

В.В. Гнатюк, канд. мед. наук, головний позаштатний дитячий інфекціоніст Департаменту охорони здоров'я Львівської облдержадміністрації, асистент, **Т.В. Покровська**, канд. мед. наук, доцент кафедра дитячих інфекційних хвороб Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького



Канд. мед. наук
В.В. Гнатюк



Канд. мед. наук, доцент
Т.В. Покровська

Асептичний герпесвірусний менінгіт у дитини

Герпетичні інфекції належать до числа одних з найпоширеніших у світі. За даними ВООЗ, від 70% до 90% населення світу інфіковано одним або декількома типами вірусу герпесу (причому в Америці найнижча поширеність вірусу простого герпесу першого типу (Herpes simplex virus 1 – HSV-1). Інфікування відбувається в перші 5 років життя [2].

Саме герпесвіруси (ГВ) несуть відповідальність за значну частину інфекційної патології людини і характеризуються великим розмаїттям шляхів передачі збудника, здатні уражати практично всі органи й системи людського організму, реплікуватися в усіх клітинах організму, спричиняючи їх ураження, поступаючи лише вірусу імунodefіциту за руйнівним ефектом. Зазначені дані дають підстави розглядати ГВ-інфекцію як системне захворювання з переважним ураженням того чи іншого органа [1].

Внаслідок виражених нейротропних властивостей HSV-1 він є одним з етіологічних чинників розвитку запальних уражень нервової системи. Родина ГВ є етіологічним чинником близько 4% випадків вірусного менінгіту, де більшість спричинюється HSV-2 [6, 9]. Зазвичай ізольований вірусний HSV-1-менінгіт трапляється надзвичайно рідко і уражає імуноскомпрометованих осіб [8].

Мета дослідження: вивчити особливості перебігу вірусного менінгіту у дитини, спричиненого HSV-1/2.

Матеріали та методи дослідження

Ретроспективний аналіз медичної карти хворого з діагнозом «Вірусний (HSV-1/2) менінгіт»;

загально-клінічні, серологічні, молекулярно-генетичні методи дослідження.

Пацієнт О., 5 років, у період з 29.10.2018 по 15.11.2018 р. перебував на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні (ЛОІКЛ). Початок захворювання поступовий, з неінтенсивного болю голови на тлі нормальної температури тіла. На другу добу хвороби зафіксовано підйом температури тіла до субфебрильних і фебрильних цифр, посилення інтенсивності болю голови дифузного характеру, поява багаторазового блювання, світлобоязнь, що стало приводом до госпіталізації на третю добу після початку хвороби.

Об'єктивний стан: на момент огляду стан дитини середньої тяжкості. Температура тіла 37,9 °С. Млявий, адинамічний, капризує. Спостерігався різко виражений негативізм, невластивий даній дитині, що дуже турбувало батьків. Шкірні покриви бліді, чисті. Слизові оболонки ротової порожнини, язик, ясна рожеві, чисті. Периферійні лімфовузли не збільшені. З боку внутрішніх органів під час фізикального та інструментального обстеження змін не виявлено. У пацієнта визначались помірно виражені менінгеальні симптоми: ригідність м'язів потилиці + 1 см, слабо позитивні верхній симптом Брудзинського та симптом Керніга. Сухожилкові рефлекси D=S, жваві; черевні, періостальні рефлекси збережені. Вогнищевої симптоматики ураження центральної нервової системи (ЦНС), черепно-мозкових нервів, патологічних рефлексів не було. Офтальмоскопічна картина – без патології.

МРТ головного мозку: органічних змін не виявлено.

У гемограмі: гемоглобін – 126 г/л, лейкоцити – $8,5 \times 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли – 17%, сегментоядерні нейтрофіли – 48%, лімфоцити – 28%, моноцити – 7%; ШОЕ – 18 мм/год.

Враховуючи скарги та наведену вище симптоматику, для підтвердження діагнозу було проведено спинномозкову пункцію. **Дослідження ліквору:** незначний плеоцитоз – 134 кл/мм³ за рахунок лімфоцитів (98%), рівень білка, глюкози в межах норми.

Бактеріологічний посів ліквору негативний.

Результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зразків цереброспінальної рідини: виявлено ДНК HSV-1/2. ДНК HSV-2, цитомегаловірусу, вірусу вітряної віспи, вірусу Епштейна–Барр, HSV-6, HSV-7, ентеровірусів у зразку ліквору не виявлено. У слині й крові ДНК HSV-1/2 не виявлено.

