,92$
Длительность эпизода, дни (δ)	$8,14 \pm 3,53$	$8,76 \pm 3,24$	$9,77 \pm 2,54$	$9,12 \pm 2,75$
Количество эпизодов с осложнениями (δ)	$1,32 \pm 0,35$	$3,44 \pm 0,49$	$2,10 \pm 0,38$	$2,34 \pm 0,44$
Длительность эпизода, дни (δ)	$12,78 \pm 4,12$	$12,19 \pm 4,38$	$12,64 \pm 3,14$	$12,37 \pm 3,91$

Возраст 8 месяцев - 3 года является третьим критическим периодом развития иммунной системы, который характеризуется почти полным исчезновением материнских антител (кроме секреторных в грудном молоке) и незрелостью всех звеньев иммунитета ребенка. В этот период впервые проявляются многие первичные иммунодефициты, аутоиммунные и иммунокомплексные болезни (гломерулонефрит, васкулиты и др.). Максимально проявляется склонность к повторным рецидивирующим заболеваниям органов дыхания. Среди обследованных детей этой возрастной группы только немногим (более 15%) не имели антител ни к одному из 5 вирусов герпетического семейства, а подавляющее большинство (более 73%) уже инфицировано 2-мя или 3-мя герпесвирусами. Полная картина представлена в таблице 2. Говоря об инфицированности отдельными вирусами, следует отметить, что чаще всего (около 54%) дети этого возраста имели антитела (АТ) к ВПГ и ЦМВ (Табл.3). Учитывая давно доказанную возможность трансплацентарной передачи, и вхождение этих вирусов в TORCH-группу (токсоплазмоз, краснуха,

цитомегаловирус, герпес) эти данные были ожидаемы. Но высокий уровень наличия антител к ВЭБ (более 38%) и ВГЧ6 (более 42%) можно попытаться объяснить двумя путями (показатели достоверны при сравнении с группами детей другого возраста - $p < 0,05$). Первый вариант – вертикальная передача от матери антенатально и интранатально - и в таком случае можно предположить патологическое влияние этих вирусов на формирование плода. Второй – заражение детей в постнатальном периоде в связи с нахождением вирусов в биологических секретах (слюне, молоке) как при активных стадиях герпетических инфекций, так и при бессимптомном вирусоносительстве. Отдать преимущество какому-либо из этих вариантов, можно только осуществив массовое обследование детей грудного возраста с изучением наличия, как антител разных классов, так и вирусных антигенов.

Вторая группа включала в себя детей возраста от 3 до 6 лет. В соответствии с современными представлениями - это четвертый критический период формирования иммунной

системы ребенка, когда средняя концентрация IgG и IgM в крови уже соответствует уровню взрослых, на полисахаридные антигены формируется адекватный иммунный ответ, однако уровень сывороточного IgA понижен, а абсолютное и относительное количество лимфоцитов и их субпопуляций значительно превышает уровни взрослых. У обследованных нами детей этой возрастной группы уровень неинфицированной вирусом герпеса прослойки уменьшается до 4,5% (см. табл. 2). Появляется значительное количество ЧБД, имеющих антитела к 4-м и 5-и исследуемым вирусам (около 24%). ВПГ и ЦМВ занимают по-прежнему ведущие позиции в инфицированности этой группы (61,36% и 60,23% соответственно), но уже более половины детей имеют антитела к ВЭБ (51,14%). Максимальный прирост наблюдается среди носителей ВЗВ (от нуля до 35,23%) - показатели достоверны при сравнении с группами детей другого возраста ($p < 0,05$). Это объясняется тем, что большая часть детей этого возраста организованы или посещают развивающие

занятия, и вирус ветряной оспы благодаря высокой контагиозности вызывает вспышки заболевания в коллективах.

Иммунная система детей 6-11 лет по большинству параметров приближается к показателям взрослых. Снижается удельный вес ЧБД. В нашем исследовании среди детей этой возрастной группы практически не остается неиммунных к герпетическим инфекциям (1,79%), антитела к одному или двум вирусам имеет 30,36% обследованных, более 2 третей детей (67,86%) встречались с тремя и более герпесвирусами (см. табл. 1) – показатели достоверны при сравнении с группами детей другого возраста ($p < 0,05$). По-прежнему остается самым высоким удельный вес детей, инфицированных ВПГ (64,29%), но отличия между уровнями сероконверсии к отдельным вирусам становятся минимальными (табл. 2, 3). При этом антитела к любому из вирусов мы находили более чем у половины обследованных.

Таблица 2 - Количество типов вирусов семейства Herpesviridae, к которым имеются АТ у ЧБД

Возраст	8 мес-3 года (n=26)	3-6 лет (n=88)	6-11 (n=56)			
			Абс.	%	Абс.	%
0	4	15,38	4	4,55	1	1,79
1	3	11,54	13	14,77	2	3,57
2	11	42,31	28	31,82	15	26,79
3	8	30,77	22	25,0	22	39,29
4	0		19	21,59	13	23,21
5	0		2	2,27	3	5,36

Учитывая то, что мы не имели технической возможности проводить обследование на наличие антител к 7-му и 8-му типам герпеса, а инфицированность 2-м типом не изучали в силу

преимущественно полового пути заражения, можно предположить, что инфицированность часто болеющих детей к 11-летнему возрасту становится абсолютной.

