

Е.Ю. Скрипченко¹, Ю.В. Лобзин², А.Б. Пальчик¹, Г.П. Иванова¹,
Е.А. Мурина², Н.В. Скрипченко²

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ ИХ РАЗВИТИЯ ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ У ДЕТЕЙ

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
²ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург, РФ

*E.Y. Skripchenko¹, Y.V. Lobzin², A.B. Palchik¹, G.P. Ivanova¹,
E.A. Murina², N.V. Skripchenko²*

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS AND PROGNOSIS OF THEIR DEVELOPMENT AFTER VARICELLA IN CHILDREN

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;

²Scientific Research Institute of Children's Infections, Russian Federal Biomedical Agency, St. Petersburg, Russia

В России имеет место эпидемический подъем заболеваемости ветряной оспой (ВО) среди детей, который составляет ежегодно 3000–5500 случаев на 100 000 детей. У 10–20% детей заболевание протекает с осложнениями. Под наблюдением находились 480 детей с ВО, госпитализированных в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга и НИИ детских инфекций. Всем детям проводили клинико-неврологический мониторинг, этиологическую верификацию заболевания методом ПЦР и ИФА крови. 102 пациента дополнительно обследованы на различные герпес-вирусы. Проводили клинический анализ крови с расчетом лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф-Калифа. Выявлено, что у 132 детей (27,5%) имело место осложненное течение ВО с развитием неврологических осложнений, среди которых преобладали энцефалиты (70,5%) по сравнению с менингитами (10,6%), энцефалической реакцией (9,8%), синдромом менингизма (4,5%), миелитами (1,5%), полиневропатиями (1,5%), невропатией лицевого нерва (0,8%) и субарахноидальным кровоизлиянием (0,8%). Определены основные показатели, значимые для прогнозирования развития неврологических осложнений при ВО у детей. Показаны возможности разработки и использования многофакторных математико-статистических моделей прогнозирования возможности развития неврологических осложнений при ВО у детей. Обоснована ранняя этиотропная терапия, включающая ацикловир и рекомбинантный интерферон альфа 2 (Виферон) при прогнозировании осложненного течения ВО.

Ключевые слова: ветряная оспа, неврологические осложнения, дети, прогноз, статистический анализ.

In Russia, there is an epidemic rise of varicella incidences among children, 3000–5500 cases per 100 000 children annually. 10–20% of children have complications, caused by the disease. The study included 480 children with varicella, hospitalized in Children's City Clinical Hospital n.a. N.V. Filatov, St. Petersburg, and Research Institute of Children's Infections. All children underwent clinical neurological monitoring and disease etiological verification by PCR and ELISA methods. 102 patients additionally underwent various herpesviruses examinations. The researchers conducted clinical blood analysis with leukocyte intoxication index (LII) calculation. The study revealed, that 132 children (27,5%) had severe disease course with neurological complications development, such as encephalitis (70,5%), meningitis (10,6%), brain responses (9,8%), meningism

Контактная информация:

Скрипченко Елена Юрьевна – к.м.н., доц. каф. психоневрологии ФП и ДПО ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Тел.: (911) 255-85-98, E-mail: wwave@yandex.ru
Статья поступила 4.12.15, принята к печати 11.01.16.

Contact Information:

Scripcenco Elena Yurievna – Ph.D., Associate Professor of Psychoneurology Department, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
Address: Russia, 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2
Tel.: (911) 255-85-98, E-mail: wwave@yandex.ru
Received on Dec. 4, 2015, submitted for publication on Jan. 11, 2016.

syndrome (4,5%), myelitis (1,5%), polyneuropathy (1,5%), facial nerveneuropathy (0,8%) and subarachnoid hemorrhage (0,8 %). The data allowed to define main parameters important for predicting the development of neurological complications in children with varicella. The article provides development and use possibilities of multivariate mathematical statistical models to predict neurological complications in children with varicella; grounds earlier etiotropic therapy, including acyclovir and recombinant interferon alpha 2 (Viferon) in predicting varicella complications.

Keywords: varicella, neurological complications, children, prognosis, statistical analysis.

