

О.С. Онофрійчук, к.м.н., доцент,
О.Е. Янковська
 кафедра дитячих інфекційних хвороб
 Вінницький національний медичний університет
 імені М.І. Пирогова



К.м.н., доцент
 О.С. Онофрійчук



О.Е. Янковська

Клініко-імунологічні особливості герпетичних інфекцій у дітей

Однією з актуальних проблем сучасної світової медицини є висока захворюваність на герпесвірусні інфекції (ГВІ). Сприйнятливість людини до герпесвірусів (ГВ) досить висока. За даними ВООЗ, одним або декількома ГВ інфіковано від 90 до 100% дорослих та дітей. До того ж від 12 до 25% із них страждають на рецидивні форми захворювання і потребують медичної допомоги протягом усього життя. У 30% інфекція має субклінічний та латентний перебіг. Кількість вперше інфікованих дітей щороку зростає в середньому більше ніж на 10% [1, 2, 6, 8].

Нині відомо понад 100 ГВ, проте тільки 8 із них здатні спричинювати захворювання у людини. До сімейства ГВ належать: вірус простого герпесу 1-го і 2-го типу (HSV-1, HSV-2), віруси вітряної віспи та оперізувального лишая (VZV), вірус Епштейна–Барр (EBV), цитомегаловірус (CMV), віруси герпесу людини типу 6, 7, 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8) [3, 6].

Дані віруси широко поширені в людській популяції, вони здатні уражати практично всі органи і системи організму людини, зумовлюючи латентну, гостру та хронічну форми інфекції. ГВ уражають еритроцити, тромбоцити, лейкоцити і макрофаги, а також здатні тривало персистувати в організмі, формуючи нестерильний імунітет. При ГВІ розвиваються імунодефіцитні стани, обумовлені недостатністю різних ланок імунної системи і її нездатністю елімінувати вірус із організму [5].

В процесі тривалої еволюції у зв'язку з вимушеним співіснуванням вірусів в організмі людини ГВ

виробили різні молекулярні механізми захисту від розпізнавання і елімінації їх імунною системою. Так, CMV при персистенції в лейкоцитах крові (лімфоцитах, моноцитах) не лише добре захищений від впливу циркулюючих протицитомегаловірусних антитіл, але і здатний до подальшої репродукції в них [4]. Інфікування моноцитів призводить не до їх лізису, а до можливого латентного персистування вірусу в них.

ГВ здатні пригнічувати клітинний імунітет, наприклад, за рахунок пригнічення презентації вірусних пептидів, а також пригнічення активності NK-клітин, останні в комплексі з інтерферонами є основним фактором антивірусної резистентності. До того ж, встановлено, що різні типи ГВ, опинившись в одній клітині, здатні до активної генетичної рекомбінації між собою, що збільшує шанси кожного з них у боротьбі за виживання і спричинює ще глибші зміни в імунному гомеостазі організму.

ГВ не лише персистують, але і репродукуються в клітинах імунної системи, обумовлюючи загибель і зниження функціональної активності імунітетів, що сприяє розвитку вторинних імунодефіцитних станів і підтримує тривалу персистенцію вірусів в організмі людини.

Слід зазначити, що клінічна картина ГВІ значно змінилася впродовж останнього десятиліття. Великого поширення набули мікст-інфекції. Під впливом персистуючої мікст-інфекції поглиблюються функціональні

зміни імунної системи. На тлі вторинного імунодефіциту зростає частота рецидивів, тяжкість клінічного перебігу захворювання, розвиваються атипові форми, особливо серед дитячого населення.

Мета дослідження – вивчити особливості клінічного перебігу та дослідити зміни імунологічного статусу за даними імунограм у дітей, хворих на хронічні форми ГВІ (CMV та EBV).

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова в Обласній дитячій інфекційній лікарні протягом року знаходились 38 (100%) пацієнтів віком від 7 міс до 14 років з хронічними формами ГВІ. Серед обстежених переважали діти віком від 1 до 3 років – 31,5% та від 3 років 1 міс до 5 років – 37,5% випадків (рис. 1). Серед обстежених 55,3% хлопчиків і 44,7% дівчаток.

Верифікацію діагнозу хронічної ГВІ здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження. Для підтвердження діагнозу використовували молекулярно-генетичний метод дослідження, а саме полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР): визначали кількість фрагментів ДНК вірусу в крові, імуноферментний аналіз (ІФА) для визначення титру IgM та IgG до CMV та EBV [7]. У всіх (100% випадків) мало місце підвищення титру IgG до ядерного антигену EBV (EBNA-EBV), що вказувало на хронічний перебіг даного захворювання. У 45,5% випадків виявлено зростання титру IgM до капсидного антигену EBV (VCA-EBV), у 18,2% – IgG до VCA та у 27,3% – IgG до ранніх антигенів EBV (EA-EBV). У переважній більшості хворих (72,7% випадків) на EBV-інфекцію визначалась ДНК вірусу методом ПЛР.

