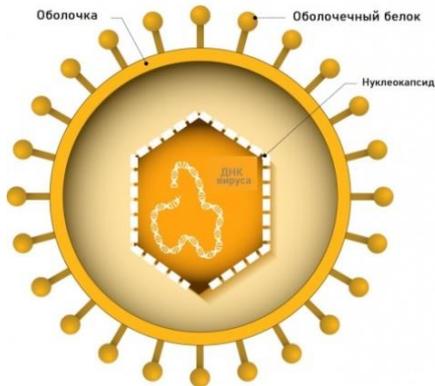




ГОО ВПО ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО
Кафедра педиатрии №3

Значение герпетической инфекции в развитии вторичных иммунодефицитных состояний у детей



д.мед.н., доц. Дубовая А.В.
доц. Бордюгова Е.В.,
доц. Тонких Н.А.

Актуальность:

- Инфицировано герпесвирусами 65-90% населения земного шара.
- Клинические проявления инфекции имеют 20% из них.
- Смертность от герпетических инфекций среди вирусных заболеваний на II месте, после гриппа (ВОЗ) .
- По данным многочисленных исследований, к 18 годам более 90% жителей городов инфицируются одним или несколькими штаммами.
- Каждый год количество инфицированных герпесвирусными инфекциями увеличивается на 10%.
- Герпесвирусы наиболее частые внутриутробные инфекции (0,2-2,5% новорожденных).
- У 80% детей, которые перенесли тяжелые формы врожденной герпесвирусной инфекции, в дальнейшем наблюдаются серьезные соматические и психоневрологические дефекты развития.

Патогенетическая характеристика Herpesviridae (1)

- Полиорганный тропизм.
- Способность длительное время персистировать в организме, вызывая хроническую и латентную формы инфекции с периодическим обострением.
- Может сохраняться в клетках в виде провируса, интегрированного с геномом клетки.
- Выраженное иммуносупрессивное действие, угнетение клеточных и гуморальных реакций иммунитета.
- Неблагоприятное, а иногда фатальное влияние герпесвирусов на ход беременности, родов, патологию плода и новорожденных.
- Относятся к вирусам, обладающим онкогенным потенциалом.

Патогенетическая характеристика Herpesviridae (2)

- Вирусы герпеса представляют собой ДНК-вирусы, вызывающие латентные инфекции. Их активация происходит даже при наличии значительных титров противовирусных АТ.
- Вирусы герпеса могут вызывать глубокое угнетение субпопуляций Т- лимфоцитов.
- Имеются сообщения о тяжелых формах вторичного ИДС, вызванного вирусом герпеса типа 6.

Клиническая характеристика Herpesviridae

1. **Пожизненное носительство** вируса герпеса в организме

2. **Рецидивирующий характер:**

- наблюдается у 30-50% населения, инфицированного вирусом простого герпеса

- страдают представители всех возрастных групп

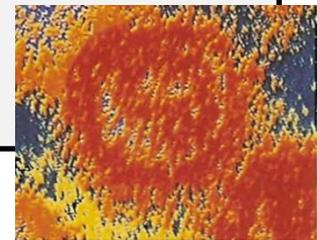
3. **Прогрессирующее течение** заболевания:

- появление более тяжелых клинических симптомов с увеличением длительности заболевания, а также вовлечении в инфекционный процесс органов и систем

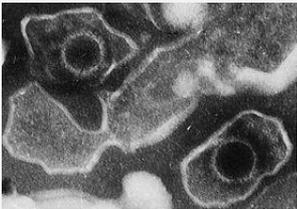


Характеристики подсемейств

<i>α-герпесвирусы</i>	<i>β-герпесвирусы</i>	<i>γ-герпесвирусы</i>
<p>Рост - быстрый. Размножаются в эпителиальных клетках.</p> <p>Действие - цитолитическое. В нейронах вызывают латентную, персистирующую инфекцию.</p>	<p>Рост - медленный. Размножаются в клетках эпителия слюнных желез, в миндалинах, почках, лимфоцитах. Действие - цитомегалическое, лимфопролиферативное иммуносупрессивные</p> <p>Строго выраженная патогенность для одного вида хозяев (видоспецифичность)</p>	<p>Размножение - строго выраженный тропизм к В- или Т-лимфоцитам.</p> <p>Действие – лимфопролиферативное. Вызывают латентную инфекцию в лимфоидной ткани, лимфоцитах, эпителиальных клетках рта и глотки, слюнных желез. Часто являются причиной тяжелых, смертельных лимфом и лейкозий</p>