Серологічні дослідження: у сироватці крові IgM до HSV-1/2 в межах норми (К.п. 0,7 при референтних значеннях К.п. < 0,9), IgG HSV-1/2 помірно підвищені (К.п. 4,22 при референтних значеннях К.п. < 0,9). Відсутність IgM до HSV-1/2 у дитини може свідчити про загострення латентної інфекції. Згідно з літературними даними, первинне інфікування HSV-1/2 рідко супроводжується асептичним менінгітом [14]. Враховуючи відсутність у лікворі ДНК HSV-2, можна припустити, що менінгіт спричинений HSV-1.

Згідно з літературними даними, культуральний метод малоцінний для етіологічного підтвердження діагнозу, крім дітей віком до 6 міс. Для діагностики не рекомендується проводити визначення антитіл у лікворі (інтратекально). Проте демонстрація інтратекальної реакції антитіл до HSV може бути корисною для ретроспективної діагностики або у випадках, коли ПЛР є негативною. Визначення сироваткових HSV-антитіл не є корисним у діагностиці HSV-менінгіту і/або енцефаліту в дорослих. У дітей і підлітків серологія може допомогти визначити, чи є HSV частиною первинної або реактивованої інфекції, хоча клінічні особливості, терапія та прогноз цих двох форм простої герпетичної інфекції аналогічні [8].

Після встановлення етіології менінгіту повторно ретельно опитано мати щодо анамнезу життя дитини і з'ясовано, що в річному віці хлопчик переніс афтозний стоматит. Надалі не спостерігалось жодних проявів герпетичної інфекції.

Визначення етіології менінгіту було підставою для включення до плану лікування специфічної противірусної терапії ацикловіром в дозі 30 мг/кг/добу тривалістю 14 діб. Контрольна діагностика зразка ліквору, проведена на 14-ту добу етіотропної терапії, підтвердила його повну санацію від збудника та нормалізацію показників. ПЛР на ДНК HSV-1/2 негативна. Після проведеного лікування пацієнт виписаний на 18-й день стаціонарного лікування в задовільному стані за відсутності скарг та неврологічної симптоматики. Рекомендовано наступне спостереження у дитячого інфекціоніста та невропатолога.

В літературі описані рідкісні випадки асептичного менінгіту в дітей, спричиненого HSV-1/2 [8, 11, 18]. Описані випадки доброякісного рецидивного лімфоцитарного асептичного менінгіту Молларе, асоційованого з HSV-1/2, з наступним спонтанним відновленням. Рецидивний перебіг обумовлений здатністю

ГВ трансформуватися в латентні форми, які тривалий час зберігаються в гангліях, реактивуються під впливом імуносупресивних ситуацій і знову спричинюють гострі і підгострі форми менінгіту. Проміжки між рецидивами інфекції можуть бути від 2 до 10 років і більше. Клінічні прояви рецидивного менінгіту можуть бути найрізноманітнішими. Рецидив може мати перебіг як і в гострого первинного менінгіту [3, 12, 13, 14, 17].

Частіше HSV-1 асоціюється з виникненням енцефаліту або менінгоенцефаліту. Є повідомлення про те, що ДНК HSV-1/2 виявляли у пацієнтів з мієлоплатірадикулоневритом, паралічем Белла, кластерним болем голови, мігренню і навіть у хворих з рецидивним болем голови [13].

Патогенез

ГВ можуть персистувати в клітинах організму довгий час, незважаючи на імунну відповідь господаря. Під впливом провокуючих чинників латентна інфекція переходить в маніфестне захворювання. Між цими двома видами взаємодії вірусу з клітинами існує безліч перехідних форм. В окремих випадках під впливом імунної системи людини вірус частково видозмінюється і таким чином уникає нейтралізуючої дії антитіл та інших специфічних механізмів імунного захисту [10].

Після первинного інфікування, незалежно від маніфестних або субклінічних проявів захворювання, в організмі виробляються специфічні антитіла. Однак вони не звільняють його від вірусу; останній «колонізує» нейрони чутливих краніальних або спінальних гангліїв, що обумовлює довічну персистенцію. Незалежно від імунних реакцій організму провідним у патогенезі ГВ-уражень ЦНС є наявність тропності ГВ до нервових клітин, особливо до нейронів скроневих звивин, гіпокампа та інших частин лімбічної системи, що певною мірою зумовлено шляхом проникнення ГВ у ЦНС [5].

