

Е.В. Симонова¹, Ф.С. Харламова¹, В.Ф. Учайкин¹, И.М. Дроздова², Н.Ю. Егорова¹

ПОРАЖЕНИЕ ЦНС ПРИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ МОНО- И МИКСТ-ИНФЕКЦИИ 6-го ТИПА У ДЕТЕЙ

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, РФ

E.V. Simonova¹, F.S. Harlamova¹, V.F. Uchaykin¹, I.M. Drozdova², N.Y. Egorova¹

CNS DISORDERS CAUSED BY HERPESVIRUS MONO- AND MIXED INFECTION OF TYPE 6 IN CHILDREN

¹Pirogov Russian National Research Medical University; ²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

В статье представлены результаты изучения роли герпесвирусных инфекций (ГВИ) при поражении нервной системы. Рассмотрены варианты поражения ЦНС при моноинфекции, обусловленной вирусом герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа, и микстинфекции при сочетании ВГЧ6 с другими герпесвирусами. Обследованы 96 детей с различными заболеваниями, поступавших в неврологическое и инфекционные отделения стационаров (МДГКБ, ДКБ № 9): 41 ребенок с диагнозом судорожный синдром, 22 ребенка – с диагнозом эпилепсия, 24 – с острым вирусным энцефалитом, 9 детей – с нейропатиями. Установлено, что ведущая роль в генезе этих заболеваний принадлежит ГВИ, доминирующее значение при которых имеет ВГЧ6-инфекция. Патогенетически доказано воздействие вируса на рецепторный аппарат нейроглии с расстройством функционального состояния митохондрий этих клеток. По данным собственных наблюдений получены данные о том, что в результате персистенции ВГЧ6 в моноварианте или в сочетании с другими герпесвирусами нарастает угроза развития эписиндрома и других неврологических расстройств.

Ключевые слова: герпесвирусы, эпилепсия, нейропатия, вирус герпеса человека 6-го типа, судорожный синдром, лимбический энцефалит, дети.

The article presents results of studying the role of herpesvirus infections (HVI) in nervous system disorders. It reviews variants of CNS disorder with monoinfection caused by human herpes virus (HHV) type 6 and mixed infection in combination of HHV6 with other herpesviruses. The study included 96 children with various diseases coming to neurological and infectious department of hospitals (Moscow Children's City Clinical Hospital, Children's Clinical Hospital № 9): 41 children with convulsive syndrome, 22 children with epilepsy, 24 with acute viral encephalitis, 9 children – with neuropathy. The study revealed that leading role in genesis of these diseases belongs to HVI with dominant value of HHV6 infection. It proved pathogenetically the effect of the virus on the neuroglia receptor apparatus with functional state disorder of this cells mitochondria. According to author's own observations, persistence of HHV6 in monovariant or in combination with other herpesviruses grows threat of epilepsy syndrome and other neurological disorders.

Keywords: herpes, epilepsy, neuropathy, human herpes virus type 6, convulsive syndrome, limbic encephalitis, children.

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются одной из важных медико-социальных проблем здравоохранения на современном этапе.

До настоящего времени инфекция, обусловленная вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6), не регистрируется как самостоятельная

Контактная информация:

Симонова Евгения Валентиновна – асс. каф. инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1
Тел.: (926) 155-30-62, E-mail: simonova_e_v@mail.ru
Статья поступила 10.11.15, принята к печати 11.01.16.

Contact Information:

Simonova Evgenia Valentinovna – Assistant of Infectious diseases in children Department, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117049, Moscow, 4th Dobryninsky per., 1
Tel.: (926) 155-30-62, E-mail: simonova_e_v@mail.ru
Received on Nov. 10, 2015, submitted for publication on Jan. 11, 2016.

Варианты течения ВГЧ6-инфекции при различной патологии нервной системы у детей (n=96)

Варианты течения инфекции		Судорожный синдром		Эпилепсия	Энцефалит	Нейропатия
		один эпизод судорог (n=16)	повторные судороги (n=25)			
Острая инфекция (n=84)	моно- (n=32)	6	13	4	7	2
	микст- (n=52)	6	10	16	15	5
Персистирующая инфекция (n=12)	моно-	0	0	0	0	0
	микст- (n=12)	4	2	2	2	2
Итого		n=16	n=25	22	24	9

нозологическая форма и официально не учитывается в связи с многообразием клинических форм и ограниченностью методов лабораторной диагностики в практическом здравоохранении. Основой диагностики инфекции является наличие выраженных клинических симптомов, что встречается достаточно редко [1].

Судороги являются типичным клиническим проявлением ВГЧ6-инфекции, при этом МРТ головного мозга в таких случаях демонстрирует вовлечение медианных отделов височных долей головного мозга. Появились доказательства того, что ВГЧ6А играет роль в развитии рассеянного склероза и эпилепсии, нередко выступая в качестве активатора других вирусов – Эпштейна–Барра вируса (ЭБВ) или эндогенных ретровирусов (HERV-W) [2, 3].

Показано, что определенные структуры, кодирующиеся геномом ВГЧ6, идентичны антигенам основного белка миелина, что свидетельствует о возможности ВГЧ6-инфекции влиять на механизмы восстановления нервной ткани [4].

