

Герпесвирусная инфекция у часто болющих детей с латентно протекающей патологией центральной нервной системы

Т.Г. Подгорная¹, к.мед.н., врач-педиатр,

Н.Б. Кирпичева¹, врач-невролог,

А.Г. Шаповалов¹, врач-кардиолог,

Э.А. Демус¹, к.мед.н., врач-нефролог,

В.С. Бирюков², к.мед.н., доцент кафедры социальной медицины, медицинского права и менеджмента,

¹ Городская детская больница имени академика Б.Я. Резника, г. Одесса,

² Одесский национальный медицинский университет

Герпесвирусная инфекция (ГВИ) входит в число наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека. Связь патологии детского возраста с TORCH-инфекцией в настоящее время не вызывает сомнений. Значительное количество исследований касается патологий нервной системы у детей с частыми острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), этиологическим фактором которых являются TORCH-инфекции. Причем на лидирующие позиции среди 8 представителей герпесвирусов выдвигается вирус герпеса 6-го типа (HHV-6) [1, 2, 5, 6]. Преимущественно воздушно-капельный путь передачи, быстрое размножение, способность «избегать» иммунологического контроля у иммунологически незрелых детей, высокий тканевой тропизм (CD4+, клетки костного мозга) – неполный перечень, характеризующий HHV-6. Особенно интересны публикации последних 4-5 лет, касающиеся нейропедиатрии. Больные с менингоэнцефалитами и рассеянным склерозом, 2/3 пациентов с фебрильно провоцируемой эпилепсией, интеллектуальным и неврологическим дефицитом страдают инфекциями HHV-6А и HHV-6В [3, 8, 9, 11, 12, 17]. Перспективной в этом плане кажется гипотеза ученых Национального института неврологических нарушений в г. Бетесда (США) о возможности проникновения HHV-6 в мозговую ткань. Наиболее частым местом латенции HHV-6 на фоне вирусной инфекции являются слюнные железы и слизистая оболочка носа. Проводником HHV-6 от носовых обонятельных рецепторов до нейроглии в гиппокампе (участвующим в генерации Ca²⁺-сигналов) могут служить глиальные клетки (чувствительные к HHV-6), сопровождающие обонятельные пути. Атакуя

клетки глии, вирусы блокируют передачу нервных импульсов, что приводит к судорожному синдрому [14]. В современной нейропедиатрии выделяют отдельный раздел: **острая энцефалопатия с эпилептическим статусом при участии гипертермии и механизмов воспаления** (acute encephalopathy with temperature and inflammation mediated status epilepticus, АЕТІМSE-синдром) [4, 16], основными представителями которого являются три вида фебрильно провоцируемых пароксизмов:

- резистентная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста, вызванная повышением температуры тела (fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-aged children – FIRES);
- идиопатический синдром гемиконвульсивных припадков и гемиплегии (idiopathic hemiconvulsion-hemiplegic syndrome – IHHS);
- первичный рефрактерный эпилептический статус (new-onset refractory status epilepticus – NORSE) – у лиц молодого возраста на высоте температуры.

Целью работы является выявление роли TORCH-инфекции как связующего этиотропного звена в развитии латентно протекающей неврологической патологии у часто болеющих детей (ЧБД).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наши исследования проводились на базе Городской детской больницы № 1 имени Б.Я. Резника г. Одесса с 2000 по 2015 год специалистами Лечебно-диагностического центра и касались 80 детей в возрасте от 5 до 14 лет (средний возраст 8 лет), страдающих в настоящее время герпесвирусной инфекцией. Анамнестические данные брали из базы данных Центра.

В *первую группу* вошли 50 человек, состоящих на учете у невролога. Их анамнез характеризовался длительно протекавшими ОРВИ (по 14-16 дней до 9-10 раз в год) с субфебрильной и фебрильной лихорадкой, лимфопролиферативным синдромом, судорожным синдромом. У 35 человек наблюдалось по 2-3 эпизода фебрильных судорог, у 14 – эпилепсия с внезапным дебютом эпилептического статуса на фоне гипертермии спустя несколько дней с начала лихорадки, чаще – после инфекции верхних дыхательных путей.