Основные клинические формы герпесной инфекции

Подсемейство	Тип	Заболевание
α-герпесвирусы	Вирус простого герпеса 1, HHV-1	Орофарингеальный герпес (десны и слизистые оболочки рта), лабиальный герпес, герпес кожи, офтальмогерпес, герпетический энцефалит, пневмониты
	Вирус простого герпеса 2, HHV-2	Генитальный герпес, неонатальный герпес, диссеминированный герпес
	Вирус варицелла зостер, HHV-3	Ветряная оспа, опоясывающий герпес, диссеминированная ветрянка при иммунодефиците
β-герпесвирусы	Цитомегаловирус, HHV-5	Множественного поражения внутренних органов. ОРВИ, ЦМВ-пневмония, гепатит, энтероколит; воспаление органов мочеполовой системы. Внутриутробное заражение и поражение плода.
 γ-герпесвирусы	Вирус Эпштейн-Барр, HHV-4	Инфекционный мононуклеоз, В-клеточная лимфопролиферация, лимфома Беркита, назофарингеальная карцинома
	Вирус герпеса человека 6 HHV-6	Внезапная экзантема, псевдокраснуха. Системные болезни после трансплантации
	Вирус герпеса человека 7 HHV-7	Лимфопролиферативные заболевания, синдром хронической усталости
	Вирус герпеса человека 8 HHV-8	Фактор риска развития саркомы Капоши, легочная гипертензия

Вторичные иммунодефициты (ВИД) -

приобретенная недостаточность иммунного ответа, развивающаяся при воздействии различных экзо- и эндогенных факторов инфекционной и неинфекционной природы на нормально функционирующую иммунную систему, характеризующаяся устойчивым, выраженным снижением качественных и/или количественных показателей специфической и неспецифической иммунорезистентности.

В узком смысле ВИД – это один из видов иммунопатологии, состояние или симптомокомплекс, при котором вследствие повреждающего действия внешней и/или внутренней среды нарушена функция иммунной системы, что приводит к разнообразным клиническим проявлениям иммунологической недостаточности.

- ВИД может быть кратковременным состоянием (до 1,5 месяцев);
- ВИД может принимать хроническое или перманентное течение.

- ВИД - самые распространенные иммунопатологические синдромы, на фоне которых развивается хронический воспалительный процесс, осложнения после хирургических вмешательств и травм, онкологические процессы, аутоиммунные и аллергические заболевания.
- ВИД является звеном патогенеза этих патологических состояний, обуславливая атипичное, затяжное течение и торпидность к традиционным методам лечения.
- ВИД формируются в позднем постнатальном периоде или позже, вследствие заболеваний, преимущественно под влиянием факторов окружающей среды.
- При адекватной иммунокоррекции вторичный дефект иммунной системы может исчезнуть полностью или частично, если действие пускового этиологического фактора прекращается.

Особенности иммунопатогенеза ВИД

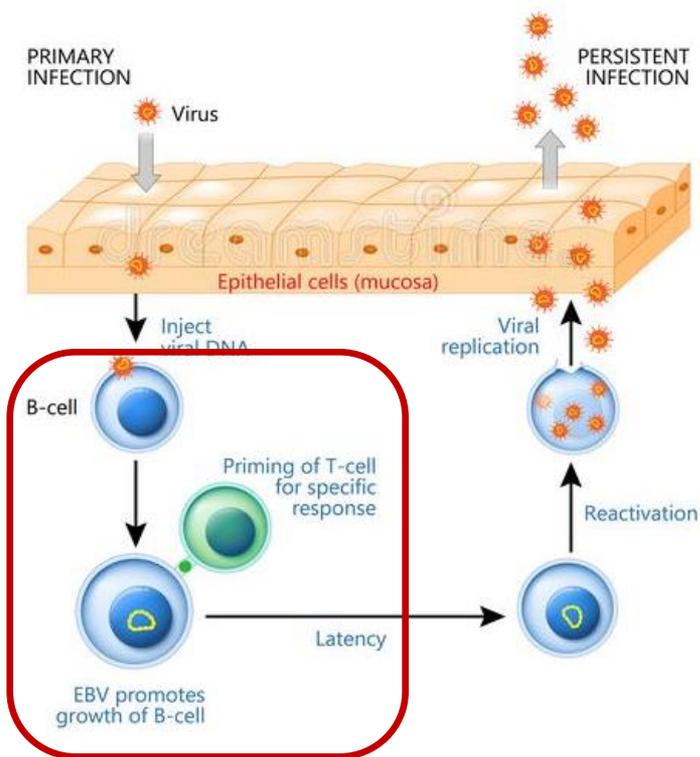
- определяются конкретным патологическим процессом;
- указанием на развитие ИДС является затяжной характер заболевания и хронизация процесса.
- Для элиминации внутриклеточной инфекции, опухолевых, состарившихся клеток формируется клеточный иммунный ответ, заканчивающийся в норме в течение 7-10 дней.
- Для элиминации внеклеточных АГ любой природы формируется гуморальный иммунитет, завершающийся в течение 28-40 суток.
- Все патологические процессы, продолжающиеся более этих сроков, указывают на ИДС.