Цель настоящего исследования: изучение этиологии, клинических проявлений и вариантов течения инфекционного заболевания, сопровождающегося поражением нервной системы, с акцентом на ГВИ, в частности, на ВГЧ6-инфекцию.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в инфекционных и неврологических отделениях клинической базы (в Морозовской детской городской клинической больнице и ДКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского) кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова находились 96 детей (42 девочки и 54 мальчика) в возрасте от 6 мес до 16 лет.

В клинической характеристике наблюдавшихся 96 детей регистрировали следующий спектр неврологической патологии: судорожный синдром – у 41, из них повторные эпизоды – у 25 детей; эпилепсия – у 22 детей; энцефалит – у 24 и нейропатия – у 9 детей.

Критериями включения в исследование являлись: больные с судорожным синдромом, возникшим однократно; больные с судорожным синдромом, возникшим повторно; дети с эпилепсией; дети с энцефалитом; дети с нейропатией.

Критериями исключения являлись: больные с органическими поражениями ЦНС, генетическими и митохондриальными мутациями (кортикальная мозжечковая атрофия, синдром Драве, энцефалит Расмуссена, гиповитаминоз пиридоксина, подострый склерозирующий панэнцефалит).

Диагнозы устанавливали на основании клинико-анамнестических данных и лабораторных методов исследования.

Использовали клинические анализы крови, мочи, биохимические исследования, ИФА для определения специфических антител, НРИФ с целью идентификации антигенов герпесвирусов 1-, 2-, 4-, 5- и 6-го типов в клетках крови, ПЦР (real-time) на ДНК вирусов семейства герпесов. По показаниям проводили люмбальную пункцию, видеомониторинг ЭЭГ, НСГ, КТ, МРТ, определение уровня нейроспецифической енолазы, сывороточных антител против основного белка миелина и антител к NMDA-рецепторам.

Результаты и их обсуждение

Спектр вариантов течения ВГЧ6-инфекции представлен в табл. 1.

Острая форма ВГЧ6-инфекция зарегистрирована у 84 (87%) детей: у 32 (33%) – в моноварианте, у 52 (54%) пациентов – в микст-варианте. Остальные 12 (13%) детей имели активно текущую персистирующую ВГЧ6-инфекцию, из них у 3 – в сочетании с другими герпесвирусами (табл. 1, рис. 1).

Критериями постановки диагноза острой

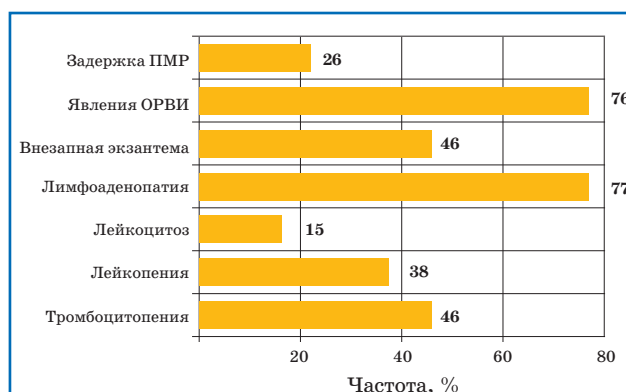
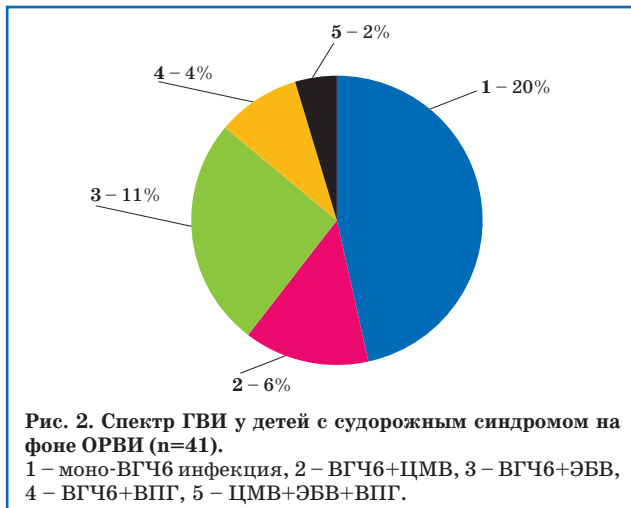


Рис. 1. Спектр клинических проявлений у детей с поражением нервной системы на фоне ГВИ 6-го типа в моно- и микст-вариантах.

ПМР – психомоторное развитие.



инфекции являлось обнаружение антител IgM, ДНК и антигенов вируса в клетках крови.

У 41 (43%) ребенка (19 девочек и 22 мальчика в возрасте от 7 мес до 5 лет), поступивших в стационар, диагностировали судорожный синдром на фоне ОРВИ. Среди них зарегистрирована ВГЧ6-моноинфекция у 19 (20%), у остальных 22 (23%) детей – микст-инфекция в виде различных сочетаний герпесвирусов: у 9 детей ВГЧ6-инфекция сочеталась с ЭБВ-инфекцией, у 7 – с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ), у 4 – с вирусом простого герпеса (ВПГ), у 2- ВГЧ6-инфекция сочеталась с ЦМВ+ЭБВ+ВПГ (рис. 2).

В эту подгруппу вошли дети с фебрильными судорогами, возникшими впервые или имевшимися в анамнезе, а также у одного ребенка диагностировали FIEERS-синдром на фоне активно персистирующей ВГЧ6-инфекции в сочетании с персистирующей ВПГ-инфекцией.