Вторую группу составили 30 неврологически здоровых детей с редкими (до 4 раз в год) ОРВИ, субфебрилитетом неясной этиологии, лимфоаденопатией. Дети с врожденными пороками развития и наследственной патологией исключались.

Проведено комплексное обследование пациентов с осмотром педиатра, невролога, окулиста, нефролога, количественное определение вирусной ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, слюне, ликворе, моче. Посредством иммуноферментного анализа (ИФА) определяли специфические антитела (АТ) классов IgM и IgG к вирусам простого герпеса 1- и 2-го типов (HSV-1/2), цитомегаловирусу (CMV), вирусу Эпштейна – Барр (EBV), HHV-6. У всех детей исследовали иммунограмму в начале обследования и спустя месяц. Детям 1-й группы обязательно проводились исследования функциональными методами – электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ); при необходимости – люмбальная пункция. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакета SPSS 19.0 для среды Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 50 детей 1-й группы у 12 преобладали жалобы на периодически возникающие судорожные пароксизмы (у 4 – чаще 1 раза в три месяца, у 8 – реже 1 раза в три месяца, возникающие как на фоне лихорадки и воспаления, так и не связанные с ними). Встречались и фокальные, и генерализованные тонико-клонические приступы. По данным ЭЭГ, у 3 пациентов регистрировались незначительные общемозговые изменения биоэлектрогенеза, а у 9 – умеренные, с эпиактивностью в виде как очаговых, так и генерализованных разрядов.

У 38 детей 1-й группы изменения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) преобладали в виде:

- синдрома вегетативной дисфункции в сочетании с синдромом хронической усталости (у 29 детей) и более тяжелого, имеющего пароксизмальное течение паттерна с церебраллическими проявлениями (у 12 детей);
- паркинсонического синдрома (у 1 ребенка);
- распространенных или локальных тиков, миоклоний, вокальных или фарингеальных гиперкинезов (у 18 детей);
- липотимических или обморочных состояний (у 7 детей).

ЭЭГ-картина у всех детей характеризовалась общемозговыми изменениями биоэлектрогенеза с преобладанием медленных ритмов в основном в лобно-височной области (у 21 ребенка). Пароксизмальная активность отмечалась у 17 человек в виде очаговых ритмичных групп θ -волн, а также генерализованных разрядов остро-волновых комплексов.

В динамическом наблюдении в течение 5 лет у 7 детей по данным МРТ был визуализирован билатеральный склероз гиппокампа в сочетании с субкортикальной атрофией (у 4 детей), и без нее (у 3 детей). У 4 пациентов выявлены МРТ-признаки фокальной корковой дисплазии, у 14 – расширение субарахноидальных пространств.