В Российской Федерации за последние годы имеет место эпидемия ветряной оспы (ВО) среди детей, причем отмечается неуклонная тенденция роста заболеваемости (в РФ в 2013 г. заболеваемость на 100 тыс населения составила 558,7, среди детей до 17 лет – 2846,2 на 100 000 детей до 17 лет, а в 2014 г. – 646 и 3256,3 соответственно). В ряде регионов РФ заболеваемость ВО существенно превышает таковую в РФ. К примеру, в Санкт-Петербурге в 2014 г. общая заболеваемость ВО составила 949,7 на 100 000 населения и 6355,1 – среди детей до 17 лет [1]. Частота ВО в структуре общей инфекционной заболеваемости составляет от 1,5 до 3% (6000–10 000 случаев в год), причем на долю детей от общего числа больных ВО приходится 94–95%. От 5 до 6% ежегодно среди заболевших ВО составляют взрослые лица [1–6]. Повышение заболеваемости ВО сопровождается возрастанием частоты тяжелого течения заболевания, требующего госпитализации больного в стационар. Известно, что основное место в патогенезе ВО занимает инфекционно-воспалительный процесс, в который за счет тропности возбудителя к нервной ткани вовлекается нервная система [7]. Эпидемический подъем заболеваемости ВО определил повсеместный рост неврологических осложнений. Частота неврологических осложнений при ВО составляет до 60–65% случаев [6, 8, 9]. Неврологические осложнения ВО развиваются чаще у детей в возрасте от 4 до 6 лет [10]. Непрерывающаяся десятилетиями в России эпидемия ВО ежегодно уносит из жизни от 50 до 70 детей и взрослых, причиной чего, как правило, являются неврологические осложнения [9]. Наиболее тяжелые последствия неврологических осложнений при ВО вызывают особую тревогу клиницистов, ввиду чего прогнозирование тяжелых неврологических осложнений является актуальным, особенно в острый период болезни, когда возможно с помощью коррекции этиотропной и иммуномодулирующей терапии предотвратить неблагоприятный исход заболевания. Несмотря на изученность течения ВО, критерии прогнозирования касались только исходов заболевания и зависели от сроков развития неврологических осложнений и своевременности начатой терапии [11–13]. Результатом наблюдений ряда авторов течения ВО у детей явилось выявление закономерностей развития неврологических осложнений [5, 7–9]. Было установлено, что неврологические осложнения развиваются, как правило, на 2–11-й день от начала заболе-

вания или на 3–8-е сутки от начала высыпаний, однако симптомы со стороны нервной системы могут возникать с первых дней появления сыпи в виде вялости, головной боли, тошноты, чаще на фоне лихорадки. Поражение ЦНС, проявляющееся острой мозжечковой атаксией и симптомами раздражения мозговых оболочек, диагностируется приблизительно через 21 сутки после появления сыпи [5]. Исходы при ветряночном энцефалите, особенно при мозжечковой форме, как правило, благоприятные – полное выздоровление наступает к 21-му дню от начала заболевания. При церебральной форме могут быть резидуальные последствия в виде эпилепсии, пирамидных и экстрапирамидных нарушений (15%). Летальность при ветряночном энцефалите достигает 10%. Неврологические осложнения наблюдаются у ослабленных больных и при наличии сопутствующих заболеваний, характеризуются общим сосудистым поражением ЦНС и проявляются следующими симптомами: головная боль, рвота, беспокойство, судороги и тяжелые расстройства сознания. Прогноз значительно хуже, чем при поражении головного мозга (ветряночном энцефалите) [5–8]. Доказано, что развитие осложнений при ВО характерно при наличии у пациента иммунодефицита (как первичного, так и вторичного), острого начала заболевания (повышения температуры тела до 38,5 °С и появления пятнисто-папулезной сыпи, новые элементы которой появляются толчками с интервалом 24–48 ч), данных вирусологической диагностики, позволяющей подтвердить этиологию заболевания (выявить вирус варицелла-зостер (VZV) методом полимеразной цепной реакции – ПЦР или иммуноферментного анализа – ИФА) [2, 7, 14]. Однако все представленные способы прогнозирования течения ВО являются описательными. Неврологические осложнения при ВО у детей, как правило, констатируются лишь тогда, когда появляются клинические симптомы, что значительно продлевает сроки терапии и пребывания больного в стационаре.

