

Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекции

В.Б. Котлова, С.П. Кокорева, А.В. Макарова

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко; Областная детская клиническая больница №2, Воронеж

Clinical and laboratory features and risk factors of perinatal Epstein–Barr virus infection

V.B. Kotlova, S.P. Kokoreva, A.V. Makarova

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy; Regional Children's Clinical Hospital Two, Voronezh

Обследованы 224 пары «мать–новорожденный ребенок», из которых у 39 детей диагностирована перинатальная Эпштейна–Барр вирусная инфекция. В дальнейшем под наблюдением находились две группы детей (39 детей с перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией и 98 неинфицированных), наблюдение за которыми осуществлялось в течение первого года жизни. Показано, что Эпштейна–Барр вирусная инфекция у женщин фертильного возраста и перинатальная инфекция данной этиологии имеют широкое распространение. Риск перинатального заражения высок при наличии активных форм инфекции у женщин, имеющих осложненное течение беременности, особенно в возрасте старше 30 лет, страдающих хроническим тонзиллитом, проживающих в городе и имеющих вредные привычки (курение). Признаками перинатальной инфекции у новорожденных служат неспецифические проявления TORCH-синдрома. ОРВИ на первом году жизни детей с перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией имеют в большинстве случаев осложненное течение.

Ключевые слова: новорожденные, беременные женщины, перинатальная Эпштейна–Барр вирусная инфекция.

Two hundred and twenty-four mother-neonate pairs were examined; of them 39 infants were diagnosed as having perinatal Epstein–Barr virus infection. Later on, two groups of infants (39 and 98 with and without this infection, respectively) were followed up during the first year of life. Epstein–Barr virus infection was shown to be widespread among fertile-age women and perinatal infection of this etiology. The risk of the perinatal infection is high in the active forms of Epstein–Barr virus infection in women who have complicated pregnancy, in those who are aged over 30 years in particular, in those who suffer from chronic tonsillitis, who are urban dwellers and have bad habits (smoking). The signs of neonatal perinatal infections are nonspecific manifestations of TORCH syndrome. Acute respiratory viral infections show a complicated course in most cases of infants with perinatal Epstein–Barr virus infection during the first year of life.

Key words: neonatal infants, pregnant women, perinatal Epstein–Barr virus infection.

Проблема перинатальных инфекций — одна из ведущих в акушерстве, неонатологии и инфектологии. По данным ряда исследований, инфекционные заболевания выявляют у 50–60% госпитализированных доношенных, у 70% недоношенных и у 37,5% умерших новорожденных [1]. В возникновении эмбрио- и фетопатий наиболее изучен вирус краснухи [2], доказана роль энтеровирусов в развитии внутриутробных инфекций [3], тератогенной активностью обладают вирусы респираторной группы [4]. Одно из первых мест среди внутриутробных инфекций принадлежит герпесвирусным инфекциям, которые имеют латентно-хроническое течение [5] и явля-

ются одной из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности [6].

Если влияние вируса простого герпеса 1, 2-го типов, цитомегаловируса на течение беременности, инфицирование плода общепризнано, то значение и место вируса Эпштейна–Барр, не входящего в TORCH¹-комплекс, в формировании акушерской патологии и внутриутробном инфицировании ребенка до сих пор неоднозначно и требует дальнейшего изучения. Известно, что первичное инфицирование вирусом Эпштейна–Барр происходит, как правило, в детском возрасте и протекает чаще бессимптомно или под маской ОРВИ [7]. Уже к 2 годам более половины детей оказываются инфицированными [8]. По результатам наших исследований, инфицированность вирусом детей дошкольного возраста из детских организованных коллективов Воронежа состав-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:57–61

Адрес для корреспонденции: Котлова Вероника Борисовна — ассистент каф. детских инфекционных болезней Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

Кокорева Светлана Петровна — д.м.н., доц., зав. указанной каф. того же учреждения

Макарова Алла Вячеславовна — к.м.н., доц. указанной каф. того же учреждения

394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

¹ Первые буквы названий наиболее часто встречающихся внутриутробных инфекций: Т (Toxoplasmosis), О (Other diseases), R (Rubella), С (Cytomegalovirus), Н (Herpes simplex virus).