CMV-інфекцію діагностовано за наявності позитивних IgM у 43% випадків та зростання титру IgG у динаміці. У всіх обстежених відмічалась позитивна ПЛР до CMV. Групу дітей з герпетичною мікст-інфекцією виділяли на підставі позитивних IgM до VCA-EBV та CMV (30% випадків), наявності IgG до EA-EBV (20%), до EBNA-EBV (100%) та VCA-EBV (30%), наростання титрів IgG до CMV у динаміці та позитивної ПЛР (100%).

Таким чином, у 16 (42,1%) хворих встановлено хронічну EBV-інфекцію, у 10 (26,3%) пацієнтів захворювання було обумовлено хронічною CMV-інфекцією, а у 12 (31,6%) обстежених зареєстровано хронічну герпетичну мікст-інфекцію (рис. 2). Стан клітинного та гуморального імунітету визначали та оцінювали за допомогою імунограм [7].

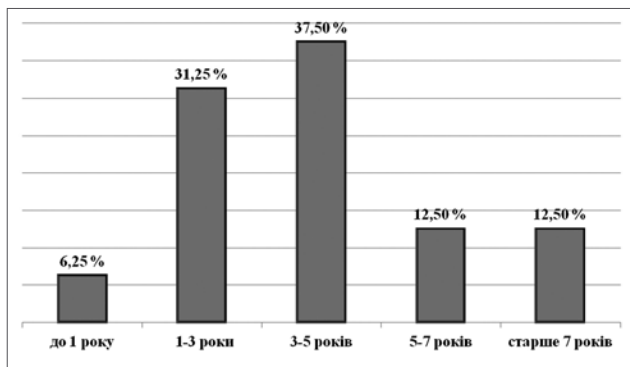


Рис. 1. Розподіл дітей за віком

Лабораторні дослідження, які проводили пацієнтам: загальний аналіз крові, сечі, копроцитологічне дослідження, біохімічні дослідження крові (загальний білірубін та фракції, АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін, електроліти). Визначали також діастазу сечі. В протокол дослідження обстежуваних включали ЕКГ, рентгенографію органів грудної клітки, нейросонографію, комп'ютерну томографію головного мозку, ультразвукове дослідження серця та органів черевної порожнини. Бактеріологічні методи були представлені дослідженням калу на дисбактеріоз.

Результати дослідження та їх обговорення

З'ясувавши епідеміологічні дані, проаналізовано особливості клінічного перебігу хронічної EBV-інфекції у дітей різних вікових груп (рис. 3). У 100% обстежених пацієнтів спостерігали лімфаденопатію всіх груп лімфатичних вузлів, переважно шийних, підвищення температури тіла вище 38° С мало місце у 14 (87,5%) обстежених, ознаки тонзиліту діагностовано у 12 (75%) хворих. У переважній більшості пацієнтів захворювання супроводжувалось гепатолієнальним синдромом (62,5%), і в половині відмічалась екзантема та іктеричність шкіри. За даними гемограм, у всіх дітей даної групи виявлено лейкоцитоз за рахунок збільшення кількості моноцитів та лімфоцитів, у 62,5% випадків рівень нейтрофілів знижувався. У формулі крові визначались атипові мононуклеари більше 10% (37,5% випадків; див. рис. 3).

Аналізуючи клінічну картину хронічної CMV-інфекції, вдалося встановити наступні симптоми хвороби: ураження печінки з гепатомегалією, жовтяницею та ознаками гепатиту, а також спленомегалія мали місце у всіх обстежених дітей (рис. 4). Досить часто (90% випадків) захворювання супроводжував геморагічний синдром у вигляді петехій та екхімозів.