Цель исследования: охарактеризовать неврологические осложнения при ВО у детей и определить прогностические критерии их развития.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 480 пациентов, больных ВО в возрасте от 2 мес до 18 лет, госпитализированных в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга и НИИ детских инфек-

ций. Неосложненное течение ВО имело место у 40,8% пациентов (n=196), в 59,2% (n=284) случаев течение заболевания было осложненным. Среди всех осложнений, выявляемых при ВО у детей, в 65,5% имели место осложнения со стороны кожи и слизистых оболочек, в 46,5% – со стороны нервной системы, со стороны органов зрения и слуха – в 10,6%, со стороны дыхательной системы – в 5,3%, со стороны системы гемостаза – в 2,8%, со стороны лимфатической системы – в 1,7%, со стороны опорно-двигательной системы – в 1,4%, со стороны мочеполовой системы – в 1,1%, со стороны эндокринной системы – в 0,4% случаев. У 132 детей из 480 было отмечено развитие тяжелых неврологических осложнений (27,5%). В связи с поставленной целью все дети были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили дети, у которых имело место осложненное течение ВО с развитием неврологических осложнений (n=132), что составило 27,5%, 2-ю группу – дети с ВО без неврологических осложнений (n=348) – 72,5%. Всем детям проводили клинико-неврологический мониторинг в период стационарного лечения. Легкое течение ВО расценивалось при наличии повышения температуры тела до 37,5–38,5 °C в течение 2 дней, необильных высыпаний длительностью 2–3 дня, при отсутствии симптомов интоксикации; среднетяжелое – повышение температуры тела до 38,6–39,5 °C в течение 3 дней, обильные высыпания, в т.ч. на слизистых оболочках, длительностью 5–7 дней, умеренные симптомы интоксикации; тяжелое течение – повышение температуры тела выше 39,5 °C в течение 5–7 дней, обильные высыпания длительностью 7–8 дней, выраженные симптомы интоксикации, развитие энцефалической реакции и иных осложнений.

Осуществляли этиологическую верификацию герпесвирусов (вирус варицелла-зостер – VZV, вирус простого герпеса – ВПГ 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус – ЦМВ, вирус Эпштейна-Барра – ВЭБ, вирус герпеса – ВГ 6-го типа) в крови методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР), одновременно с этим в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли IgM и IgG к тем же герпесвирусам. Также проводили клинический анализ крови с расчетом лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф-Калифа:

$$\text{ЛИИ} = (4 \text{ миелоциты} + 3 \text{ юные} + 2 \text{ палочкоядерные} + \text{ сегментоядерные}) \cdot (\text{плазматические клетки} + 1) / (\text{лимфоциты} + \text{моноциты}) \cdot (\text{эозинофилы} + 1),$$

где ЛИИ 0,2–3 усл. ед. соответствует легкой степени интоксикации, 3,1–5 усл. ед. — средней степени, 5,1–8,5 усл. ед. — тяжелой степени, ЛИИ > 8,6 усл. ед. указывает на крайне тяжелую степень эндогенной интоксикации. Всем пациентам при поступлении в стационар проводили электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) по стандартной методике.

Регистрируя различные параметры (комплексные, клинико-лабораторные и др.), обнаружены те из них, с которыми был связан высокий риск возникновения тяжелой неврологической патологии,

вплоть до летального исхода. В течение последних 2 лет тщательно отслеживали различные показатели, приведенные ниже, и оценивали их временные параметры, совокупность которых, на наш взгляд, является необходимой и достаточной для прогнозирования высокого риска возникновения неврологических осложнений.

Статистическая обработка включала дискриминантный анализ, входящий в состав ППП Statistika. Основным предназначением указанного метода является выявление признаков (предикторов), значимо влияющих на развитие неврологических осложнений у детей с ВО, а также вычисление коэффициентов для этих признаков с целью последующего прогноза исходов заболевания для конкретного больного.

Результаты и их обсуждение

Благодаря проведенному исследованию установлено, что при ВО у детей в 27,5% случаев развиваются неврологические осложнения (n=132), среди них 97,7% связаны с поражением центральной (n=129), а 2,3% – периферической нервной системы (n=3). В результате проведенного исследования обнаружено, что как в группе детей без неврологических осложнений, так и в группе детей с неврологическими осложнениями пик заболеваемости ВО приходился на возраст с 3 до 7 лет (табл. 1). Гендерных различий выявлено не было – с одинаковой частотой болели как мальчики, так и девочки.

В ходе проведенного исследования выявлено, что неврологические осложнения в 79,5% случаев имели место у детей в возрасте до 7 лет (табл. 2).

Причем частота развития энцефалитов была наибольшей у пациентов 1–3 лет (38,8%), 4–7 лет (38,8%) и 8–12 лет (20,4%), тогда как менингоэнцефалиты определялись преимущественно в возрасте 4–7 лет (43,6%) и 8–12 лет (35,9%). Развитие серозных менингитов было характерным для пациентов 4–7 лет (35,7%) и 8–12 лет (28,6%), однако с высокой частотой (21,4%) встречалось и у детей 1–3 лет. Энцефалическая реакция, как правило, имела место у детей раннего возраста – 53,8% в возрасте до 12 мес и 23,1% у детей 1–3 лет, в отличие от синдрома менингизма, частота которого превалировала в возрасте 13–18 лет – до 50%. Поражение спинного мозга и полиневропатии наблюдались в возрасте 3–7 лет (1,5 и 1,5% соответственно).