Механизмы повреждения иммунной системы при инфекциях

1. Гиперстимуляция иммунной системы суперантигенами патогенов, которая сопровождается апоптозом (гибелью) активированных лимфоцитов.
2. Вирусные белки, во-первых, обладают прямым сродством к молекулам МНС клеток человека и, «залипая» на них, препятствуют процессингу и презентации АГ макрофагами, распознаванию АГ Т-хелперами, а также подавляют продукцию цитокинов активизированными Т-лимфоцитами. В итоге иммунный ответ не развивается.
3. Во-вторых, вирусные белки подавляют эффекторную работу Т-киллеров и НК-клеток.
4. Экзотоксины также блокируют ферментативные системы клеток, обеспечивающий иммунный ответ, в результате чего нарушаются все этапы иммунного ответа.

Механизмы повреждения иммунной системы при герпетической инфекции

Epstein-Barr virus (EBV)



- Вирус Эпштейн – Барра, позаимствовав ген белка В-лимфоцита и включив его в свой геном, подчиняет В-лимфоцит для нужд репликации.

- Персистенция вируса цитомегалии рассматривается как причина вторичных форм ИДС.

Вирус Эпштейн - Барр

1 - Инфекционный мононуклеоз

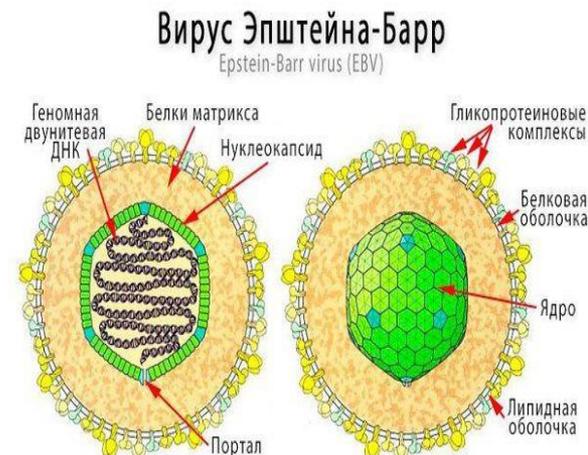
- вирус может поражать практически любой орган
- основной резервуар вируса – В-лимфоциты, которые обладают устойчивостью к апоптозу
- вызывает иммуносупрессию

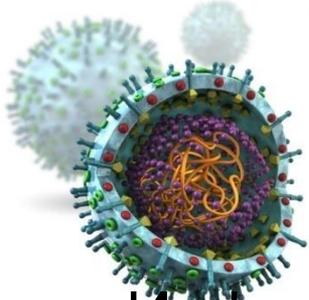
2 - Лимфома Беркитта - поражает яичники и верхнюю или нижнюю челюсть, лимфатические узлы, надпочечники и почки.

Вирус находят в лимфобластах и лимфатических узлах

3 - Назофарингиальная карцинома

4 - Лимфогранулематоз

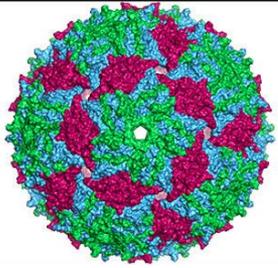




Вирус Эпштейн - Барра

- Инфекция, вызванная Эпштейна-Барр вирусом (ЭБВ) относится к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям человека.
- Антитела к вирусу Эпштейна-Барр обнаруживают, согласно опубликованным данным у 40 - 60% детей первых трёх лет жизни и у 80-90% взрослых.
- Более 20-30% здоровых людей, ранее перенесших ЭБВ-инфекцию, выделяют вирус постоянно.
- Хроническая форма ЭБВ-инфекции развивается у 20%-35% лиц после острой фазы инфекционного процесса.