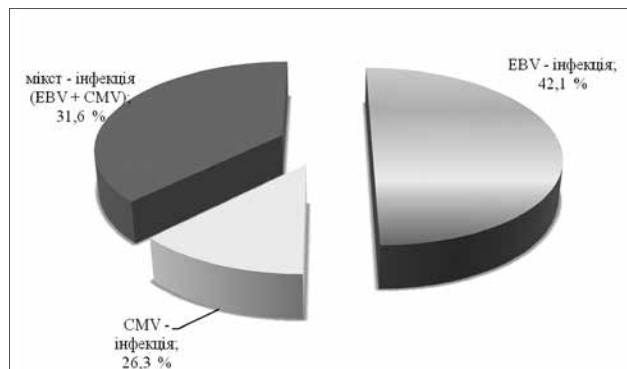


Рис. 2. Розподіл пацієнтів в залежності від етіології захворювання

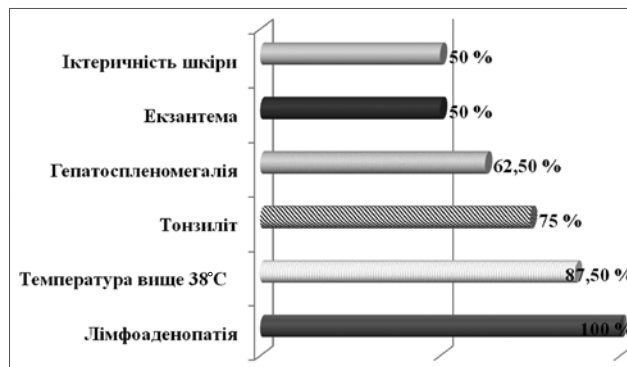


Рис. 3. Клінічний перебіг хронічної EBV-інфекції

Ураження нирок з проявами нефриту, інтерстиціальна пневмонія та менінгоенцефаліт мали місце у половини хворих (див. рис. 4). При дослідженні периферійної крові в усіх обстежених дітей виявлено лейкоцитоз за рахунок моноцитів.

Найбільш тяжкий перебіг захворювання спостерігався в групі дітей з хронічною герпетичною мікст-інфекцією (рис. 5). У хворих цієї групи мав місце мононуклеозоподібний синдром, який поєднувався з ураженням дихальної системи з ознаками бронхіту та пневмонії у 9 (75%) хворих. У такої самої кількості пацієнтів діагностували дисбіоз кишківника. Ураження сечовидільної системи у вигляді нефриту та пієлонефриту спостерігали у 8 (66,7%) хворих, порушення функції печінки з проявами гепатиту та жовтяницею – у 6 (50%) обстежених дітей, гідроцефальний синдром та кісти головного мозку – у 5 (41,7%) хворих, ураження підшлункової залози – у 4 (33,3%) дітей (див. рис. 5). За даними клінічного аналізу крові, зростання кількості лейкоцитів, моноцитів і лімфоцитів було виявлено лише у 16,7% хворих, тоді як у переважної більшості дітей були виявлені кардинально протилежні дані аналізу крові: зниження рівня лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів (83,3%), що свідчить на користь вірусного ураження лейкоцитарного ростка кровотворення.

Аналізуючи дані імунограм у дітей, хворих на хронічну EBV-інфекцію, спостерігали активацію клітинної ланки імунітету за рахунок підвищення рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів CD4+ та CD8+-Т-супресорів у половини хворих (див. таблицю). Зниження рівня Т-хелперів виявлено лише у 2 (12,5%) хворих. Значні зміни спостерігали в гуморальній ланці імунітету у вигляді зниження кількості В-лімфоцитів у 50% – 8 дітей, хворих на хронічну EBV-інфекцію. Такі зміни зумовлені тим, що проліферація уражених вірусом В-лімфоцитів обмежується внаслідок збільшення в периферійній крові CD8+-фракції Т-лімфоцитів, які інгібують ранні етапи розмноження В-лімфоцитів і чинять пригнічувальний вплив на CD4+-субпопуляцію Т-клітин. У половини хворих спостерігалася підвищення рівня НК- та НКТ-клітин, які є основними у противірусному захисті організму, проте у 6 (37,5%) дітей відмічався надмірний вихід незрілих Т-лімфоцитів у периферійну кров, що в поєднанні зі зниженням показників імунорегуляторного індексу (ІРІ) Т-хелпери/Т-супресори (Тх/Тс) у 18,7% дітей свідчить про перехід імунологічних порушень у стадію суб- та декомпенсації (див. таблицю).

У всіх обстежених з хронічною CMV-інфекцією мало місце підвищення в крові рівня незрілих Т-лімфоцитів.