В своей практической работе мы руководствовались классификацией S. Livingston, приведенной в работе «The diagnosis and treatment of convulsive disorders in children» [5]. Автор впервые предложил термин простые фебрильные судороги, к которым отнес те припадки, которые возникают у детей до 6 лет жизни, носят генерализованный характер, кратковременные (до 5 мин), не повторяются в течение лихорадочного периода и не сопровождаются изменениями на ЭЭГ. К сложным фебрильным судорогам S. Livingston включил припадки, которые имеют большую продолжительность, чем простые фебрильные (по современным воззрениям 15–20 мин и более) или повторяются в течение первых суток лихорадочного периода, могут иметь парциальный характер, выявляются изменения на ЭЭГ и часто возникают на патологически измененном преморбидном неврологическом фоне.

В нашем исследовании судороги отмечались у детей преимущественно в возрасте от 1 года до 3 лет. У 16 детей имел место один эпизод судорог на фоне ОРВИ, у 25 – возникли повторные судороги, которые регистрировались на фоне лихорадочного состояния.

Повторные судороги отмечались у 25 (26%) пациентов, из которых моно-ВГЧ6-инфекция была зарегистрирована у 13 (13,5%), у 12 (12,5%) – в сочетании с другими герпесвируса-

ми (табл. 1). Острая ВГЧ6-инфекция выявлена у 23 (24%) пациентов, из них у 13 (13,6%) детей в виде моноинфекции, у 10 (10,4%) и у 2 (2%) – персистирующая микст-ГВИ.

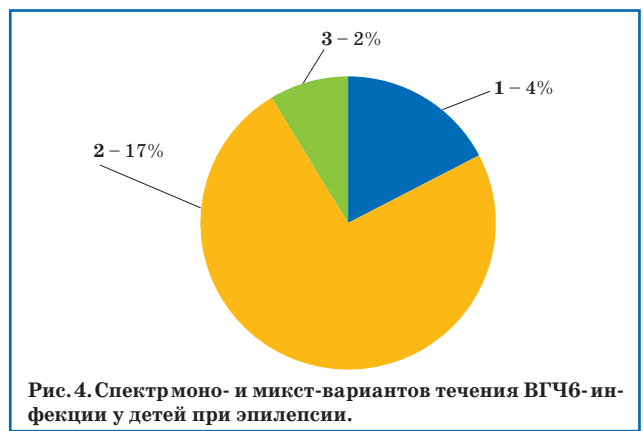
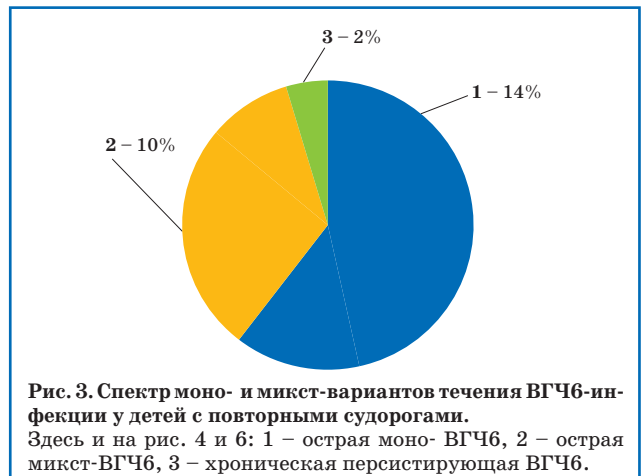
В спектре микст-ВГЧ6-инфекции у детей с повторными судорогами регистрировались следующие варианты сочетаний герпесвирусов: ВГЧ6+ЦМВ+ЭБВ+ВПГ – один ребенок; ВГЧ6+ЭБВ – 4 детей; ВГЧ6+ЦМВ – 2 детей и ВГЧ6+ВПГ – 5 детей.

Формирование эпилепсии отмечено у 22 (23%) детей, дебют которой приходился на возраст до 1 года жизни. В маркерном спектре у этих больных чаще имела место смешанная ГВИ и только у одного ребенка – моно-ВГЧ6-инфекция (рис. 4).

Острая ВГЧ6-инфекции регистрировалась у 20 (21%) детей, из них у 4 (4%) – в виде моноинфекции и у 16 (17%) – в варианте острой микст-инфекции; хроническая персистирующая ВГЧ6-микст-инфекция выявлена только у 2 (2%) детей.

Приступы судорог или другие пароксизмальные проявления, развивающиеся во время текущего инфекционного заболевания, свидетельствуют об истинной эпилепсии, поэтому важное диагностическое значение имеют данные анамнеза, лабораторных и параклинических исследований.

В наших наблюдениях эпизоды судорог в большинстве случаев являлись первыми клиническими симптомами заболевания, их возникновение в остром периоде герпетического энцефалита у детей, особенно в возрасте до 4 лет, явилось в определенной степени патогномич-





ным симптомом, что должно учитываться при дифференциальной диагностике энцефалита от других заболеваний.

При острых вирусных энцефалитах характерен полиморфизм ЭЭГ-проявлений, не являющихся нозологически специфическими, но отражающих тяжесть и локальность повреждения мозга. При доброкачественном течении энцефалитов происходит нормализация биоэлектрической активности мозга, при неблагоприятном течении ЭЭГ-изменения приобретали эпилептиформный характер с наличием продолженного регионального замедления и очагов спайк-волновой активности.