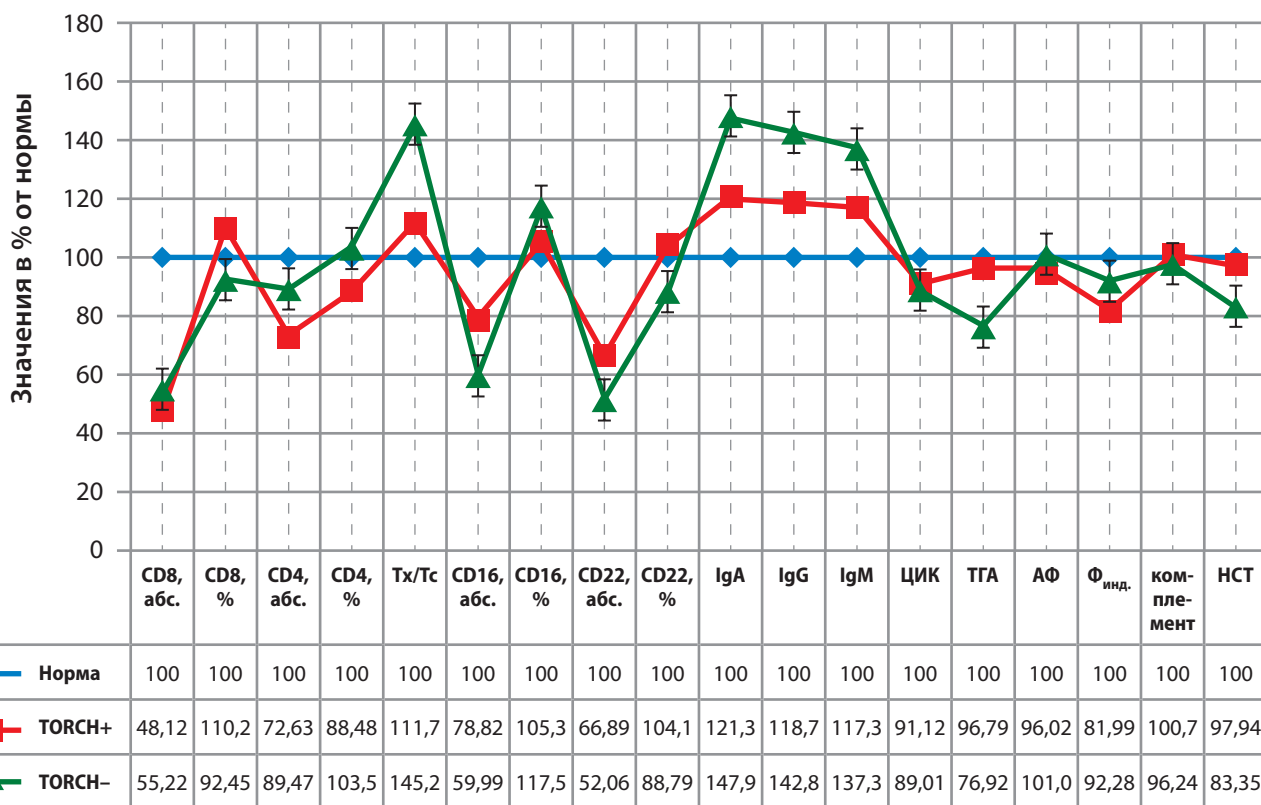
В результате комплексного обследования детей 1-й группы:

- у 12 человек (24%) обнаружили моноинфекцию HHV-6;
- у 20 человек (40%) – ассоциацию HHV-6 + CMV;
- у 5 человек (10%) – ассоциацию HSV-1/2 + HHV-6 + EBV;
- у двух детей (4%) – CMV+EBV;
- у 5 человек (10%) – HSV-1/2 + CMV + HHV-6;
- у 3 детей (6%) – моноинфекцию HSV-1/2;
- у 1 человека (2%) – CMV;
- у 1 ребенка (2%) – EBV.

Как правило, ДНК-копии определялись в крови и слюне – у 41 человека (82%). Значительно реже – в моче (у 5 человек, 10%), очень редко – в спинномозговой жидкости – у 1 человека (2%). Из 50 человек этой группы у 43 детей ПЦР проводилось количественным методом. У 28 детей (54%) 1-й группы (неврологические диагнозы с судорогами) концентрация HHV-6, CMV, HSV-1/2 в слюне (чаще в крови и слюне) превышала 5 копий ДНК/10⁵ кл. Это предполагало проведение этиотропной терапии у детей с неврологической патологией на начальном этапе (валацикловир, ганцикловир, специфический Ig).

Специфические АТ класса IgM к HSV-1/2, CMV, EBV, HHV-6 в завышенных титрах обнаружались у 6 детей (12%). Титры специфических АТ класса IgG к HSV-1/2, CMV, EBV, HHV-6 были повышены у детей первой группы – 49 человек (98%). У 9 детей (18%) диагностические уровни были превышены в 3 раза, у остальных 40 детей (80%) – в 1,5-2 раза. Четырехкратного превышения уровня антител не было обнаружено ни у одного ребенка. Повышенное содержание антител предположительно рассматривалось как отстраненное нарастание защитных титров АТ на фоне медленной репликации, либо как проявление длительного процесса, начавшегося задолго до его выявления.

