УДК 616.914

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Шарова А.А., Сабитов А.У.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Проведено обследование 11 детей в возрасте от 4 до 13 лет с тяжелой формой ветряной оспы с поражением центральной нервной системы. Клиническая картина ветряной оспы в этой группе детей характеризовалась высокой интенсивностью экзантемы и фебрильной лихорадкой в периоде высыпаний у большинства больных. Неврологические проявления возникали на 3-7 день от начала высыпаний, имели благоприятный исход. Особенностью иммунного статуса у этих детей является снижение числа иммунорегуляторных цитокинпродуцирующих Т-лимфоцитов (CD3+/IFNγ+, CD3+/TNFα+, CD3+/IL4+, CD3+/IL2+), что может приводить к нарушению формирования адекватного иммунного ответа и развитию генерализованных форм болезни.

Ключевые слова: ветряная оспа, поражение центральной нервной системы, дети, цитокинсинтезирующие CD3-лимфоциты.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF SEVERE VARICELLA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN CHILDREN

Sharova A.A., Sabitov A.U.

State educational institution of higher education "Urals State Medical Academy", Federal Agency for Health and Social Development

During our study of clinical and immunological features of severe varicella with central nervous system damage, we have surveyed 11 children aged 4 to 13 years old. The clinical picture of varicella in this group of children is characterized by a high intensity of exanthema and febrile fever during the period of rash in most patients. Neurological disorders occurred on the 3-7 day since the appearance of skin rash and had a favorable outcome. The immune status of these children is characterized by decrease of immunoregulatory cytokine-producing T-lymphocytes (CD3 + / IFNγ +, CD3 + / TNFα +, CD3 + / IL4 +, CD3 + / IL2 +), which can provoke inadequate immune responses and develop generalized forms of the disease.

Keywords: varicella, central nervous system damage, children, cytokine-synthesizing CD3-lymphocytes.

Введение

Ветряная оспа – острое инфекционное заболевание преимущественно детского возраста, типичным симптомом которого является везикулезная сыпь. Впервые ветряная оспа была описана итальянскими врачами Ingranus и Vidus-Vidius в середине XVI века. Возбудите-

лем ветряной оспы является Varicella zoster virus (VZV) – представитель семейства Herpes Viridae, подсемейства Alphaherpesvirinae. Как и остальные представители семейства герпесвирусов, VZV способен к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Персистенция представляет собой способность герпесвирусов непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция герпесвирусов — это пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения герпесвируса) ганглиев чувствительных нервов [1]. Ветряная оспа является результатом первичной встречи восприимчивого человека с возбудителем, реактивация вируса клинически проявляется опоясывающим герпесом. Эпидемиологические особенности вируса (высокая инфекционность, способность распространяться на большие расстояния, воздушно-капельный путь передачи) вкупе с отсутствием национальной стратегии вакцинопрофилактики данной инфекции в России приводят к тому, что в нашей стране ветряная оспа является одним из наиболее широко распространенных заболеваний детского возраста. (По данным территориального управления Роспотребнадзора по Свердловской области показатель заболеваемости по контингенту до 14 лет за 2000-2009 гг. колеблется на уровне 270-500 на 10 тыс. детского населения).

Ветряная оспа считается доброкачественным заболеванием, которое в большинстве случаев протекает в легкой или среднетяжелой форме и заканчивается выздоровлением. Принято думать, что группу риска по развитию тяжелых форм и осложненного течения ветряной оспы составляют пациенты с Т-клеточным иммунодефицитом, взрослые и дети старшего школьного возраста [2,3,4]. В то же время, согласно последним исследованиям, у 25-45% иммунокомпетентных детей, госпитализированных по поводу ветряной оспы, наблюдались тяжелые формы заболевания с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Именно вовлечение в патологический процесс нервной системы является одной из основных причин госпитализации детей с ветряной оспой. При этом среди детей с поражением ЦНС при ветряной оспе превалировали по частоте дети дошкольного возраста [5, 6, 7]. Иммунологические предпосылки развития тяжелых форм

ветряной оспы с вовлечением ЦНС изучены недостаточно. В литературе отсутствуют данные о функциональном состоянии Т-клеточного звена иммунитета при данной патологии. Все вышеописанное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель работы – уточнить особенности клинической картины и выявить закономерности иммунологической перестройки при тяжелой форме ветряной оспы с поражением ЦНС у детей.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 48 детей в возрасте от 3 до 14 лет с ветряной оспой, госпитализированных в инфекционное отделение МУ ГКБ № 40. Среди них тяжелая форма болезни с поражением ЦНС диагностирована у 11 детей в возрасте от 4 до 13 лет, которые вошли в основную группу наблюдения. Группу сравнения составили 37 детей с легкой и среднетяжелой формами ветряной оспы.