Таблица 1

Возрастная структура пациентов с ВО

Возраст, годы	1-я группа (с неврологическими осложнениями) (n=132)	2-я группа (без неврологических осложнений) (n=348)
До 1	6,1% (n=8)	19% (n=66)
С 1 до 3	25% (n=33)	25% (n=87)
С 3 до 7	37,1% (n=49)	27,3% (n=95)
С 8 до 12	25% (n=33)	6% (n=21)
С 13 до 18	6,8% (n=9)	23% (n=79)

Частота неврологических осложнений при ВО в зависимости от возраста

Неврологические осложнения	До 12 мес		1–3 года		4–7 лет		8–12 лет		13–18 лет		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Энцефалит	–	–	21	38,8	21	38,8	11	20,4	1	1,9	54	40,9
Менингоэнцефалит	–	–	5	12,8	17	43,6	14	35,9	3	7,7	39	29,6
Энцефалическая реакция	7	53,8	3	23,1	1	7,6	2	15,4	–	–	13	9,8
Серозный менингит	–	–	3	21,4	5	35,7	4	28,6	2	14,3	14	10,6
Синдром менингизма	–	–	1	16,7	1	16,7	1	16,7	3	50	6	4,5
Миелит	–	–	–	–	2	1,5	–	–	–	–	2	1,5
Субарахноидальное кровоизлияние	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,8	1	0,8
Полинейропатия	–	–	–	–	2	1,5	–	–	–	–	2	1,5
Невропатия лицевого нерва	–	–	–	–	–	–	1	0,8	–	–	1	0,8
Итого	8	6,1	33	25	49	37,1	33	25	9	6,8	132	100

В единичных случаях имели место невропатия лицевого нерва (у пациентки 12 лет) и субарахноидальное кровоизлияние (у ребенка 13 лет).

При анализе сроков развития неврологических осложнений при ВО у детей было выявлено, что в 57,6% случаев (n=76) осложнения развивались в течение первых 7 дней от начала заболевания, у 39,4% пациентов – на 2-й неделе, реже – на 3-й неделе и позже. При анализе неврологических нарушений, развившихся у больных ВО, установлено, что в 70,5% случаев развивался ветряночный энцефалит (ВЭ), из них у 39 (41,9%) – как менингоэнцефалит. В 85% случаев определялась мозжечковая форма ВЭ, реже (15%) – церебральная форма. Как мозжечковая (синоним – церебеллярная), так и церебральная формы встречались преимущественно у детей 1–7 лет (64,5 и 10,8% соответственно). Было отмечено, что у детей с ВО, у которых развились неврологические осложнения, в 91% случаев с первого дня заболевания отмечалась пятнисто-папулезная сыпь с последующим «подсыпанием» в течение 5–7 дней, реже длительность периода высыпания продолжалась менее 5 суток – в 2% случаев и более 7 суток – в 7% случаев. В группе детей без неврологических осложнений при ВО длительность подсыпаний в 76% составляла менее 5 суток. Подобное распределение расценивалось как неспособность иммунной системы к быстрой локализации и прекращению инфекционного процесса и доказывает, что организм ребенка не способен адекватно реагировать на массивную вирусемию. Это играло значимую роль для прогнозирования неврологических осложнений.

Наблюдения показали, что у детей с неврологическими осложнениями при ВО в 52% преобладала стойкая гипертермия 39–40 °С в течение 3–5 дней, что свидетельствовало о центральном генезе лихорадки. У 57% пациентов с неосложненным течением ВО подъемы температуры тела не превышали 37,5 °С. Не исключено, что стойкая и высокая лихорадка может быть обусловлена перинатальным повреждением центральных

структур терморегуляции, расположенных в диэнцефальной области гипоталамуса в результате гипоксии и ишемии. Этот факт также является прогностически значимым показателем развития неблагоприятного течения ВО.

При изучении преморбидного фона у детей с ВО было установлено его неблагоприятное в 86% случаев (табл. 3). При этом обращает на себя внимание в структуре неблагоприятных факторов преморбидного фона достоверно высокая частота у детей 1-й группы гипоксически-ишемического поражения ЦНС (ГИП ЦНС) – до 72% (в отличие от 2-й группы – 15%).