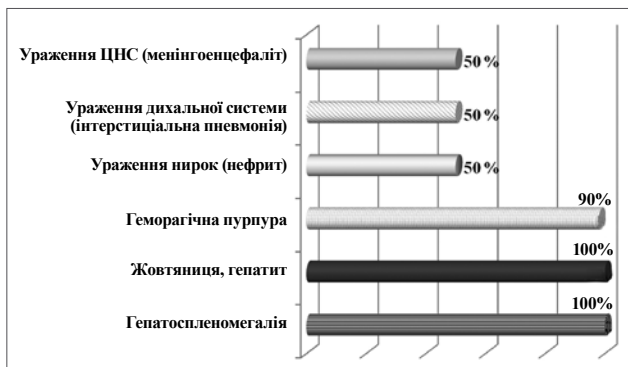


Рис. 4. Клінічний перебіг хронічної CMV-інфекції

У половини відмічалось зниження кількості НК-клітин, а також зниження показників індексу Тх/Тс за рахунок зростання кількості Т-супресорів CD8+- та зниження CD4+-фракції Т-лімфоцитів, що свідчить про імуносупресію у даних хворих. У половини обстежених мала місце активація імунної системи у вигляді збільшення рівня Т-лімфоцитів за рахунок Т-хелперів CD4+ та зростання НК-клітин (див. таблицю).

Більш вагомі порушення в імунологічному гомеостазі, в порівнянні з попередніми групами, були виявлені при аналізі даних імунограм у дітей, хворих на хронічну герпетичну мікст-інфекцію. У переважної більшості обстежених дітей спостерігалось пригнічення Т- та В-клітинної ланки імунітету: зниження рівня Т-лімфоцитів у 66,7% та В-лімфоцитів – у 16,2% хворих. Зменшення показників ІРІ спостерігали у 8 (66,7%) дітей. Кількість НК-клітин була знижена у половини обстежених. У незначній кількості хворих на мікст-інфекцію (33,3%) відмічалася підвищення рівня Т-лімфоцитів за рахунок CD4+- та CD8+-фракцій. Представлені дані свідчать про виснаження імунної системи і виникнення вторинних імунодефіцитних станів (див. таблицю).

Таким чином, у дітей, хворих на хронічну ГВІ, простежується тенденція до супресивного впливу ГВ на Т-клітинну ланку імунітету. Недостатність Т-клітинної ланки імунітету проявляється у вигляді зниження активності CD4+-Т-хелперів та активації CD8+-Т-супресорів, що призводить до зменшення показників ІРІ. Інверсія ІРІ відображає вираженість дисбалансу Т-клітинних субпопуляцій. Зниження рівня та функціональної активності НК-клітин CD3-, CD16+, CD56+ сприяє зниженню антиінфекційного імунітету та свідчить про формування імунодефіцитних станів. Зумовлена ГВ недостатність В-клітинної ланки імунітету призводить до недостатнього антитілоутворення. Активація Т-клітинної ланки імунітету за рахунок Т-лімфоцитів та їх субпопуляції CD4+ та CD8+, НК-клітин спостерігалася у половини обстежених хворих при ГВ-моноінфекції, в той час як при мікст-інфекції – лише в 30% випадків.

Висновки

1. ГВІ набули характеру серйозної медико-соціальної проблеми у зв'язку із поширеністю вірусів серед населення та їх впливу на імунну систему людини з формуванням вторинних імунодефіцитних станів.

2. У клінічній картині ГВІ має місце поліорганність уражень у вигляді мононуклеозоподібного синдрому, уражень дихальної системи, шлунково-кишкового