Всем детям проводилось определение показателей общего анализа крови в динамике болезни, исследование цереброспинальной жидкости. Диагноз ветряной оспы был поставлен на основании типичной клинической картины заболевания в сочетании с данными эпидемиологического анамнеза. Всем больным проведена стандартная противовирусная терапия (ацикловир), патогенетическое, симптоматическое лечение.

Исследование иммунного статуса проводилось детям дошкольного возраста в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции с интервалом 7-10 дней. Иммунологические исследования проводились на базе МУ «Клинико-диагностический центр города Екатеринбурга» (главный врач д.м.н., профессор Я.Б. Бейкин). Использовались наборы моноклональных антител для определения количества Т-лимфоцитов (CD3), В-лимфоцитов (CD20), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), натуральных киллеров (CD16). Уровень иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по G. Manchini (1965). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации их в 4% растворе ПЭГ-6000 по V. Hashkova в модификации Гриневич Ю.А. (1981). Определение количества CD3-клеток, продуцирующих внутриклеточные цитокины (IFNγ, IL2, TNF и IL4), проводилось методом лазерной проточной цитометрии. Для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови использованы методы, основанные на проточноцито-

флюориметрическом принципе с использованием цитометра «FascCan» фирмы «Becton Dickinson». Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи НСТ-теста.

Полученные иммунологические показатели были сопоставлены с показателями у здоровых детей соответствующей возрастной группы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». С целью анализа количественных данных проводилась оценка вида их распределения по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллефорса. Нормальным считалось распределение признака симметрично относительно своего среднего значения. Для описания количественных данных произведен расчет следующих параметров: число наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего. В зависимости от вида распределения исследуемого признака использовались два класса статистических методов – параметрические (для количественных признаков, имеющих нормальное распределение) и непараметрические (для количественных признаков, не подчиняющихся нормальному распределению). Сравнение двух независимых групп выполнялось с использованием параметрического метода проверки статистических гипотез (t-критерий Стьюдента для независимых выборок) и непараметрических методов проверки статистических гипотез (критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Вальда-Вольфовица). В сравнении двух зависимых групп применялся параметрический метод (t-критерий для зависимых выборок) и непараметрический метод (вычисление критерия Вилкоксона). Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

Расчет показателя относительного риска (r') проводился по формуле В.В. Двойрина [8].

Результаты и обсуждение

Основную группу наблюдения составили 11 детей в возрасте от четырех до тринадцати лет (средний возраст 5,73±0,85), у которых ветряная оспа протекала в тяжелой форме с поражением ЦНС. Большинство детей этой группы (81,8%) были дошкольного возраста. Из них у 4 детей (36,3%) развился ветряночный энцефалит (церебеллит), у 5 (45,5%) – менингит, у 1 - (9,1%) – менингоэнцефалит, у 1 ребенка (9,1%) - менингоэнцефаломиелит.

Распределение больных с поражением ЦНС при ветряной оспе по полу выглядело следующим образом: мальчики составили 45,5%, девочки – 54,5%. Отягощенный преморбидный фон выявлен у 10 (90,9%) из 11 детей. В анамнезе у этих детей имелись указания на проявления атопической болезни в виде дерматита - у 4 больных (36,4%), из них у 3 - в сочетании с бронхиальной астмой; частые вирусные инфекции - у 2 (18,2%), хронические заболевания органов ЖКТ - у 2 детей.

Клиническая картина ветряной оспы с поражением ЦНС характеризовалась обильной везикулезной сыпью у 8 (72,7%) больных (табл.1). Период высыпаний сопровождался фебрильной лихорадкой у 7 (63,6%) больных, из них у 3 детей (27,3%) зафиксировано повышение температуры тела до 39,5°-40°С. У 2 пациентов температура тела в периоде высыпаний оставалась нормальной. Подсыпание ветряночных элементов дольше 5 дней выявлено у 5 детей данной группы (45,5%), продолжительность периода высыпаний варьировалась от 4 до 7 дней (в среднем 5,36±0,28). Лихорадка сохранялась в течение 3-8 дней (в среднем 6,44±0,53 дня), удлинение лихорадочного периода более 4 дней зарегистрировано у 8 больных (72,7%). Высыпания распространялись на слизистые оболочки у 4 (36,4%) пациентов.