Указанные данные свидетельствуют о невысоком диагностическом уровне определения специфических антител у ЧБД с неврологической патологией. Напротив, обнаружение антигенов – маркеров активной репликации вирусов, свидетельствует о герпесвирусной патологии как системном имму-



Указаны планки погрешностей со стандартными ошибками.

Рисунок. Показатели иммунограммы (в % от нормы) у детей 1-й группы, имеющих (TORCH+) и не имеющих (TORCH-) положительных результатов лабораторных тестов на TORCH-комплекс

нологическом процессе, в формировании которого чаще встречаются микст-инфекции (сочетание HHV-6 и CMV не является случайным, т.к. они – ближайшие генетические родственники).

Изменения в иммунологическом статусе у детей 1-й группы на 10-13-й день заболевания ГВИ проявлялись недостоверным ($p > 0,05$) снижением содержания Т-хелперов (CD3+CD4+); у 10 человек (20%) содержание Т-супрессоров (CD3+CD8+) недостоверно увеличивалось и, соответственно, уменьшался иммунорегуляторный индекс. У 6 человек (12%) с осложнениями ГВИ в виде стоматита, отита, гайморита отмечалось незначительное увеличение содержания CD19, сопровождающееся снижением уровня IgA, повышением уровня IgM, недостоверным повышением содержания активных фагоцитов. Что касается остальных 44 детей (88%) с неврологической патологией, очень частые ОРВИ (до 8-10 раз в год) протекали без бактериальных осложнений; уровень факторов неспецифической защиты (активность комплемента, результаты спонтанного НСТ-теста¹, фагоцитарный индекс не отклонялись от нормы). У 12 детей (24%) с длительным неврологическим анамнезом содержание Т-супрессоров (CD3+CD8+) и Т-хелперов (CD3+CD4+) недостоверно уменьшалось, а уровень NE-клеток (CD16+)

и иммуноглобулинов А, М, G несколько повышался (рисунок).

Для иммунного статуса детей 2-й группы было характерно:

- снижение показателей клеточного иммунитета (содержание лейкоцитов CD4+, CD19+, индекс завершенности фагоцитоза по результатам НСТ-теста);
- повышение иммунорегуляторного индекса.

Указанные изменения наблюдались у 23 детей и соответствовали сдвигам, характерным для ОРВИ. Через месяц показатели клеточного звена иммунитета (абсолютное количество лейкоцитов и лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD+, CD19+) достоверно повышались ($p < 0,05$), тогда как уровни Ig всех классов имели незначительную тенденцию к нормализации. Это касалось детей как 1-й, так и 2-й группы. Т.е. изменения в иммунном статусе, которые удалось отметить в двух группах больных детей, расценивались как адекватный иммунный ответ при ГВИ и ОРВИ. Тем не менее, отмечалась более выраженная супрессия иммунитета у детей с частыми ОРВИ, но ее выраженность и разнонаправленный характер не соответствовали уровню, свойственному для приобретенного иммунодефицита. Следовательно, больные ГВИ без активации первичного звена иммунитета имели более высо-

¹ Основан на восстановлении нитросинего тетразолия, отображает метаболический потенциал покоящихся фагоцитирующих клеток крови (прим. ред.).

кий риск развития осложнений со стороны нервной системы. Таким образом, HHV-6, чаще встречающийся у пациентов 1-й группы, по-видимому, инфицирует ЦНС больных детей, а инфекция протекает латентно «с разрешения» иммунной системы.

Выводы

1. Качественное определение вирусной ДНК методом ПЦР в остром периоде ГВИ у часто болеющих детей с латентной патологией ЦНС является показательным; вирусная ДНК наиболее часто выявляется у детей с судорожным синдромом. Это подтверждает сопряженность HHV-6 и CMV с FIRES-синдромом и позволяет на ранних этапах проводить этиотропную терапию.

2. В настоящее время определение антител класса IgG методом ИФА у часто болеющих детей с патологией ЦНС малоинформативно для диагностики ГВИ.