Значительный риск формирования симптоматической эпилепсии в раннем периоде реконвалесценции после первичных энцефалитов требует клинко-электрофизиологического наблюдения пациентов, а при выявлении эпилептиформности, по данным ЭЭГ, без возникновения приступов необходим постоянный контроль с назначением противосудорожной терапии в соответствии с вариантом эпилепсии.

В спектре микст-вариантов течения ВГЧ6-инфекции при эпилепсии выявлялись такие сочетания, как ВГЧ6+ВПГ – 6 детей, ВГЧ6+ЦМВ – 3 детей, ВГЧ6+ЭБВ – 8 детей и ВГЧ6+ЦМВ+ВПГ – 2 детей.

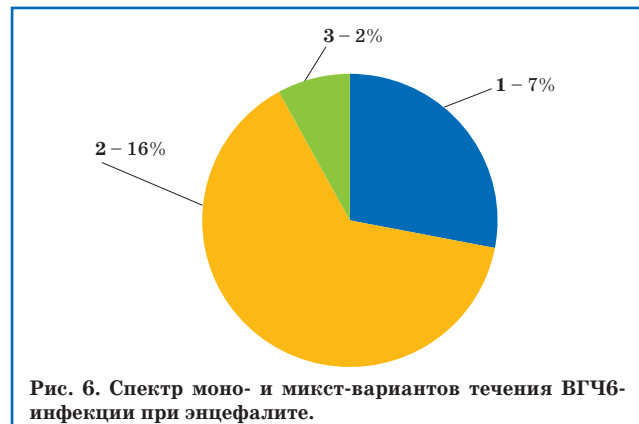
В данную группу вошли дети с локализационно-обусловленными, генерализованными формами эпилепсии, а также со специфическими синдромами:

- очаговая эпилепсия у детей с изменениями теменных и височных долей на МРТ, возникшая после перенесенной внезапной экзантемы;
- криптогенная фокальная эпилепсия у детей с фебрильными судорогами после перенесенного энцефалита неустановленной этиологии в анамнезе;
- криптогенная эпилепсия с трансформацией височно-теменных долей у детей с внутриутробным инфицированием, подтвержденным лабораторно при обследовании матерей;
- генерализованная эпилепсия после перенесенной вирусной инфекции, на фоне которой у

части пациентов впервые возникал судорожный синдром, перешедший в статусное течение приступов без эпилептиформности.

Можно сделать вывод, что на фоне ВГЧ6-инфекции наиболее часто выявляется криптогенная эпилепсия. Диагноз выставляли с учетом характера судорог, характерных изменений на ЭЭГ, результатов нейровизуализации, отсутствия клинических симптомов и лабораторных данных, характерных для нейроинфекции.

Острый энцефалит диагностировали у 24 (25%) детей, из которых острая ВГЧ6-инфекция была у 22 (23%): у 7 (7%) в виде моно-ВГЧ6-инфекции и у 15 (16%) – в виде микст-варианта; у 2 (2%) детей энцефалит развился на фоне персистирующей микст-ВГЧ6-инфекции (рис. 6).



В спектре микст-ВГЧ6-инфекции у больных острым энцефалитом определялись следующие сочетания вирусов герпеса: ВГЧ6+ВПГ – 3 детей; ВГЧ6+ЭБВ+ЦМВ – 6 детей; ВГЧ6+ВПГ+ЦМВ – 3 детей и ВГЧ6+ЭБВ – 5 детей.

Нейропатия на фоне ВГЧ6-инфекции отмечена у 9 (9,4%) детей: у 6 (6,2%) имело место поражение зрительного нерва в виде диплопии, косоглазия, снижения остроты зрения и у 3 детей (3,2%) диагностировали парез нижних конечностей. Острая моно-ВГЧ6-инфекция регистрировалась у 2 (2,1%) детей с поражением зрительного нерва, у 5 (5,2%) – острая микст-ВГЧ6-инфекция и у 2 (2,1%) имела место хроническая персистирующая моно-ВГЧ6-инфекция в стадии реактивации.

Пациентам, у которых выявлялась герпетическая инфекция, назначали противовирусную и интерферонотерапию, на фоне которой достигались купирование острой ВГЧ6-инфекции или снижение активной персистенции ВГЧ6 наряду с другими герпесвирусами. В качестве примеров ниже приводим данные двух историй болезни.

Больной И. 2 лет 5 мес находился в инфекционном отделении Морозовской ДГКБ с 6.02.14 по 14.03.14.

В возрасте 2 лет впервые возник приступ кратковременных генерализованных тонико-клонических судорог на фоне повышения температуры тела до 38,5 °С. Всего отмечалось 3 аналогичных приступа в течение ближайших 6 месяцев, все на фоне фебрильной провокации.

Неоднократно проводилась ЭЭГ — эпилептиформная активность не регистрировалась.

Госпитализирован для обследования по направлению поликлиники в связи с повторными эпизодами фебрильных судорог.

Из анамнеза жизни: ребенок от II беременности, протекавшей на фоне угрозы выкидыша на сроке 8 нед, токсикоза и анемии; ОРВИ, гестоза, цистита в III триместре.

Роды II на 33–35-й неделе, самостоятельные. В раннем периоде жизни наблюдался неврологом по поводу повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Привит по индивидуальному графику вакцинации. Редко болел респираторными инфекциями.