Таблица 1
Клиническая характеристика ветряной оспы с поражением ЦНС

Показатель	абс.	%
Обильная сыпь	8	72,7
Лихорадка в периоде высыпаний, в т.ч.:	9	81,8
температура до 38°С	2	18,2
температура выше 38°С	7	63,6
Энантема	4	36,4
Период высыпаний больше 5 дней	5	45,5
Лихорадка дольше 4 дней	8	72,7
Головная боль	9	81,8
Рвота	8	72,7
Менингеальные симптомы	10	90,9
Корковые нарушения	1	9,1
Судороги	2	18,2
Атаксия	5	45,5
Диффузная мышечная гипотония	5	45,5
Вялость, сонливость	5	45,5
Скандированная речь	4	36,4
Нистагм	5	45,5

Анализ преморбидного фона и особенностей течения ветряной оспы у детей в возрасте старше трех лет показал, что относительными факторами риска вовлечения ЦНС в патологический процесс являются наличие в анамнезе атопии ($r'=10$, $p<0,02$), увеличение продолжительности периода высыпаний более 5 дней ($r'=14,6$, $p<0,01$) и длительность лихорадки больше 4 дней ($r'=17,1$, $p<0,01$).

Неврологическая симптоматика во всех случаях развивалась на 3-7 сутки от начала высыпаний, но у большинства больных (63,6%) – на 5-6 день с момента появления сыпи. Появление неврологической симптоматики сопровождалось фебрильной лихорадкой у 7 больных (63,6%), реже отмечался субфебрилитет – у 2 детей (18,2%), а у 2 пациентов симптомы поражения ЦНС развивались на фоне нормальной температуры тела (причем у одного из этих больных температура тела не повышалась и в периоде высыпаний).

Первыми признаками развивающегося поражения ЦНС у большинства детей были интенсивная головная боль разлитого характера и повторная рвота. Общемозговые симптомы сохранялись до недели. Кратковременные тонико-клонические судороги в дебюте заболевания наблюдались у 2 больных (18,2%). У 10 больных (90,9%) определялись менингеальные симптомы различной степени выраженности, регрессировавшие в течение 5-8 дней. У одного больного (9%) с церебеллитом в течение первых двух суток отмечались нарушения сознания в виде спутанно-

сти, эпизоды психомоторного возбуждения, слуховые галлюцинации. У 1 девочки с менингоэнцефаломиелитом наблюдались корковые нарушения в виде афазии, центрального тетрапареза.

Основными симптомами поражения мозжечка при ветряной оспе были атаксия, вялость, сонливость, скандированная речь, диффузная мышечная гипотония, горизонтальный нистагм. Продолжительность этих симптомов варьировала от 4 до 10 дней. Исключение составил 1 ребенок с менингоэнцефалитом, у которого явления атаксии были максимально выражены и сохранялись в течение 18 дней.

Изменения в спинномозговой жидкости у больных с менингитами соответствовали серозному воспалению: двух-трехзначный плеоцитоз (37-150x10^6 клеток в 1 л) лимфоцитарного характера, нормальный уровень белка (табл. 2). У больных с церебеллитом воспалительных изменений в цереброспинальной жидкости не выявлено. При менингоэнцефалитах в ликворе выявлялся трехзначный плеоцитоз с преобладанием нейтрофилов, повышение уровня белка в 2-3 раза. Все больные санировали ликвор к 16 дню от начала лечения.

Таблица 2
Показатели ликвора у больных с поражением ЦНС при ветряной оспе

Показатель	Группа больных	
	Менингит, n=5	Менингоэнцефалит, n=2
Цитоз, x 10^6/л	103,33±34,11	261,0±5,01
Нейтрофилы, %	18,33±7,27	89,0±1,00
Лимфоциты, %	81,67±7,27	11,0±1,00
Белок, г/л	0, 40±0,08	1,07±0,12

Исход ветряной оспы у больных с поражением ЦНС был благоприятным. Большинство больных выписаны с выздоровлением без остаточных неврологических нарушений на 16-28 день госпитализации. Лишь у одного ребенка с менингоэнцефаломиелитом обратное развитие явлений тетрапареза было более продолжительным и отмечалось на протяжении 3 месяцев.