Проникнення ГВ у ЦНС відбувається переважно через периферійні та черепні нерви. Нейрональний шлях полягає в проникненні та просуванні вірусу за допомогою ретроградного аксонального транспорту або периневрально вздовж шванівських клітин чутливими соматичними і черепними нервами (особливо I і V парю) з подальшою персистенцією в ольфакторній цибулині та гассеровому вузлі, а також у нейронах лімбічної системи [7].

Потрапляючи всередину мозку, вірус поширюється через субарахноїдальний простір у спинномозкову рідину, його швидка реплікація може подолати захисні сили організму. Вивільняються запальні цитокіни. Запальні реакції можуть збільшувати проникність гематоенцефалічного бар'єра [16].

Віруси адсорбуються на клітинних мембранах, проникають у нейрони або гліальні клітини, де репродукуються, при цьому відбувається вірусспецифічне пригнічення синтезу клітинних білків, виснаження енергетичних ресурсів клітини, руйнування лізосом, вихід ферментів і аутоліз. Пошкоджувальний ефект може бути різноманітним: від біохімічних і функціональних порушень до лізису та загибелі клітини [7].

ГВ-інфекції є актуальною медико-соціальною проблемою педіатрії, яка потребує від лікарів різних спеціальностей знань клініко-епідеміологічних особливостей проявів різних форм інфекції у дітей [2].

Дітей не можна розглядати як цілком імунокомпетентних осіб, враховуючи численні критичні періоди становлення імунної системи, які супроводжуються станом фізіологічного імунодефіциту. Проте завдяки останнім дослідженням зрозуміло, що ГВ мають імуносупресивні властивості й здатні індукувати розвиток вторинного імунодефіциту в організмі людини [4].

Висновки

Наведений випадок з практики свідчить, що HSV-1 може бути етіологічним чинником асептичного запалення мозкових оболонок. Менінгіт мав підгострий початок з поступовим підйомом температури тіла й наростанням синдрому церебральної гіпертензії. Мав середньотяжкий перебіг форм, у розпалі захворювання супроводжувався типовою для інших за етіологією вірусних менінгітів симптоматикою.

ПЛР є методом вибору для швидкої, чутливої та специфічної ідентифікації вірусної ДНК у лікворі, тому є доцільним широке впровадження в практику молекулярно-генетичного методу дослідження з метою підтвердження етіології менінгіту, що у випадку позитивного результату дає можливість проводити адекватну протівірусну терапію. Результати серологічного дослідження, ПЛР зразків крові та слини не були інформативними для з'ясування етіології менінгіту.