ляет 79,3% [9]. Среди женщин фертильного возраста, по данным Н. Jenson (США), 2,6% являются серонегативными. Однако при скрининговом исследовании пуповинной крови и слюны 990 новорожденных от инфицированных матерей врожденная Эпштейна–Барр вирусная инфекция вирусологически была подтверждена только у 4 младенцев; трое из них были здоровы, а у одного впоследствии отмечались проблемы поведения и памяти. В исследованиях [10, 11] результаты вирусологического обследования детей с перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией были отрицательными.

По данным И.С. Маркова (2002), бессимптомная реактивация хронической инфекции отмечается у 55% серопозитивных женщин в разные сроки беременности. В 28% случаях наступает прерывание беременности, а в 22% — внутриутробное инфицирование новорожденных. Среди новорожденных с различной патологией конгенитальное инфицирование вирусом Эпштейна–Барр составляет 15,5% и занимает первое место среди основных TORCH-инфекций [12]. В структуре внутриутробных инфекций при обследовании новорожденных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на Эпштейна–Барр вирусную инфекцию приходится 9%. При исследовании секционного материала умерших новорожденных данная инфекция занимает первое место, составляя 42,8% при использовании ПЦР и 27% — при использовании реакции непрямой иммунофлюоресценции [13].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено скрининговое обследование 224 пар «мать–новорожденный ребенок», из которых у 39 детей диагностирована перинатальная Эпштейна–Барр вирусная инфекция: 90 новорожденных находились в отделениях перинатального центра Воронежской областной клинической больницы №1, 134 — в Областной детской клинической больнице №2 по поводу различной инфекционной патологии. Детям и их матерям проводилось общеклиническое обследование, серологическое исследование крови методом иммуноферментного анализа с выявлением маркеров Эпштейна–Барр вирусной инфекции с использованием тест-систем ООО «НПО «Диагностические системы» (Нижний Новгород), исследование крови и слюны методом ПЦР с целью определения ДНК Эпштейна–Барр вируса с аналитической чувствительностью 400 копий/мл.

Аналогичные тест-системы были использованы для лабораторной диагностики инфекционного мононуклеоза у 177 детей в Областной детской клинической больнице №2. По данным иммунофер-

ментного анализа, у 58,2% детей диагностирован инфекционный мононуклеоз Эпштейна–Барр вирусной этиологии, у 30,5% — инфекционный мононуклеоз смешанной герпесвирусной этиологии, у 5,6% — инфекционный мононуклеоз цитомегаловирусный, у 1,1% — инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом герпеса человека 6-го типа, у 4,5% детей результаты анализов были отрицательными. Среди больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии репликация возбудителя в крови подтверждена у 73 (70,9%).

Критериями исключения из исследования были внутриутробные инфекции другой этиологии. На момент обследования у матерей новорожденных (возраст 17–41 год) клинических проявлений инфекционных заболеваний не отмечалось. Были выделены две группы детей: 39 детей с перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией и 98 неинфицированных новорожденных, которые находились под наблюдением в периоде новорожденности, диспансерное наблюдение за ними осуществлялось в течение года с клинико-лабораторным контролем в возрасте 6 мес, один год. Факторы риска перинатального инфицирования оценивались по коэффициенту сопряженности Юла (Q).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Инфицированность вирусом Эпштейна–Барр женщин фертильного возраста составила 88,1%, а в возрастной категории старше 30 лет приближалась к 100%. Практически у каждой третьей серопозитивной женщины отмечался активный инфекционный процесс, что связано, вероятно, с физиологической иммуносупрессией, обусловленной беременностью. Преобладала (у 25,4% рожениц) реактивация хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции, у 5,8% — диагностирована острая первичная инфекция, протекавшая субклинически. У 42% женщин отмечалась хроническая персистирующая Эпштейна–Барр вирусная инфекция и только у 15% — латентная. В периферической крови атипичных мононуклеаров обнаружено не было. Результат ПЦР крови и слюны на ДНК Эпштейна–Барр вируса у всех обследованных также был отрицательным. Достоверной разницы по инфицированности городских (89,6%) и сельских (82%) жителей, а также форм вирусной инфекции в зависимости от места проживания и возраста выявлено не было.