Вероятно, развитие осложненного течения ВО у детей с неблагоприятным фоном является закономерным, поскольку известно, что в результате гипоксии и ишемии повреждаются гематоэнцефалический барьер и корковые нейроны, а также происходит деструкция глиального и нейронального компонентов головного мозга, что влияет на его биоэлектрическую активность

Таблица 3

Преморбидный фон пациентов с ВО

Признаки	1-я группа (с неврологическими осложнениями) (n=132)	2-я группа (без неврологических осложнений) (n=348)
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери	58% (n=77)	59% (n=206)
Гестоз беременных	17% (n=22)	41% (n=143)
Внутриутробные инфекции	8% (n=10)*	22% (n=75)
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	72% (n=95)*	15% (n=51)
Низкая оценка по шкале Апгар при рождении	42% (n=56)	35% (n=122)
Не отягощен	11% (n=15)	20% (n=68)

Здесь и в табл. 4: *достоверно по сравнению со 2-й группой (p<0,05).

[15, 16]. Помимо этого, в результате гипоксии повышается продукция свободных радикалов, оксида азота, активность антиоксидантной защиты. Однако в условиях длительной (хронической) гипоксии плода наступает истощение антиоксидантной защиты, возрастает образование пероксинитрита, стимуляция захвата Ca^{2+} митохондриями, что приводит к разобщению процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, а также к окислительному повреждению ферментов, белков, нуклеиновых кислот, ионных каналов клетки, прямому токсическому действию на нервную систему и другие органы. Все в совокупности обуславливает морфологические изменения нейронов, глии и функциональные нарушения со стороны различных органов и систем [17].

Эти фоновые морфологические изменения служат предиктором развития осложненного течения инфекционного процесса у больных ВО. Если учесть, что одним из свойств VZV является тропность к нервной ткани, то, безусловно, дети с ГИП ЦНС представляют собой группу риска по вероятности неврологических осложнений, что установлено в данном исследовании.

При ЭЭГ-обследовании детей, переносивших ВО, было выявлено, что наиболее неблагоприятным в плане прогноза неврологических осложнений при ВО у детей при наличии поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза служит обнаружение на ЭЭГ снижения индекса основного физиологического ритма менее 30%, повышенной пароксизмальной активности в виде диффузных острых волн и вспышек медленной активности амплитудой более 100 мкВ в течение 3 дней со дня поступления, или хотя бы в одном из этих дней свидетельствуют о неблагоприятном морфологическом фоне для развития тяжелых неврологических осложнений при ВО. Для достоверного обнаружения изменений на ЭЭГ необходима ежедневная регистрация в течение 3 суток или хотя бы в один из этих дней. Показатели были получены эмпирическим путем (табл. 4).

Обнаружение у пациентов с ВО измененной биоэлектрической активности головного мозга свидетельствует о высоком риске развития последующих неврологических осложнений. Авторами впервые выявлены ЭЭГ-предикторы развития неврологических осложнений при ВО, позволяющие своевременно прогнозировать неблагоприятное течение и являющиеся основанием для более агрессивной терапии с острого периода заболевания. Следует отметить, что исследования биоэлектрической активности головного мозга у больных ВО предпринимались и ранее, однако при уже развившихся осложнениях. В.К. Kleinschmidt и соавт. (1996) [16] описали характерные для ВЭ паттерны, регистрирующиеся на ЭЭГ, в виде угнетения α -ритма, наличия медленных Δ - и θ -волн, острых пик-волн быстрого диапазона. Неблагоприятны

Таблица 4

Характеристика ЭЭГ у детей с ВО

Параметры ЭЭГ	1-я группа (с неврологическими осложнениями) (n=132)	2-я группа (без неврологических осложнений) (n=348)
Снижение индекса основного физиологического ритма менее 30%	70% (n=92)*	24% (n=85)
Повышение пароксизмальной активности в виде диффузных острых волн и вспышек медленной активности амплитудой более 100 мкВ	70% (n=92)*	24% (n=84)
Возрастные значения в пределах нормы	25% (n=34)*	76% (n=257)

в плане исходов ВЭ длительные периоды молчания. Периодические эпилептиформные разряды в височных долях – косвенный признак наличия ВЭ.