Список літератури

1. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В.П. Борок, Л.Б. Романок, В.Т. Борок, Н.Я. Кравець. Актуальна інфектологія. 2016. № 2 (11). С. 53–58.
2. Виговська О.В. Герпесвірусні інфекції у дітей: класифікація, клінічні форми, прояви, соціально-медичні аспекти. Дитячий лікар. 2016. № 4 (49). С. 41–51.
3. Випадок доброякісного рецидивуючого асептичного менінгіту Молларе, що викликаний вірусом простого герпесу (HSV 1/2), у 9-річної дитини / В.В. Євтушенко та ін. Актуальна інфектологія. 2018. Т. 6, № 2. С. 103–105.
4. Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В., Шевченко І.І. Герпесвірусні інфекції у імунокомпетентних осіб. Акт. імунологія, алергологія, інфектологія. 2010. № 9–10 (38–39). С. 7–16.
5. Книженко О.В., Скрипченко Н.І., Браилко В.І. Применение препарата гропринозин при вирусных нейроинфекциях у детей. Новости медицины и фармации. 2009. № 3–4 (269–270). С. 13.
6. Критерии ранней этиологической диагностики серозных менингитов у детей / Л.А. Ходак и др. Sciencise. 2015. Т. 6, № 4 (11). С. 60–67. doi: 10.15587/2313-8416.2015.45465.
7. Шимків О.Д. Герпетичне ураження нервової системи. Здоров'я України. 2018. № 11–12 (432–433). С. 28–30.
8. Herpes Simplex Virus Meningitis in Children in South East of Caspian Sea / S. Azadfar et al. Iran Jundishapur J Microbiol. 2014. № 7 (1). P. 8599. doi: 10.5812/ijm.8599. Epub 2014 Jan 1.
9. Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections / L. Bao et al. J Immunother. 2012. № 35 (3). P. 293–8. doi: 10.1097/CJI.0b013e31824300a2.
10. Diagnosis of varicella-zoster virus infections in the clinical laboratory by LightCycler PCR / M.J. Espy et al. Journal of Clinical Microbiology. 2000. № 38 (9). P. 3187–3189.
11. Fatahizadeh M., Schwartz R.A. Human Herpes Simplex Virus Infections: Epidemiology, Pathogenesis, Symptomatology, Diagnosis, and Management. Journal of the American Academy of Dermatology. 57, 737–766. Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.027>.
12. Recurrent Mollaret's meningitis of herpetic origin / L. Gignoux et al. Presse Medicale. 1998. № 27. P. 1470–1472.
13. Haynes B.F., Wright R., McCracken J.P. Mollaret meningitis: a report of three cases. JAMA. 1976. № 236. P. 1967–9.
14. Benign recurring aseptic meningitis. What requires our attention? / T. Kruis et al. Internist (Berl). 2016. Vol. 57 (2). P. 188–93. doi: 10.1007/s00108-015-0003-9.
15. Logan S.A.E., Mahon E. Mac. Viral meningitis. BMJ. 2008. Vol. 336, N7634. P. 36–40.
16. Protection against mosquitoes, ticks, & other insects & arthropods / R.S. Nasci et al. Режим доступу: www.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-2-the-pre-travel-consultation/protection-against-mosquitoes-ticks-and-other-insects-and-arthropods. Accessed March 10, 2014.
17. Steel J.G., Dix R.D., Baringer J.R. Isolation of herpes simplex virus type 1 in recurrent (Mollaret) meningitis. Ann Neurol. 1982. № 11. P. 17–21.
18. Development of a multiplex nested consensus PCR for detection and identification of major human herpesviruses in CNS infections / N.K. Tafreshi et al. J Clin Virol. 2005. Apr; 32 (4). P. 318–321.

АСЕПТИЧЕСКИЙ ГЕРПЕСВИРУСНЫЙ МЕНИНГИТ У РЕБЕНКА

В.В. Гнатюк, Т.В. Покровская

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Резюме

Приведенный случай из практики свидетельствует о том, что вирус простого герпеса 1-го типа может быть этиологическим фактором асептического воспаления мозговых оболочек. Менингит имел подострое начало, типичную для других вирусных менингитов симптоматику, протекал в среднетяжелой форме. Для подтверждения диагноза проведена спинномозговая пункция. Изменения в ликворе характеризовались незначительным лимфоцитарным плеоцитозом. В образцах цереброспинальной жидкости с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружено ДНК HSV-1/2. ПЦР на выявление других герпесвирусов (в том числе ДНК HSV-2) отрицательная. Из анамнеза известно, что в годовалом возрасте мальчик перенес афтозный стоматит. В сыворотке крови IgM HSV-1/2 в пределах нормы, IgG к HSV-1/2 умеренно повышены. Отсутствие IgM к HSV-1/2 у ребенка может свидетельствовать об обострении латентно существующей инфекции. Определение этиологии менингита было основанием для введения к лечению специфической противовирусной терапии.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, ребенок, менингит, ПЦР.

ASEPTIC HERPES VIRUS MENINGITIS IN CHILD

V. Gnatyuk, T. Pokrovska

Danylo Galitsky Lviv National Medical University

Abstract

The case study shows that herpes simplex virus type 1 may be the etiological factor for aseptic inflammation of the meninges. Meningitis had a subacute onset, ran in moderate form and had symptoms typical of others etiology of viral meningitis. A lumbar puncture was performed to confirm the diagnosis. Changes in the cerebrospinal fluid were characterized by insignificant lymphocytic pleocytosis.

In samples of cerebrospinal fluid using DNA polymerase chain reaction (PCR) DNA HSV-1/2 was detected. PCR for the detection of other herpesviruses was negative. From the anamnesis, it is known that at the age of 1 year the boy had stomatitis. In serum IgM HSV-1/2 in the normal range, IgG HSV-1/2 moderately increased. The absence of IgM to HSV-1/2 in a child may indicate an exacerbation of a latently existing infection. Determining the etiology of meningitis was the basis for an introduction to the treatment of specific antiviral therapy.

Key words: herpes simplex virus, children, meningitis, PCR.