Достоверно чаще у матерей с активной инфекцией, а именно с реактивацией хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции в сравнении с неактивной (хронической персистирующей и латентной) имел место хронический тонзиллит (12,9 и 2,1% соответственно; $p < 0,01$). При этом его обострений в период беременности зарегистрировано не было. Эпизоды ОРВИ во время беременности

отмечались у 11,4% женщин с активной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией, у 8,5% — с хронической персистирующей и у 11,7% — с латентной инфекцией и неинфицированных ($p>0,05$). Повышение температуры до субфебрильных цифр без видимой причины в течение недели имело место у 2 женщин с хронической персистирующей и латентной инфекцией ($p>0,05$). Возможно, реактивация инфекции протекала под маской ОРВИ, но не исключено бессимптомное течение активного инфекционного процесса Эпштейна—Барр вирусной этиологии с учетом отсутствия достоверности по частоте острой респираторной патологии в исследуемых группах. При анализе акушерско-гинекологического анамнеза женщин с различными формами Эпштейна—Барр вирусной инфекции достоверных различий не получено.

Отмечена взаимосвязь активности Эпштейна—Барр вирусной инфекции и осложненного течения беременности. Так, достоверно чаще (98,6 против 88,3%; $p<0,05$) у матерей с активной инфекцией имела место хроническая фетоплацентарная недостаточность. Гестоз на протяжении всей беременности встречался в 3,5 раза чаще у женщин с активной (28,6%; $p<0,01$) и в 3 раза чаще — с хронической персистирующей инфекцией (23,4%; $p<0,05$), в сравнении с неинфицированными и имеющими латентную форму (8,3%). Возможно, реактивация хронической Эпштейна—Барр вирусной инфекции утяжеляла течение беременности, но не исключено, что осложненное течение беременности приводило к активации хронического инфекционного процесса.

Реализация перинатального инфицирования осуществлялась только при наличии у матери активного инфекционного процесса. Риск заражения при первичном инфицировании женщин в последние месяцы гестации достиг 61,5%, при наличии у беременной реактивации хронической инфекции перед родами — 54,4% ($p>0,05$). Диагноз перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекции основывался на обнаружении в крови новорожденных капсидных IgM, что позволяло сразу после рождения диагностировать у них перинатальную инфекцию, так как IgM не проникают через плацентарный барьер и являются результатом иммунного ответа ребенка. Выявление циркуляции у новорожденного только капсидных IgG независимо от их авидности для верификации перинатальной инфекции было недостаточным, так как их принадлежность была неоднозначна (вероятность циркуляции материнских антител), что требовало дальнейшего серологического контроля. В периоде новорожденности на основании обнаружения капсидных IgM перинатальная инфекция была диагностирована только у 38% детей, рожденных от матерей с острой Эпштейна—Барр вирусной инфекцией, и у 54% детей — от матерей с реактивацией хрониче-

ской. В ходе диспансерного наблюдения к 1 году жизни перинатальная инфекция была диагностирована у 61% детей от матерей с острой первичной инфекции и у 54% — от матерей с реактивацией хронической. Сохранение высокоавидных капсидных IgG к этому возрасту подтверждало переход инфекции в латентную форму. Результаты ПЦР крови и слюны в периоде новорожденности, в 6 мес и 1 год жизни были отрицательными (рис. 1).