При осмотре состояние средней тяжести. По органам без видимой патологии. В неврологическом статусе: менингеальных, общемозговых симптомов нет. Череп округлой формы, перкуторно звук не изменен. Черепно-мозговые нервы – легкая асимметрия глазных щелей OD<OS. Мышечный тонус физиологичен D=S. Сухожильные рефлексы средней степени силы D=S. Патологических рефлексов нет. Координаторных нарушений нет. Вегетативно-трофическая сфера – без патологии. Психомоторное развитие соответствует возрасту.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – без патологии.

Мазок из зева на микрофлору, мазок из носа на ВЛ 29.11.13 – отрицательно.

ЭКГ: ритм синусовый, синусовая нерезкая аритмия, ЧСС 115–103 в мин, вертикальное положение электрической оси сердца.

УЗИ органов брюшной полости: ЭХО-признаки диффузных изменений поджелудочной железы, по другим органам без выраженных структурных изменений и патологических включений.

ЭЭГ 30.11.13: основная активность сформирована в соответствии с возрастом; фотостимуляция: фотопароксизмальной реакции не выявлено; гипервентиляция пациентом не выполнена; эпилептиформной активности не выявлено.

МРТ головного мозга 30.11.13: данных за наличие структурной патологии головного мозга не получено.

Выявлены антитела класса IgG к ЦМВ в диагностическом титре. Обнаружены маркеры ВГЧ6-инфекции – антигены методом НРИФ в клетках крови; ДНК ВГЧ6 в ПЦР – положительно, что, в совокупности данных свидетельствовало об активно текущей ГВИ 6-го типа на фоне неактивной персистирующей ЦМВ-инфекции.

Можно думать о том, что ребенок был инфицирован ЦМВ внутриутробно (с учетомотягощенного акушерского анамнеза), а ВГЧ6 инфицирован в постнатальном периоде.

Проведенное лечение: ацикловир 200 мг 4 раза per os – 14 дней; Виферон 1 млн МЕ 1 раз per rectum – 14 дней, далее прерывистым курсом (3 раза в неделю – 10 недель); пантогам 0,25 x 3 раза per os – 1 месяц; фенибут по 1/2 табл. 1 раз в день (на ночь); глицин по 1 табл. 2 раза в день; при повышении температуры тела выше 37,5 °С рекомендован прием антипиретиков.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, невролога, инфекциониста.

Больной Илья Ю. 5 лет. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от I беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, первых самостоя-

тельных родов на 36–37-й неделе. Вес при рождении 3520 г, длина 52 см. Ранний постнатальный период протекал без особенностей, ребенок находился на грудном вскармливании до 6 месяцев. Наблюдался неврологом по поводу задержки психоречевого развития. Физическое развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки по возрасту. Из перенесенных заболеваний – редкие ОРЗ. Аллергологический анамнез, наследственность не отягощены.

Анамнез заболевания: ребенок заболел 16.02.14, когда на фоне повышения температуры тела до 39 °С появился кашель, 18.02.14 появилась мелкоочечная сыпь с тенденцией к распространению, отмечено значительное удлинение продолжительности сна. 20.02.14 на фоне сохраняющейся температуры тела 39 °С было отмечено нарушение сознания в виде отсутствия реакции на окружающих. С 19.02 по 20.02.14 находился в Подольской ДГБ с диагнозом: «бактериальный менингоэнцефалит». При поступлении в стационар отмечались тонико-клонические судороги, купированные внутривенным введением дормикума. В отделении судороги не повторялись. Общий анализ крови – без воспалительных изменений. Ликвор: белок 990 мг/л, цитоз 202 клетки в 1 мм³ (нейтрофилы 85%, лимфоциты 15%). Проводилось лечение: дезинтоксикационная, антибактериальная терапия (цефтриаксон 1,8 г/сут), иммуноглобулин внутривенно 25 мл № 2, симптоматическая терапия.

20.02.14 был переведен в Москву в детское отделение ГИКБ № 2. 21.02.14 отмечался некупируемый судорожный приступ, в связи с чем ребенок был переведен в ОРИТ. Ликвор: цитоз 4/3 клеток, белок 0,4‰. Получал лечение: инфузионная, противовирусная (зовиракс 750 мг/сут), антибактериальная терапия (цефтриаксон 2 г/сут), противосудорожная (конвулекс 540 мг/сут, карбамазепин 400 мг/сут), иммуноглобулинотерапия – октагам 10 г/сут, респираторная поддержка (ИВЛ), плазмаферез № 2. Судороги сохранялись, интубирован.

27.02.14 на оротрахеальной интубации переведен в ОРИТ МДГКБ с диагнозом: «судорожный синдром неясной этиологии. FIRES – синдром». Состояние оставалось тяжелым, отмечались левосторонний гемисиндром, периодически тонико-клонические судороги в левых конечностях, мимической мускулатуре, девиация глаз влево. Катаральные явления в ротоглотке, на слизистой оболочке ротовой полости афтозный стоматит. По остальным органам грудной клетки и брюшной полости без видимой патологии.