Известно [18], что количественные показатели лейкоцитов крови и особенно показатели лейкоцитарной формулы являются дополнительными методами исследования, имеющими значение в диагностике острых воспалительных, гнойно-деструктивных заболеваний, осложненных разной локализацией и этиологией. С помощью применения интегральных математических показателей лейкоцитарной формулы периферической крови можно расширить возможности получения информации о состоянии иммунологической реактивности организма. ЛИИ, как правило, используют как показатель процессов тканевой дегенерации и уровня эндогенной интоксикации. ЛИИ в пределах 0,2–3 усл. ед. соответствуют легкой степени интоксикации, 3–5 усл. ед. – средней степени интоксикации, более 5,0 усл. ед. – тяжелой степени интоксикации. В ходе данного исследования проведен анализ ЛИИ у детей, больных ВО различной степени тяжести с осложненным и неосложненным течением (табл. 5).

Установлено, что у 71% пациентов со среднетяжелым и 91% детей с тяжелым течением ВО с неврологическими осложнениями значения ЛИИ были в пределах 0,2–3 усл. ед. У пациентов без неврологических осложнений как со среднетяжелым, так и тяжелым течением, значения ЛИИ в преобладающем числе случаев составили более 3 усл. ед., что соответствовало тяжести заболевания. Выявленная обратная корреляционная зависимость между тяжестью течения ВО при наличии осложненного течения заболевания и значениями ЛИИ может свидетельствовать о функциональной дисфункции иммунологической реактивности. Таким образом, возможно,

Характеристика ЛИИ у детей с ВО различной степени тяжести

Параметры ЛИИ	1-я группа (с неврологическими осложнениями) (n=132)		2-я группа (без неврологических осложнений) (n=348)		
	ВО средней степени тяжести (n=86)	ВО тяжелое течение (n=46)	ВО легкой степени тяжести (n=65)	ВО средней степени тяжести (n=250)	ВО тяжелое течение (n=33)
0,2–3 усл. ед.	71% (n=61)*	91% (n=42)**	74% (n=48)	22% (n=55)	9% (n=3)
3–5 усл. ед.	21% (n=18)*	9% (n=4)	26% (n=17)	60% (n=150)	24% (n=8)
Более 5 усл. ед.	8% (n=7)*	9% (n=4)**	–	18% (n=45)	67% (n=22)

*Достоверно по сравнению со 2-й группой ВО средней степени тяжести ($p < 0,05$), **достоверно по сравнению со 2-й группой ВО тяжелое течение ($p < 0,05$).

ЛИИ, отражающий в том числе и состояние барьерной функции крови, является прогностически значимым комплексным показателем, отражающим эффективность защиты организма от вируса ВО. Не исключено, что, с одной стороны, снижение компенсаторно-функциональной детоксикационной активности клеток крови и наличие факторов патогенности герпесвирусов в кровеносном русле способствуют возрастанию повреждающего воздействия на различные структуры нервной системы. С другой стороны, в период максимальной вирусемии сниженные или нормальные значения ЛИИ могут свидетельствовать о толерантности защитных сил организма, т.е. снижении функциональной активности клеток крови в отношении факторов патогенности вирусов, и может быть расценено как дефект иммунной системы [6, 11, 17].

С целью уточнения причин развития осложненного течения ВО и проведения скринингового исследования на наличие герпесвирусов у 352 детей, больных ВО, выявлена высокая частота инфицированности другими герпесвирусами (табл. 6).

Так, в 76,5% случаев как у детей больных ВО с неврологическими осложнениями, так и без неврологических осложнений был обнаружен VZV. Причем у пациентов с неврологическими осложнениями в 46% случаев имела место микст-инфекция VZV в сочетании с ВГ 6-го типа, в 23% – VZV одновременно с ВПГ 1-го типа и лишь в

31% случаев имела место моноинфекция VZV. Тогда как в группе детей без неврологических осложнений в 62% случаев имела место моноинфекция VZV и лишь в 38% случаев – микст-герпесвирусная инфекция. В ходе исследования установлено, что в 24% случаев у больных с ВО VZV не определялся. Однако в обеих группах, как с неврологическими осложнениями – 75%, так и без неврологических осложнений – 56% наблюдений, обнаруживался ВГ 6-го типа. Не исключено, что синдром ВО с везикулезной сыпью и осложненным течением заболевания может быть обусловлен также ВГ 6-го типа [9, 19].

Обнаружение высокой частоты микст-герпесвирусной инфекции у детей с осложненным течением ВО не исключает ее роли в формировании неблагоприятного течения заболевания. Известно, что герпесвирусы, обладая лимфотропностью, в частности, к Т- и В-лимфоцитам, оказывают выраженное иммуносупрессивное действие на иммунокомпетентные клетки, а при микст-герпесвирусной инфекции имеет место интерференция факторов патогенности, что приводит к иммунологическому срыву [5–7, 11, 19]. Это является фактором, осложняющим течение инфекционного процесса. Полученные результаты явились научным обоснованием практических рекомендаций для обязательного обследования пациентов с ВО на герпесвирусы (VZV, ВПГ 1-го типа, ВГ 6-го типа) для своевременного прогноза течения заболевания и определения тактики этиотропной терапии.