Наиболее значимым из биологических факторов риска перинатального инфицирования вирусом Эп-

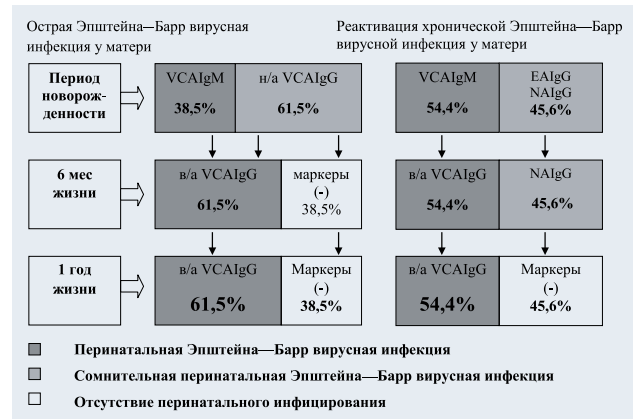


Рис. 1. Маркерный профиль детей, рожденных от матерей с активной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией.

VCAIgM — капсидные антитела класса M; EA IgG — ранние антитела класса E; NA IgG — нуклеарные антитела класса G. в/а — высокоавидные антитела; н/а — низкоавидные антитела.

штейна—Барр было осложненное течение беременности: хроническая фетоплацентарная недостаточность, гестоз первой — второй половины беременности, хроническая внутриутробная гипоксия плода и, возможно, как следствие, обвитие пуповиной в родах. У женщин с активной хронической Эпштейна—Барр вирусной инфекцией фактором риска является возраст старше 30 лет и хронический тонзиллит в анамнезе. Из социальных факторов риска на перинатальное инфицирование оказывает влияние проживание в городе, что, вероятно, связано с экологической ситуацией, и курение матери (рис. 2). Неблагополучный акушерско-гинекологический анамнез, который имел место более чем у половины обследованных женщин, порядковый номер беременности и родов для реализации перинатального инфицирования значения не имеют.

Перинатальная Эпштейна—Барр вирусная инфекция характеризовалась неспецифичностью клинических проявлений, что, вероятно, обусловлено отсутствием репликативной активности вируса (отрицательные результаты ПЦР крови и слюны) на момент рождения (рис. 3). Наиболее значимыми маркерами были задержка внутриутробного развития, осложненное течение раннего неонатального периода с синдромом дыхательных расстройств и конъюгаци-

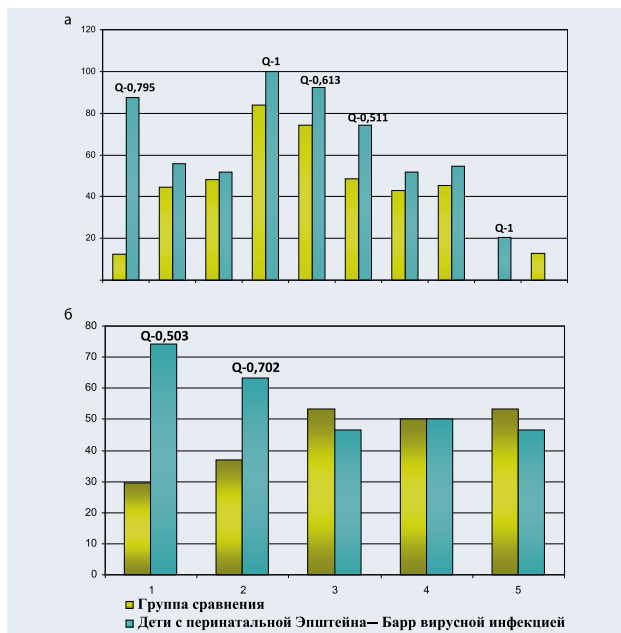


Рис. 2. Биологические (а) и социально-гигиенические (б) факторы риска перинатального инфицирования вирусом Эпштейна—Барр.

Q — коэффициент сопряженности Юла.

а: 1 — хронический тонзиллит; 2 — отягощенный гинекологический анамнез; 3 — отягощенный акушерский анамнез; 4 — хроническая внутриутробная гипоксия плода; 5 — хроническая фетоплацентарная недостаточность; 6 — гестоз первой — второй половины беременности; 7 — пиелонефрит беременных; 8 — патологические роды; 9 — обвитие пуповиной в родах; 10 — наличие ОРВИ во время беременности. б: 1 — курение матери; 2 — проживание в городе; 3 — неблагоприятные бытовые условия; 4 — низкий материальный достаток; 5 — высокий материальный достаток.