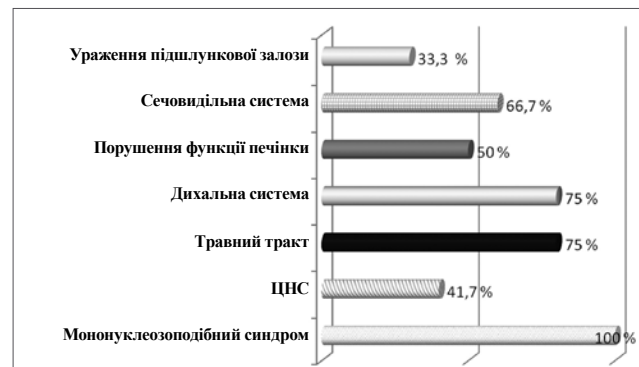


Рис. 5. Клінічний перебіг хронічної герпетичної мікст-інфекції

Імунологічні порушення у дітей, хворих на ГВІ

Імунологічні показники	Хронічна EBV-інфекція, n=16		Хронічна CMV-інфекція, n=10		Хронічна мікст-інфекція, n=12		Референтний інтервал
	В (%)	Показники	В (%)	Показники	В (%)	Показники	
↑ Т-лімфоцити	50	85,01%	50	80,80%	33,3	81,71%	55,00–75,00% 1,50–3,50x10 ⁹ /л (abs)
		3,62x10 ⁹ /л				6,10x10 ⁹ /л	
↓ Т-лімфоцити					66,7	1,21% 0,07x10 ⁹ /л	
↑ В-лімфоцити							10,00–25,00% 0,20–0,95x10 ⁹ /л (abs)
↓ В-лімфоцити	50	5,11%			16,7	5,61%	
		0,16x10 ⁹ /л				0,12x10 ⁹ /л	
↑ NK-клітини	37,5	20,50%	50	21,15%			5,00–15,00% 0,10–0,60x10 ⁹ /л (abs)
		0,97x10 ⁹ /л				0,71x10 ⁹ /л	
↓ NK-клітини	37,5	2,24%	50	4,27%	50	4,01%	
		0,08x10 ⁹ /л				0,06x10 ⁹ /л	0,03x10 ⁹ /л
↑ NKT-клітини	37,5	7,18%					3,00–7,00% 0,09–0,50x10 ⁹ /л (abs)
		0,59x10 ⁹ /л					
↓ NKT-клітини							
↑ Т-хелпери CD4+	50	55,90%	50	47,30%	33,3	49,48%	30,00–45,00% 0,70–2,00x10 ⁹ /л (abs)
		2,39x10 ⁹ /л				3,30x10 ⁹ /л	
↓ Т-хелпери CD4+	12,5	26,40%	50	25,23%	66,7	23,15%	
		0,48x10 ⁹ /л				0,56x10 ⁹ /л	0,55x10 ⁹ /л
↑ Т-супресори CD8+	50	39,92%	50	38,10%	33,3	39,06%	20,00–35,00% 0,50–1,50x10 ⁹ /л (abs)
		2,02x10 ⁹ /л				2,88x10 ⁹ /л	
↓ Т-супресори CD8+					16,7	15,86% 0,49x10 ⁹ /л	
↑ Т-лімфоцити незрілі	37,5	1,41%	100	2,80%			0,00–1,00% 0,00–0,02x10 ⁹ /л (abs)
		0,07x10 ⁹ /л				0,81x10 ⁹ /л	
↓ Т-лімфоцити незрілі							
↑ Індекс Тх/Тс	18,7	3,05%					1,20–2,30%
↓ ІндексТх/Тс		0,72%	100	0,89%	66,7	1,11%	
IgG	↑ 12,5	1 771,00					650,00–1 400,00 мг/дл
IgM	↑ 12,5	227,20					45,00–200,00 мг/дл
IgA	↑ 12,5	262,40			↓ 25	18,2	25,00–160,00 мг/дл

тракту та інших органів і систем. Найбільш виражений симптомокомплекс спостерігали в дітей, хворих на мікст-інфекцію (EBV+CMV).

3. Імунологічні порушення спостерігали в усіх дітей, хворих на ГВІ. Недостатність як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету обумовлена зниженням тривалості життя клітин, їх функціональної активності, а також зниженням кількості в периферійній крові деяких фенотипів імунокомпетентних клітин. Сукупність виявлених імунологічних змін сприяє персистенції вірусів в організмі людини та рецидивному перебігу хвороби.

4. Найбільш значущі порушення в імунному гомеостазі виявлені у дітей з герпетичною мікст-інфекцією (CMV+EBV). Це зумовлено здатністю вірусів різних видів до кооперації між собою з метою взаємного виживання в організмі хазяїна, що зумовлює розвиток тяжких вторинних імунодефіцитів.

Література

1. Белозеров Е.С. Болезни герпесвирусной группы / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков. – М.: Джангар, 2005. – 64 с.
2. Бряжникова Т.С. Герпетическая инфекция: профилактика и лечение / Т.С. Бряжникова, Т.И. Юрлова // Инфекционный контроль. – 2004. – № 2–3. – С. 12–13.
3. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция / В.М. Гранитов. – М.: Медицинская книга. – 2001. – 88 с.
4. Гриноу Анна. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Анна Гриноу, Джон Осборн, Шина Сазерленд. – М.: Медицина. – 2000. – 287 с.
5. Игнатов П.Е. Иммуниет и инфекции / П.Е. Игнатов. – М.: Время. – 2002. – 352 с.
6. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека / В.А. Исаков, Е.И. Архипова. – СПб.: СпецЛит. – 2006. – 303 с.
7. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А.А. Кишкун. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2006. – 536 с.
8. Мавров И.И. Герпесвирусная инфекция: глобальная проблема здравоохранения / И.И. Мавров // Дерматология та венерология: Фаховий журнал. – 2007. – Т. 35, № 1. – С. 57–62.