Проводилась антибактериальная (цефтриаксон 100 мг/сут, флюконазол 100 мг/сут, трифамокс 750 мг/сут), противовирусная терапия (ацикловир 600 мг/сут), антиэпилептические препараты (конвулекс 600 мг/сут, реланиум, тиопентал натрия, бензонал), нейропротективная терапия (цитофлавин, мексидол). На фоне проводимой терапии купирован стойкий судорожный статус, однако судорожная активность периодически сохранялась. 20.03.14 был переведен из реанимации в инфекционно-боксованное отделение.

Динамика показателей гемограммы, коагулограммы и биохимического анализа крови представлена в табл. 2–4.

Показатели общего анализа крови в динамике

Дата	Эритроциты, 10 ¹² /л	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Юные нейтрофилы	Палочкоядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Базофилы, %	Плазматические клетки, %	СОЭ, мм/ч
27.02.14	2,99	86	138	4,0	–	–	66,6	–	22,4	9,2	–	–	
04.03.14	3,45	92,7	266	6,7	миел 1	5	65	2	19	8	–	–	32
16.03.14	3,59	98	299	9,0	–	3	66	–	12	17	–	–	
08.04.14	3,79	121	217	6,1	–	2	56	2	35	5	–	–	3

Таблица 3

Показатели коагулограммы в динамике

Показатели	Норма	27.02	2.03	7.03
Фибриноген, г/л	2–4	2,08	2,72	3,16
Протромбиновый индекс, %	70–140	107	85	73
МНО	0,85–1,15	1,04	1,2	
АЧТВ, с	25,1–36,5	23,8	28,9	22,7
Тромбиновое время, с	14–21	24,3	24,0	21,7
Этаноловый тест		отр.	отр.	

Осмотр ЛОР-врача 28.02.14: ОРВИ, острый катаральный риносинусит, двусторонний острый туботит.

Осмотр окулиста 27.02.14: диски зрительных нервов бледно-розовые, контуры четкие, артерии несколько сужены, сетчатка без очаговой патологии; 1.03.14: диски зрительных нервов бледно-розовые, контуры четкие, артерии узковаты, видимая периферия без особенностей; 21.03.14: патологии не выявлено.

Методами ИФА и РНИФ в крови 1.04.14 обнаружены антитела класса IgG к ЦМВ, ЭБВ в диагностических титрах, высокие титры антител класса IgG к ВПГ1; антитела к вирусу краснухи не обнаружены. В клетках крови обнаружены антигены ВГЧ6.

Посев ликвора 3.03.14 на микрофлору и исследование на грибы: отрицательно.

Исследование методом ПЦР ликвора 3.03.14: ВГЧ6, ВПГ1, ВПГ2, ЦМВ, *Chlamydomypha pneumoniae*, *Toxoplasma* не обнаружены.

КТ головного мозга 27.02.14: признаки отека головного мозга, содержимого основной пазухи, утолщение слизистой оболочки клеток основной кости.

МРТ головного мозга 28.02.14: структурных изменений головного мозга не выявлено; признаки двустороннего мастоидита, выраженного этмоидита, сфеноидита.

18.03.14 на основании МРТ-картины данных за патологические изменения в веществе головного мозга не выявлено.

МРТ головного мозга, шейного и верхнегрудного отделов позвоночника 2.04.14: очаговых изменений в головном мозге и спинном мозге на исследованном уровне не выявлено.

Консультация генетика 4.03.14: дифференциальную диагностику следует проводить с нейродегенеративным заболеванием.

Обследование в лаборатории наследственных болезней обмена веществ 4.03.14: по результатам исследования данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено.

Исследование мочи на органические кислоты 4.03.14 (обследован в лаборатории наследственных болезней обмена веществ): в моче пациента повышена концентрация гиппуровой кислоты, изобутирилглицина, тиглилглицина, субериновой кислоты, этиалоновой кислоты, что может быть обусловлено особенностями питания.

Рентгенография и КТ органов грудной клетки без патологии; ЭКГ в динамике без патологии; УЗИ органов брюшной полости без патологии.

ЭЭГ 3.03.14: биоэлектрическая активность голов-

ного мозга дезорганизована, диффузно замедлена, предшественники корковых ритмов не определяются, на фоне усиления диффузной β -активности с фронто-темпоральным преобладанием отмечается региональное замедление Δ -диапазона, преобладающее в правой затылочной области. Типичной эпилептиформной активности нет.

Консультация невролога 5.03.14: можно думать о синдроме эпилепсии, связанном с фебрильной инфекцией (FIREC синдром).

ЭЭГ 24.03.14: биоэлектрическая активность мозга дезорганизована диффузной, медленной активностью θ - Δ -диапазонов, преимущественно по правому полушарию, типичной эпилептиформной активности нет, зональные различия умеренно сглажены.

ЭЭГ-ВМ 6.04.14: в фоне доминирует диффузная θ -активность в сочетании с волнами Δ -диапазона с амплитудным акцентом в лобно-центральных отделах без устойчивой латерализации. Сон носил циклический характер, дифференцировка сна по стадиям и фазам сохранена, несколько ослаблена, физиологические паттерны сна регистрируются, отмечается преобладание диффузной медленно волновой активности θ - Δ -диапазона с акцентом по электродам правого полушария преимущественно в теменно-височно-затылочных отделах. Наиболее представлена II стадия фазы медленного сна. В бодрствовании зарегистрированы эпизоды периодического и продолженного регионального θ - Δ замедления в правой теменно-височно-затылочной области. Эпилептических приступов, паттернов эпилептических приступов и эпилептиформной активности в ходе исследования не зарегистрировано.