онной гипербилирубинемией, вероятно, вследствие срыва адаптационно-компенсаторных механизмов, обусловленного инфекционным процессом. Особенностью перинатального поражения ЦНС являлось развитие синдрома угнетения, отмечавшегося у каждого четвертого инфицированного новорожденного.

Диспансерное наблюдение за детьми с перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией (основная группа) в течение первого года жизни не выявило отклонений в их физическом и нервно-психическом развитии. Так, средняя масса детей основной группы и группы контроля (здоровые дети) в возрасте 1 года составила $11,76 \pm 0,22$ и $11,53 \pm 0,26$ кг соответственно, средний рост — $74,87 \pm 0,98$ и $75,13 \pm 0,58$ см соответственно ($p > 0,05$). Не выявлено различий по преморбидному фону и аллергической настроенности. Частота эпизодов ОРВИ была примерно одинакова: $1,37 \pm 0,32$ и $1,27 \pm 0,3$ ($p > 0,05$). Однако процент бактериальных осложнений ОРВИ со стороны бронхолегочной системы и ЛОР-органов у детей с перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией был достоверно выше: 83,5 и 60% соответственно ($p < 0,05$). Такая ситуация диктовала необходимость применения антибактериальной терапии, которая использовалась

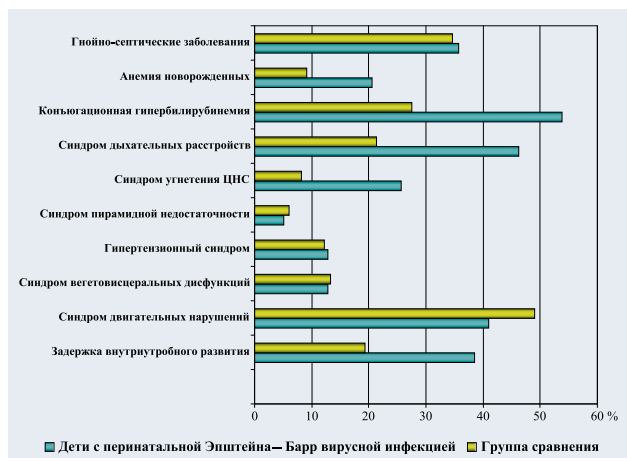


Рис. 3. Особенности течения раннего неонатального периода у детей с перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