Таблица 3 - Типы вирусов семейства Herpesviridae, к которым имеются АТ у ЧБД

Возраст	8 мес-3 года (n=26)	3-6 лет (n=88)	6-11 (n=56)			
			Абс.	%	Абс.	%
ВПГ	14	53,85	54	61,36	36	64,29
ВЗВ	0	0	31	35,23	33	58,93
ВЭБ	10	38,46	45	51,14	33	58,93
ЦМВ	14	53,85	53	60,23	35	62,5
ВГЧ6	11	42,31	38	43,18	29	51,79

Выводы

1. К 3-летнему возрасту около 85% часто болеющих детей инфицированы хотя бы одним вирусом семейства Herpesviridae. К 6-летнему возрасту их

количество вырастает к 95%, к 11 годам – к 98% (показатели достоверны при сравнении с группами детей другого возраста - $p < 0,05$).

2. Зараженность 3-мя и более вирусами герпеса среди детей до 3 лет превышает 30%, среди обследованных

3-6 лет достигает 48%, в возрастной группе 6-11 лет превышает 67%.

3. Чаще всего дети всех возрастных групп инфицированы ВПГ и ЦМВ.

4. С возрастом темпы инфицирования ВЗВ, ВЭБ, ВГЧ превышают аналогичные показатели для ВПГ и ЦМВ, и к 11 годам частота обнаружения антител к любому из 5 исследуемых типов герпесвирусов у часто болеющих детей превышает 50% (показатели достоверны при сравнении с группами детей другого возраста - $p < 0,05$).

REFERENSES

1. Baranov, A. A. Frequently ill children [Text] / A. A. Baranov, V.U. Albitsky // M: Medicine - 1986 – P. 111-115.
2. Samsyhina, G.A. Frequently ill children: diagnostic, pathogenesis and therapy problems [Text] / G.A. Samsyhina, G. S. Koval // Physician - 2009. - №1 – P. 277.
3. Scheplyagina, L.A. Age features of children immunity [Text] / L. A. Scheplyagina, I. V. Kruglova // - 2009. - №31 - P. 564.
4. Kramarev, S.A. Herpesvirus children infection [Text] / S.A. Kramarev // Medicus Amicus. – 2003. - №4. – P. 8-9.
5. Kazmirchuk, V.E. / Clinic, diagnostic and therapy of human herpesvirus infection [Text] // V.E. Kazmirchuk, D.V. Maltcev . - Kiev: Phenix 2009. – P.35-59
6. Stephany, D.V. Clinical immunology of childhood [Text] / D. V. Stephany, U.E. Veltishev. - M.: Medicine, 1977. - 276 p.
7. Ryabchuk, F. N. Clinical and laboratory characteristics persistent forms of herpes virus infection in children [Text] / F. N. Ryabchuk, Z. I. Pirogov // Physician - 2011. - № 8 – P. 62-65.
8. Khaletskaya, O.V. Comprehensive assessment of the health of children infected with herpes viruses in the first six months of life [Text] / O.V. Khaletskaya, A.Y. Shutkova, A.S. Fedjaeva // Medical almanac. - 2010. - № 2. - P. 84-88.
9. Babachenko, I.V. Age features and optimization of diagnosis of chronic herpesvirus infections in frequently ill children [Text] / Babachenko I.F. [et al.] // Childhood infection.. - 2010 - V. 9, № 3. - P. 7-10.
10. Bokovoy, A. G. Herpesvirus infection in children - actual problem of modern clinical practice [Text] / A. G. Bokovoy // Childhood infection. - 2010 - V. 9, № 2. - P. 3-7.

UDC 606.523

THE PREVALENCE OF INFECTION WITH HERPES VIRUSES AMONG FREQUENTLY ILL CHILDREN

Volyansky AY, Konoreva E.S.

Frequently ill children (FIC) - a group of dispensary an inclusion criterion which is the frequency of episodes of

colds are over 4-6 throughout the year depending on age. In children population among all diseases marked the absolute predominance (90%) of acute respiratory infections (ARI). The maximum incidence of acute respiratory infections among children there is between the ages of 1 to 3 years, and then gradually decreases. Among primary school children the incidence is 2-5 cases a year, among teens - no more than 2-4 diseases throughout the year. Opinions of scholars and practitioners pediatricians as to the legality of frequent classification of cases of children to pathologic conditions of the immune system are different and often diametrically opposed.

Objective: To determine the prevalence of infection with herpes viruses of frequently ill children.

Materials and methods. The analysis consists the results of clinical and laboratory examination of 170 frequently ill children. The criterion for selection of children for the study is the frequency of episodes of colds according to the classification of A.A. Baranov V.Yu. Albitskiy. Analysis of clinical and anamnesis data revealed that in the observed group of children there is a high rate of recurrent respiratory diseases. Thus, in the observed group of children the average incidence of ARI was $7,42 \pm 0,92$ episodes a year. The average duration of an episode of disease was $9,12 \pm 2,75$ days. The complicated course occurred in 32% of cases, the average duration of a complicated episode grew to $12,37 \pm 3,91$ days.

This study led to the following **conclusions:**

1. To 3 years of age, about 85% frequently ill children are infected with at least one virus of the family Herpesviridae. By 6 years of age the number grows to 95%, to 11 years - to 98%.
2. Infectiousness 3 or more herpes viruses among children up to 3 years is more than 30%, among children 3-6 years is 48%, in the age group 6-11 years more than 67%.
3. Most often children of all age groups infected with herpes simplex virus (HSV) and cytomegalovirus (CMV).
4. With age the rate of infection with varicella-zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus 6 (HHV6) higher than those for the HSV and CMV, and to 11 years in the frequency of detection of antibodies to any of the 5 studied types of herpes viruses among frequently ill children exceeds 50%.

Key words: herpetic viruses, antibodies, seroconversion, frequently ill children