На основании проведенного исследования была разработана логистическая модель прогнозирования неврологических осложнений при ВО у детей (табл. 7). Статистически значимая ($p < 0,001$) модель прогноза развития неврологических осложнений на двух уровнях: благоприятный исход ВО – без развития неврологических осложнений (ЛКФ1) и неблагоприятный исход – наличие неврологических осложнений (ЛКФ2) имеют вид:

$$\text{ЛКФ1} = -4,8 + 2,1 * X_1 + 2,5 * X_2 + 2,7 * X_3 + 1,5 * X_4 + 1,6 * X_5 + 8,7 * X_6;$$

$$\text{ЛКФ2} = -13,8 + 6,0 * X_1 + 3,5 * X_2 + 2,8 * X_3 + 0,3 * X_4 + 0,2 * X_5 + 0,8 * X_6.$$

Таблица 6

Данные вирусологического обследования детей в различных группах

Типы герпесвирусов	1-я группа (с неврологическими осложнениями) (n=125)	2-я группа (без неврологических осложнений) (n=200)
ВПГ 1-го типа	68,8% (n=86)	88% (n=176)
ВПГ 2-го типа	–	–
VZV	51% (n=64)	93% (n=186)
ВЭБ	61% (n=76)	83% (n=165)
ЦМВ	73% (n=91)	79% (n=158)
ВГ 6-го типа	80% (n=100)	99% (n=198)

Признаки, включенные в модель прогноза тяжести течения ВО

Наименование признаков	Единицы измерения и градация признаков	Условное обозначение	Коэффициенты		p
			ЛКФ1 (неосложненное течение ВО)	ЛКФ2 (развитие неврологических осложнений)	
Температура тела	0 – нормальная 1 – субфебрильная 2 – фебрильная	X1	2,1	6,0	0,000
Преморбидный фон	0 – неотягощен 1 – гестоз беременных 2 – перинатальное ГИП ЦНС 3 – ВУИ	X2	2,5	3,5	0,263
Длительность сыпи	0 – менее 5 суток 1 – 5–7-е суток 2 – более 7 суток	X3	2,7	2,8	0,008
Значения ЛИИ	0 – от 0,2 до 3 усл. ед. 1 – более 3 усл. ед.	X4	1,5	0,3	0,339
Данные вирусологического обследования	0 – моноинфекция VZV 1 – VZV+ВГ 6-го типа+ВПГ 1-го типа 2 – ВГ 6-го типа	X5	1,6	0,2	0,129
Данные ЭЭГ	0 – норма 1 – отклонения от нормы	X6	8,7	0,8	0,000
Константы			-4,8	-13,8	

Для решения задачи прогноза развития неврологических осложнений при ВО у детей в формулы ЛКФ подставляются значения признаков, включенных в модель, полученных при обследовании конкретного больного, и производится решение уравнений. Оцениваемый пациент должен быть отнесен в ту группу, значения ЛДФ для которой оказались наибольшими. При ЛДФ1>ЛДФ2 прогнозируется благоприятное (без неврологических осложнений) течение ВО, при ЛДФ1<ЛДФ2 – осложненное течение заболевания. Общая классификационная способность модели составляет 78,4%, при этом большая – проявляется для группы детей с неврологическими осложнениями при ВО, где из 132 пациентов, у которых развились неврологические осложнения, в группу прогнозируемого осложнения отнесены 107 человек (81,1%). Диагностическая способность модели для группы детей без осложнений была ниже – из 196 детей правильно диагностировалось течение заболевания у 150 пациентов с ВО (76,5%). Чувствительность модели составляет 81,1%, специфичность – 76,5%. На данный способ прогнозирования получен патент на изобретение [19]. При прогнозировании риска развития неврологических осложнений при ВО у детей нами назначалась комплексная этиотропная терапия, включающая ацикловир в разовой дозе 10–15 мг/кг 3 раза в сутки в сочетании с рекомбинантным интерфероном альфа-2b Вифероном в дозе 500 тыс–1 млн МЕ 2 раза в сутки 10–14 дней в зависимости от возраста и тяжести заболевания. Своевременный прогноз развития осложнений, коррекция тактики веде-

ния и лечения пациентов с ВО позволили снизить тяжесть основного заболевания.