Иммунологическая перестройка при тяжелой форме ветряной оспы с вовлечением в патологический процесс ЦНС характеризовалась развитием лейкопении (5,30±0,28, $p<0,005$), за счет уменьшения количества моноцитов (0,35±0,03, $p<0,005$) и гранулоцитов 2,49±0,26, $p<0,05$). Наблюдалось снижение фагоцитарной активности моноцитов (0,25±0,01, $p<0,002$) и нейтрофи-

лов (2,27±0,20, p<0,02), что может свидетельствовать об угнетении неспецифического звена иммунитета. Со стороны гуморального звена определялось повышение уровня ЦИК (104,00±15,82, p<0,02), численность В-лимфоцитов и содержание иммуноглобулинов классов А, М, G не отличались от нормы. В клеточном звене иммунной системы регистрировались низкие показатели CD4- (0,72±0,09, p<0,01), CD16-лимфоцитов (0,19±0,03, p<0,05). Было снижено число CD3-клеток, содержащих в цитоплазме IFNγ (0,01±0,001, p<0,001), TNFα (0,02±0,004, p<0,001), IL2 (0,01±0,004, p<0,001), IL4 (0,008±0,002, p<0,002) и синтезирующих IL4 в ответ на стимуляцию (0,03±0,003, p<0,02). Индуцированная продукция IL2 превышала норму в 1,5 раза (0,30±0,06, p<0,05), а TNFα и IFNγ - не изменялась.

В периоде реконвалесценции у больных с тяжелой формой ветряной оспы, наблюдалась нормализация уровня лейкоцитов, гранулоцитов, а также поглотительной активности нейтрофилов. Число моноцитов (0,38±0,07, p>0,05) и их фагоцитарная способность (0,30±0,05, p<0,05) не восстанавливались до уровня здоровых детей. Сохранялся высокий уровень ЦИК (60,60±12,03, p<0,05). Число лимфоцитов и их субпопуляций – Т-хелперов и натуральных киллеров - в динамике увеличивалось до нормы. Однако, значения CD3+/IFNγ+- (0,01±0,006), CD3+/TNFα+- (0,02±0,007), CD3+/IL2+- (0,01±0,006), CD3+/IL4+- (0,01±0,004) клеток и стимулированной продукции IL4 (0,03±0,01) оставались снижены (p<0,05), практически не меняясь на протяжении заболевания. Сохранялось увеличение индуцированного синтеза IL2 (0,40±0,06, p<0,02).

У детей группы сравнения в остром периоде ветряной оспы развивалась лейкопения (5,25±0,43, p<0,01). Количество фагоцитирующих клеток и их функциональная активность не изменялись. В гуморальном звене регистрировались высокий уровень ЦИК (103,92±7,22, p<0,001), уменьшение количества В-лимфоцитов (0,31±0,05, p<0,05). Содержание Ig G, Ig M, Ig A было идентично здоровым детям. При изучении Т-клеточного звена выявлены CD4- (0,89±0,10), CD3+/IL2+- (0,05±0,002) лимфопения (p<0,05) на фоне нормальных значений CD8-, CD16-, CD3+/IFNγ-, CD3+/TNFα+-, CD3+/IL4+-клеток. Показатели стимулированной цитокинсинтезирующей способности CD3+/IFNγ-, CD3+/TNFα+-, CD3+/IL2+- и CD3+/IL4+-лимфоцитов не отличались от нормы.

В динамике заболевания у больных группы сравнения число лейкоцитов нормализовалось (7,78±0,43, p<0,05 по сравнению со стартовыми значениями). Показатели системы фагоцитоза на протяжении всего периода наблюдения соответствовали нормативным значениям. Число В-лимфоцитов ко второй неделе болезни возрастало до уровня здоровых детей (0,59±0,09), содержание ЦИК оставалось повышенным (90,82±7,32, p<0,001). Происходила нормализация численности CD4-, CD3+/IL2+-, CD3+/TNFα+-лимфоцитов. Выявлено увеличение спонтанной продукции IL4 (0,08±0,01) и индуцированного синтеза IL2 (0,33±0,07), TNFα (0,86±0,15), IFNγ (0,78±0,15), IL4 (0,13±0,02) (p<0,05).

Таким образом, общей закономерностью иммунологической перестройки у детей обеих групп было развитие лимфопении по данным Т-хелперов и CD3+/IL2+- лимфоцитов, высокое содержание ЦИК. Однако, у детей группы сравнения нормальное число CD3+/IFNγ+-лимфоцитов обеспечивало развитие иммунного ответа по Th1-типу, а достаточное количество натуральных киллеров и цитотоксических клеток способствовало утилизации вируса, что проявлялось в виде легкой и среднетяжелой форм заболевания. Несмотря на уменьшение количества В-лимфоцитов, снижения их функциональной активности не наблюдалось. Уровень иммуноглобулинов оставался нормальным, что обеспечивало связывание циркулирующего вируса, образующиеся ЦИК нейтрализовались моноцитами. У детей с тяжелой формой ветряной оспы с поражением ЦНС наблюдались крайне низкие значения как CD3-лимфоцитов, продуцирующих IFNγ (важнейший провоспалительный цитокин, запускающий клеточно-опосредованные механизмы иммунного ответа), так и других Т-лимфоцитов, синтезирующих про- и противовоспалительные цитоплазматические цитокины (IL2, TNF и IL4), что могло приводить к дизрегуляции иммунного ответа на внедрение возбудителя. Развитие генерализованных форм заболевания с вовлечением ЦНС в патологический процесс при ветряной оспе сопровождалось низкими значениями натуральных киллеров. Высокое содержание ЦИК на фоне уменьшения показателей моноцитов и угнетения их фагоцитарной активности не исключает иммунокомплексный механизм поражения ЦНС при тяжелой форме ветряной оспы.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании тяжелые формы ветряной оспы с