ЭЭГ 4.04.14: на участках записи, свободных от артефактов, типичной эпилептиформной активности нет, биоэлектрическая активность мозга дезорганизована медленной активностью θ - Δ -диапазонов, преобладающей по правому полушарию зональные различия сглажены, амплитуда фоновой активности сниже-

Показатели биохимического анализа крови в динамике

Показатели	27.02	28.02	3.03	4.03	5.03	8.03	12.03	17.03	24.03	1.04	10.04	Норма
Общий белок, г/л	71	69		61	63	70	66	66	66	63	61	65–85
Альбумин, г/л		38		31		31	39	38	38	38	39	35–48
Мочевина, ммоль/л	6,7	4,9	3,6	7,7		1,4	4,2	4,3	6,3	4,1	1,8	1,7–8,3
Креатинин, мкмоль/л	53	50	63	64		31	38	44	44	46	39	30–60
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,8	1,5		1			1	1			0,7	до 4,1
Билирубин непрямой, мкмоль/л		5,6		4,4			6,2	3,6			5,1	до 16,5
Холестерин, ммоль/л				3,2								до 5,2
β -липопротеиды, ед.				52								35–55
Калий, ммоль/л	4,4			3,1	6	5,9			3,3	4,4	4	3,5–6,0
Натрий, ммоль/л	143			138	168	140			141	145	137	135–150
Хлор, ммоль/л					111	102						98–111
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,97			1,12	1,56	1,15			1,01		1,06	1–1,25
Кальций общий, ммоль/л										2,28	2,26	
Фосфор, ммоль/л				1,56					1,4	1,31	1,43	1,29–2,26
Щелочная фосфатаза, Ед/л				83								93–309
АЛТ, Ед/л	71	81		63			172	101	88	21	20	до 40
АСТ, Ед/л	131	199		94			81	48	43	37	36	до 45
ЛДГ, Ед/л		491					501	332	305		308	до 480
СРБ, г/л		0,005		0,022			0,013	0,001				до 0,003
α -амилаза, Ед/л				22								28–100

на, корковые ритмы бодрствования не определяются. Функциональные пробы без особенностей.

Показатели нейронспецифической енолазы (NSE) 10.04.14: 30,9 нг/мл (норма до 20 нг/мл).

МРТ головного мозга 18.03 и 2.04.14: МР-признаков наличия очаговых изменений в головном и спинном мозге на исследованном уровне не выявлено.

Консилиум в составе инфекционистов и реаниматологов 12.03.14: тяжесть состояния обусловлена тяжелой неврологической симптоматикой за счет синдрома эпилепсии, связанного с фебрильной инфекцией (FIRES-синдром) на фоне смешанной персистирующей ВПГ1, ЦМВ, ВЭБ-инфекций и активно текущей ГВИ 6-го типа (по данным ИФА и НРИФ). Дифференциальный диагноз проводится между FIRES-синдромом и энцефалитом, хотя с учетом отсутствия возбудителя в ликворе, нормальных данных МРТ головного мозга, больше данных за FIRES-синдром. В настоящее время имеет место фокальная эпилепсия, вероятно, лобная справа.

Консультация невролога 18.03.14: FIRES-синдром, состояние после рефрактерного эпилептического статуса. Симптоматическая эпилепсия.

Проведенное лечение:

1) противосудорожная терапия (тиопентал натрия 1% 100,0 внутривенно капельно 1 раз/сут 27.02; 200 мг 28.02–2.03; 1 г 3.03–4.03.14, в дальнейшем:

реланиум, фулсед, конвулекс, кеппра в возрастных дозах);

2) антибактериальная терапия (цефтриаксон 1 г х 2 раза/сут внутривенно 10 дней, трифамокс 750 мг + физиологический раствор 50 мл внутривенно капельно 3 раза/сут 5 дней;

3) флуконазол 100 мг внутривенно-капельно 1 раз/сут 5.03–13.03.14;

4) дезинтоксикационная терапия (цитофлавин 5 + физиологический раствор 50 мл внутривенно капельно 1 раз/сут 3.03–11.03.14, глюкозо-солевые растворы, нейровитамины);

5) противогерпетическая терапия (ацикловир 200 мг + физиологический раствор 50 мл х 3 раза/сут внутривенно капельно 28.02–13.03.14);

6) иммуноглобулин 50 внутривенно капельно 28.02–1.03, 3.03 + нецитотект 20 внутривенно капельно 12.03–16.03.14;

7) диакарб 1 табл. х 1 раз/день внутрь 28.02–27.03.14;

8) аспаркам $1/2$ табл. х 3 раза/день 21.03–1.04.14;

9) бензонал $1/2$ табл. (100 мг) х 2 раза/день внутрь 1.03–3.03.14;

10) дексазон 4 мг х 4 раза/день внутривенно 28.02–7.03, 1 мг 1 раз/сут + 2 мг 2 раза/сут 8.03–14.03, мг раза/сут 15.03–24.03, 2 мг 1 раз/сут 25.03–28.03.14;

11) эссенциале 5 + глюкоза 5% 50 мл внутривенно

капельно 1.03–4.03, 1 капс. х 1 раз/сут внутрь 5.03–12.03.14;

12) мексидол 1 + физиологический раствор внутривенно капельно 1 раз/день 6.03–31.03; 0,125 мг х 2 раза/день с 1.04.14;

13) мидокалм 75 мг внутримышечно 2 раза 8.03–14.03.14;

14) виферон 500 тыс МЕ 1 раз/день 8.03–2.04.14;

15) панангин $1/2$ табл. х 2 раза/день 1.04–8.04.14;

16) пантогам 250 $1/2$ табл. х 2 раза/день (утро, день) с 7.04.14;

17) ЛФК для конечностей с целью профилактики образования контрактур, дыхательная гимнастика № 11;

18) ФЗТ, массаж нижних конечностей № 5;

19) обработка афт на слизистой оболочке рта мирамистином, бриллиантовой зеленью;

20) элькар 30% 20 кап. х 3 раза/сут с 5.04. по 10.04.14.