в комплексной терапии осложненного течения ОРВИ у неинфицированных пациентов в 1,3 раза реже, чем у детей с перинатальной инфекцией: 70 против 91,7% соответственно ($p < 0,05$). Характер осложненный в сравниваемых группах был примерно одинаков: на первом месте были бронхиты, затем отиты и гнойные тонзиллиты, реже пневмонии. Подчелюстной лимфаденит имел место у одного ребенка с перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, инфицированность вирусом Эпштейна—Барр женщин фертильного возраста приближается к 100%, причем каждая третья беременная имеет субклинически текущий активный инфекционный процесс. Частота встречаемости перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекции достигает 17,4%, что значительно превышает встречаемость врожденной цитомегаловирусной инфекции — 0,5–2,5%. При отсутствии в крови новорожденных капсидных IgM для решения вопроса о перинатальном инфицировании требуется диспансерное наблюдение до 1 года. При отсутствии репликативной активности вируса на момент рождения перинатальная Эпштейна—Барр вирусная инфекция не имеет типичных клинических проявлений, но повышает риск осложненного течения ОРЗ на первом году жизни. Реализация перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекции осуществляется при наличии у матери активного инфекционного процесса и достигает 65,5% с формированием к году жизни латентной формы. Риск перинатального инфицирования выше у женщин, проживающих в городе, имеющих вредные привычки и осложненное течение беременности. Фактором риска у матерей с хронической Эпштейна—Барр вирусной инфекцией является возраст старше 30 лет и хронический тонзиллит в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 160. (Sidorova I.S. Makarov I.O., Matvienko N.A. Prenatal infection: conducting pregnancy, childbirth and postnatal period. M: Medpress inform 2008; 160.)
2. Цинзерлинг В. А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Руководство для врачей. Ст-Петербург: Сотис 2002; 352. (Tsinzerling V.A., Melnikova V.F. Perinatal infections (questions, morphological diagnostics and kliniko-morphological comparisons). The management for doctors. SPb: Sotis 2002; 352.)
3. Лозовская Л.С., Коноплева Т.Н., Шумекая Е.А. и др. Патология матери, плода и ребенка, связанная с вирулентными энтеровирусами, передающимися вертикально. Педиатрия 1998; 4: 11—16. (Lozovsky L.S., Konoplyov T.N., Shumekaya E.A. et al. Pathology of mother, foetus and the child, connected with virulentny enterovirus, being transferred vertically. Pediatrija 1998; 4: 11—16.)
4. Корнюшин М.А., Нисевич Л.П., Талалаев А.Г. и др. Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смертности. Педиатрия 1999; 1: 4—10. (Kornyuushin M. A., Nisevich L.P., Talalayev A.G. et al Value of various virus infections in stillbirth, perinatal and infant mortality. Pediatrija 1999; 1: 4—10.)
5. Сенчук А.Я., Дубоссарская З.М. Перинатальные инфекции. Практическое пособие. М: МИА 2005; 318. (Senchuk A.Y., Dubossarsky Z.M. Perinatal infections. Practical grant. M: MIA 2005; 318.)
6. Kirkham C. Harris S., Grzybowski S. Evidence-based prenatal care: part I. General prenatal care and counseling issues. Am Fam Physician 2005; 71: e 1307—1316.
7. Краснов В.В., Шиленок А.И., Кузенкова Л.А., Кубышева Н.И. Инфекционный мононуклеоз: Клиника, диагностика, современные принципы лечения. Ст-Петербург: Нижний Новгород 2003; 44. (Krasnov V.V., Shilenok A.I., Kuzenkova L.A., Kubysheva N. I. Infectious mononucleosis: Clinic, diagnostics, modern principles of treatment. SPb: Nizhknny Novgorod 2003; 44.)
8. Поляков Б.Е., Лялина В.Н., Воробьева Л.Н. и др. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков. Эпидемиол и инфек бол 1998; 6: 50—54. (Polacov B.E., Lyalina V.N., Vorobyova L.N. et al. Infectious mononucleosis (Filatov's illness) at children and teenagers. Jepidemiol i infek bol 1998; 6: 50—54.)
9. Кокорева С.П., Курпина Н.П., Котлова В.Б. Инфицированность герпесвирусами дошкольников организованных детских коллективов. Современные технологии в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней у детей. Сборник науч. работ к 50-летию инфекционного отделения МОНИКИ. М: 2008; 101—104. (Kokoreva S.P., Kuprina N.P., Kotlova V.B. Herpes virus infection in preschool children of the organized children's collectives. Modern technologies in diagnostics, treatment and prevention of infectious diseases in children. Sbornik nauch. rabot k 50-letiju infekcionnogo otdelenija MONIKI. M: 2008; 101—104.)
10. Horwitz C., McClain K, Henle A W. et al. Fatal illness in a 2-week-old infant: diagnosis by detection of Epstein-Barr virus genomes from a lymph node biopsy. J Pediatr 1983; 103: 752—755.
11. Goldberg G.N. In utero Epstein—Barr virus (infectious mononucleosis) infection. JAMA 1981; 246:1579—1581.
12. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза. Киев: АртЭк 2002; 191. (Markov I.S. Diagnostics and treatment of herpetic infections and toxoplasmosis. Kiev: Artek 2002; 191.)
13. Рогущина Н.Л., Самодова О.В., Титова Л.В. и др. Выявление маркеров краснухи у детей группы риска. Журн инфектол 2010; 2: 4: 15—19. (Rogushina N.L., Samodova O.V., Titova L.V. et al. Identification of markers of a rubella at children of group of risk. Zhurn infektol 2010; 2: 4: 15—19.)

Поступила 28.08.13