вовлечением в патологический процесс ЦНС развивались преимущественно у детей дошкольного возраста, что соответствует литературным данным [5,6,7]. В отличие от данных других исследователей [7], поражение ЦНС в виде серозного менингита встречалось чаще – в 45,5% случаев. Относительными факторами риска вовлечения ЦНС в патологический процесс могут быть наличие в анамнезе атопии, увеличение продолжительности периода высыпаний более 5 дней и длительность лихорадочного периода больше 4 дней. Клиническая картина ветряной оспы при поражении ЦНС характеризовалась высокой интенсивностью экзантемы и фебрильной лихорадкой в периоде высыпаний у большинства больных. Неврологические проявления возникали на 3-7 день от момента появления сыпи, имели благоприятный исход.

Поражение ЦНС при ветряной оспе принято рассматривать как осложнение заболевания [9]. Однако мы считаем вовлечение ЦНС в патологический процесс не осложнением, а проявлением тяжелой формы ветряной оспы. Доказательством этого могут служить сроки развития неврологических проявлений (3-7 день от момента появления сыпи), а также выявленная общая направленность иммунологических сдвигов у детей с ветряной оспой, независимо от наличия поражения ЦНС.

Особенностью иммунологической перестройки у пациентов с тяжелой формой ветряной оспы было снижение численности иммунорегуляторных CD3-лимфоцитов, содержащих цитоплазматические цитокины, что могло приводить к нарушению кооперации различных звеньев иммунитета и формирования адекватного иммунного ответа на антигенное воздействие.

Дети, перенесшие тяжелую форму ветряной оспы, вследствие сохраняющихся у них и в периоде реконвалесценции изменений иммунного статуса (высокое содержание ЦИК на фоне низкой фагоцитарной активности моноцитов), требуют более пристального дальнейшего наблюдения в связи с возможностью развития у них системных поражений, включая васкулиты.

Рекомендации

Педиатрам необходимо пересмотреть отношение к ветряной оспе как к легкой инфекции с «гладким» течением и благоприятным исходом в связи с риском развития тяжелой формы ветряной оспы с поражением ЦНС даже у иммунокомпетентных детей, особенно дошкольного возраста.

Для предотвращения тяжелых форм ветряной оспы, в т.ч. с поражением

ЦНС, а также осложненного течения болезни, необходимо включение вакцинации от данной инфекции в национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации.

Список литературы

1. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные заболевания человека / Л.Н. Хахалин, Е.В. Соловьева // Клиническая фармакология и терапия.- 1998. - Т.7.- Вып.1.- С. 40-44.
2. Sartori A.M. A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals / A.M. Sartori // Int J Infect Dis. - 2004. - Vol.8. - N.5. - P. 259-270.
3. Breuer J. Vaccination to prevent varicella and shingles / J. Breuer // J Clin Pathol. - 2001. - Vol.54. - N.10. - P. 743-747.
4. Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak / M. Marin, H.Q. Nguyen, J. Keen [et all.] // Pediatrics. - 2005. - Vol.115. - N.4. - P. 900-905.
5. Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany / A.L. Rack, V. Grote, A. Streng [et all.] // Pediatr Neurol. - 2010.- Vol.42. - N.1. - P. 40-48.
6. Complications of varicella in healthy children in Izmir / G. Koturoglu, Z. Kurugöl, N. Cetin [et all.] // Pediatr Int. - 2005. - Vol.47. - N.3. - P. 296-299.
7. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.Н. Команцев [и др.] // Журнал инфектологии - 2009. - Т.1. - Вып.4. - С. 36-43.
8. Двойрин В.В. Методы эпидемиологических исследований при злокачественных опухолях / В.В. Двойрин – М.: Медицина, 1975. - 100 с.
9. Инфекционные болезни у детей: учебное пособие / Под ред. В.В. Ивановой.- М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002.- 928 с.

Шарова Анна Алексеевна - очный аспирант кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 620028, г. Екатеринбург, ул Репина д. 3, e-mail: sharova1977@mail.ru