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде отсутствия повторных приступов судорог, нормализации моторных функций в конечностях, улучшения фразовой речи. При вирусологическом обследовании в динамике методом НРИФ и ИФА 24.06.14 маркеров активной ГВИ не обнаружено. Для дальнейшего лечения и наблюдения был направлен в городской неврологический центр, где наблюдается по настоящее время.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что ГВИ диагностированы у 87% детей с неврологической патологией, что указывает на достаточно большую вероятность того, что эти инфекционные агенты, особенно ВГЧ6, играют роль в генезе развития фебрильных судорог, эпилепсии и нейропатии.

У детей первого года жизни существует вероятность ложноположительных результатов, что связано с выявлением материнских IgG-антител к возбудителям ГВИ в крови. При обследовании матерей можно исключить диагноз первичного или внутриутробного инфицирования. Выявление у больного ДНК вируса, антител IgM и антигенов вируса в мононуклеарах исключает ложноположительный результат и свидетельствует о течении острой инфекции. Существует вероятность получения ложноотрицательного результата у детей раннего возраста, при обследовании которых отсутствуют маркеры ВГЧ6-инфекции, в то же время у их матерей в крови обнаруживаются высокие диагностические титры антител IgM ВГЧ6, что не исключает латентного течения

данной инфекции у этих детей. Таким образом, комплексное обследование пары мать–ребенок полным спектром анализов (ИФА, НРИФ, ПЦР) на выявление маркеров вирусов семейства герпесов важно для постановки верного диагноза.

Диагноз хронической инфекции нелегко доказать при помощи стандартных лабораторных исследований, поэтому пациенты должны быть обследованы полным спектром анализов: ИФА для определения специфических антител, НРИФ с целью идентификации антигенов герпесвирусов 1-го, 2-го, 4-го, 5-го и 6-го типов в клетках крови, ПЦР (real-time) на ДНК вирусов семейства герпесов. В возрастной группе до 7 лет имеет смысл обследование матери тем же набором исследований для исключения риска внутриутробного инфицирования, ложноположительного результата у детей первого года жизни, имеющих титры IgG, а также для исключения течения латентной инфекции у детей с низким антительным ответом.

Острая ВГЧ6-инфекция в моноварианте регистрируется у 34% пациентов с вирусными энцефалитами и у детей с атипичными или повторными эпизодами судорог.

ВГЧ6-инфекция может сохраняться в мозговой ткани даже после того, как специфические антитела, выработанные во время первичной инфекции, уже не выявляются в плазме крови.

Острая ВГЧ6-микст-инфекция чаще регистрируется при формировании эпилепсии. У 68% детей с эпилепсией в анамнезе имеет место атипичное течение фебрильных судорог.

Персистирующая моно-ВГЧ6-инфекция, по нашим данным, не встречалась ни в одной из групп, в то время как при ВГЧ6-инфекции в сочетании с другими герпесвирусами регистрируются поражения нервной системы, что может свидетельствовать о реактивации ВГЧ6 при микст-инфицировании.

Дети с такими диагнозами, как судорожный синдром, эпилепсия, нейропатия нуждаются в обследовании полным спектром анализов (ИФА, НРИФ, ПЦР) на выявление маркеров вирусов семейства герпесов, с акцентом на ВГЧ6. Пациентам, у которых выявляется герпетическая инфекция, необходимо назначение противовирусной и интерферонотерапии с целью купирования активности ГВИ. Кроме того, эти дети нуждаются в ноотропной терапии, динамическом наблюдении и обследовании до полной ликвидации репликативной активности вируса.

Литература

1. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей. Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2006.
2. Soldan SS, Berti R, Salem N, Voumvourakis KI, Kitsos DK, Tsiodras S, Petrikos G, Stamboulis E. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010; 85 (11): 1023–1030.
3. Nora-Krukke Z, Chapenko S, Logina I, Millers A, Platkajis A, Murovska M. Human herpesvirus 6 and 7

reactivation and disease activity in multiple sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2011; 47 (10): 527–531.

4. Chi J, Gu B, Zhang C, Peng G, Zhou F, Chen Y, Zhang G, Guo Y, Guo D, Qin J, Wang J, Li L, Wang F, Liu G, Xie F, Feng D, Zhou H, Huang X, Lu S, Liu Y, Hu W, Yao K. Human herpesvirus 6 latent infection in patients with glioma. *J. Infect. Dis.* 2012; 206 (9): 1394–1398.

5. Livingston S. The diagnosis and treatment of convulsive disorders in children. Springfield: Charles C. Thomas, 1954.