3. Наиболее выраженным супрессивным действием на иммунитет в детском возрасте обладают часто повторяющиеся длительно протекающие ОРВИ, вызывающие антигенное раздражение тканей носоглотки с последующим формированием нейроинфекции.

4. Частая ассоциация HHV-6 + CMV с латентно протекающей патологией ЦНС у часто болеющих детей не случайна, т. к. способность этих вирусов непрерывно размножаться и пожизненно сохраняться в клетках ЦНС при явном «попустительстве» иммунной системы приводит к хронизации процесса.

5. Гипертермия у часто болеющих детей является пусковым фактором к активации длительно персистирующего вируса HHV-6 (либо вирусов HHV-6 и CMV), то есть лихорадка является триггером не столько для судорог, сколько для запуска очагового воспаления.

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Шостакович-Корецкая Л.Р. HHV6-инфекция у детей // *Здоровье Ребенка*. – 2007. – № 3 (6). – С. 70-80.
2. Демидова В.М. Кравченко Л.В., Левкович М.А., Афонин А.А. Современное состояние проблемы герпесвирусной инфекции 6-го типа у детей // *Детские инфекции*. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 20-23.
3. Евтушенко С.К. Разрушительные и трудно курабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей // *Международный неврологический журнал*. – 6 (52). – 2012.
4. Евтушенко С.К., Сухоносова О.Ю., Омеляненко А.А., Воронова А.В. Фебрильно провокована епілепсія та фебрильні судими у немовлят і дітей (науковий огляд і власні спостереження) // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2014. – № 7 (69). – С. 14-18.
5. Калугина Ю.М. Актуальная диагностика инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа // *Детские инфекции*. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 60-63.
6. Мелехина Е.В., Чугунова О.Л. Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа у детей // *Детская больница*. – 2013. – Т. 44, № 4. – С.3-8.
7. Никольский М.А., Радиш М.В. Роль вирусов герпеса человека 6-го и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей. // *Вопросы диагностики и педиатрии*. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 46-48.
8. Протас И.И. Хмара М.Е. Современные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции центральной нервной системы // *Журнал Неврологии и Психиатрии им. Е.Е. Корсакова*. – 2002. – № 2. – С.73-75.
9. Тацора Л.Н. Анализ факторов риска трансформации фебрильных судорог в эпилепсию и их значимость. // *Украинский Вестник Психоневрологии*. – 2009. – Т. 2, № 4.
10. Харченко Ю.П., Подгорная Т.Г., Кирпичева Н.Б., Домбровская Н.В., Шаповалов А.Г. Оптимизация терапии герпесвирусной инфекции у детей // *Здоровье ребенка*. – 2012. – № 3 (38). – С. 22-26.
11. Chi J., Gu B., Zung C., Peng G. et al. Human herpesvirus 6 latent infection in patients with glioma // *J. Inf. Dis.* – 2012. – N 206 (9). – P. 1394-1398.
12. Gasserta M. et al. Neuroinfection and persistence of HHV6 in children // *J. Inf. Dis.* – 1991. – Vol. 170. – P. 1586-1589.
13. Kondo K. et al. Association of HHV6 of the CNS with recurrence of febrile convulsions // *J. Inf. Dis.* – 1993. – Vol. 167. – P. 1197-1200.
14. Epstein L.G., Shinnar S., Hesdorffer D. C. et al. Shumei Sun and the FEBSTAT study team. *Epilepsia: The FEBSTAT study*. – Published Online. – June 14, 2012.
15. Simpson Jr, Taylor B. et al. Anti HHV IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis*. – 2012. – 18 (6). – P. 799-806.
16. Van Baalen A., Hausler M., Boor R. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a non specific encephalopathy in childhood // *Epilepsia*. – 2010. – 51. – 1323-28.
17. Nora Krukle Z., Chapenko S., Logina J., Murovska H. Human herpesvirus 6 and 7 reactivation and diseases activity in multiple sclerosis / *Medicina (Kaunas)*. – Литва – 2011. – 47 (10). – 572-31 // *Neurovirol.* – 2001. – Dec 7(6): 564-9.