Выводы

1. При ВО у детей в 27,5% случаев развиваются неврологические осложнения, среди которых 2,3% связаны с поражением периферической, а 97,7% – центральной нервной системы с преобладанием до 70,5% энцефалитов. Осложнения со стороны нервной системы в 67,4% случаев имеют место в возрасте до 7 лет с наличием в анамнезе у 73,5% пациентов гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде и развиваются в 57,6% случаев в течение первых 7 дней от начала заболевания.

2. Прогноз развития неврологических осложнений при ВО у детей возможен на основании учета особенностей клинических проявлений острого периода заболевания, ЛИИ, биоэлектрической активности головного мозга и преморбидного фона, а также диагностики микст-герпесвирусной инфекции, комплексный анализ которых с расчетом линейно-классификационных функций позволяет прогнозировать риск развития осложнений в 81,1% случаев. Специфичность модели составляет 76,5%.

3. Наличие с первого дня ВО пятнисто-папулезной сыпи с последующим «подсыпанием» в течение 5–7 дней, стойкой гипертермии 39–40 °С в течение 3–5 дней, ЛИИ в пределах 0,2–3 усл. ед., анамнестических данных о гипоксически-ишемическом поражении ЦНС, снижения индекса основного физиологического ритма менее 30%, повышенной пароксизмальной активности

в виде диффузных острых волн и вспышек медленной активности амплитудой более 100 мкВ на ЭЭГ, обнаружения микст-герпесвирусной (VZV, ВПГ 1-го типа, ВЭБ, цитомегаловирус, ВГ 6-го типа) инфекции являются прогностически значимыми параметрами развития неврологических осложнений.

4. При прогнозировании риска развития неврологических осложнений при ВО у детей целесообразно назначать комплексную этиотропную терапию, включающую ацикловир в сочетании с рекомбинантным интерфероном альфа-2b Вифероном, что позволяет снизить тяжесть заболевания.

Литература

1. Инфекционная заболеваемость в РФ в 2000–2014 гг. (информационные сборники)/ФЦГСЭН МЗ РФ. М., 2014: 4–5.
2. Справочник по инфекционным болезням у детей. Ю.В. Лобзин, ред. СПб.: СпецЛит, 2013: 591.
3. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Макинтош Д. Эпидемиологическая ситуация в мире и новые аспекты иммунизации. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (6): 6–9.
4. Костинов М.П., Зверев В.В. Экономическая эффективность вакцинации против ветряной оспы когорты детей в возрасте 2 лет в Российской Федерации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012; 3: 43–50.
5. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004: 193.
6. Избранные лекции по инфекционной и паразитарной патологии детского возраста. Н.В. Скрипченко, ред. СПб.: б/и, 2013: 464.
7. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. 2-е изд. СПб.: СпецЛит., 2013: 670.
8. Деконенко Е.П. Актуальные проблемы нейроинфекций. Неврологический журнал. 2000; 2: 4–7.
9. Ветряная оспа у детей: Руководство для врачей. Н.В. Скрипченко, ред. СПб.: Тактик-Студио, 2015: 296.
10. Скрипченко Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб., 2013.
11. Руководство по инфекционным болезням у детей. С.Д. Носов, ред. М.: Медицина, 1980: 238–240.
12. Чернова Т.М., Тимченко В.Н. Ветряная оспа (лекция). Материалы конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях». СПб.: Изд-во «АртЭго», 2011: 335–341.
13. Скрипченко Н.В., Команцев В.Н. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей: Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2006: 560.
14. Нейроинфекции у детей. Н.В. Скрипченко, ред. СПб.: Тактик-Студио, 2015: 856.
15. Hope-Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis. Proc. R. Soc. Med. 1965; 58: 9–20.
16. Kleinschmidt-de Masters BK, Amplie-Lefond C, Gilden DH. The pattern of varicella zoster virus encephalitis. Hum. Pathol. 1996; 27: 927–938.
17. Черниговский В.Н., Ярошевский А.Я. Вопросы нервной регуляции системы крови. М.: Медгиз, 1953: 222.
18. Лобзин Ю.В., Скрипченко Е.Ю., Пальчик А.Б., Иванова М.В., Иванова Г.П., Мурина Е.А., Алексеева Л.А. Патент № 2481786 от 20.05.2013 г. «Способ прогнозирования риска неврологических осложнений при ветряной оспе у детей».
19. Koskiniemi M, et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: A collaborative study from Finland. Journal of NeuroVirology. 2001; 7: 400–408.