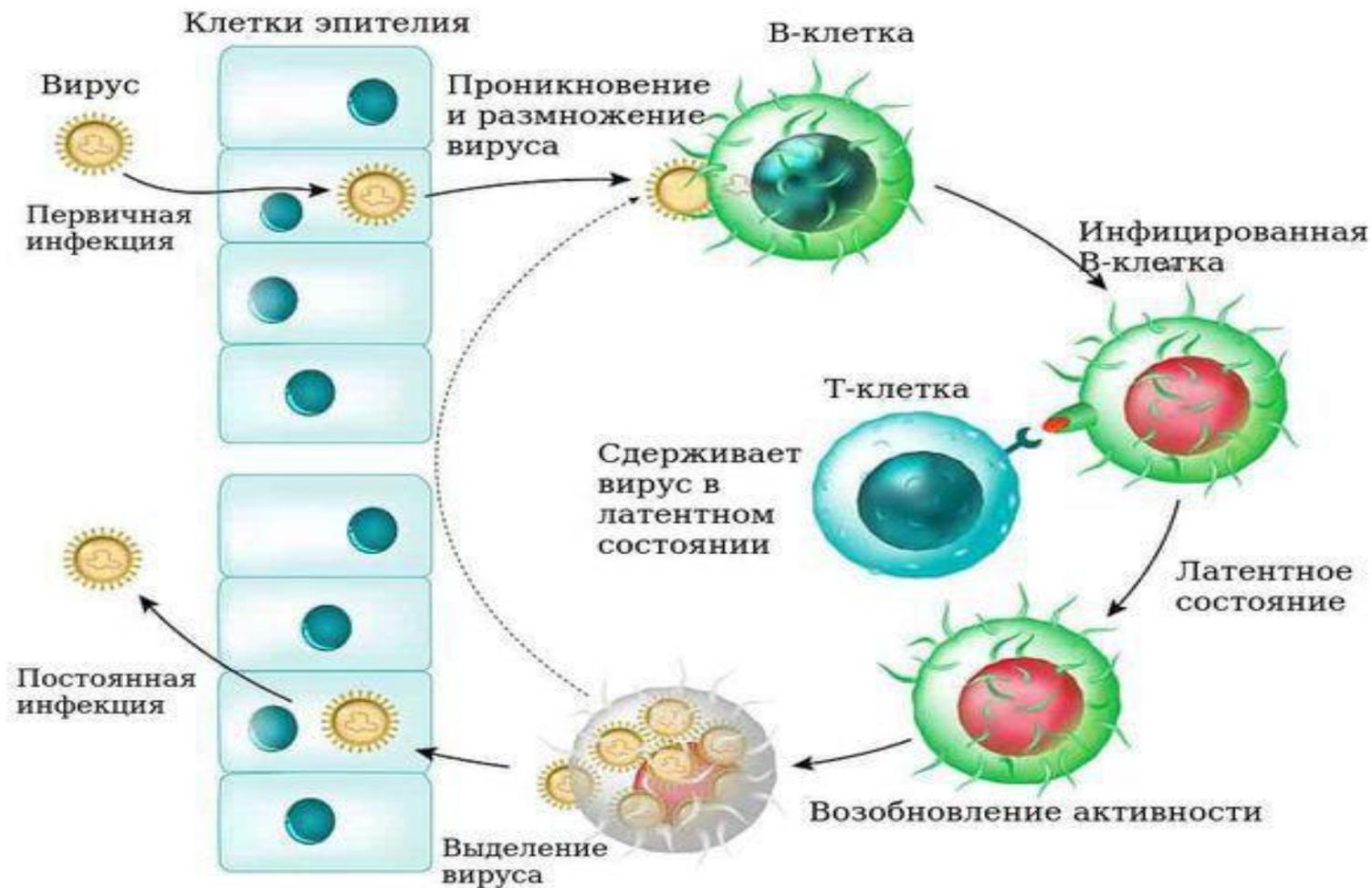




EPSTEIN BARR VIRUS

- ЭБВ при первичном заражении поражает В-лимфоциты и эпителий ротоглотки, диссеминация вируса приводит к поражению лимфоидных органов.
- Особенностью ЭБВ-инфекции является не гибель инфицированных В-лимфоцитов, а способность к неконтролируемой пролиферации.
- Поликлональная активация В-лимфоцитов ведет к продукции гетерофильных антител.
- Персистенции способствует подавление ЭБВ функции цитотоксических CD8-лимфоцитов, т.е. реакций клеточного иммунитета.
- На этапе латентной инфекции вирус сохраняется в В-лимфоцитах, его ДНК представлена кольцевидной эписомой, сам возбудитель недоступен для ответных иммунных реакций.

Вирус Эпштейна — Барр

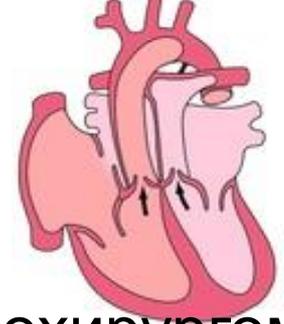


Клинический пример

Пациент Антон, 12 лет, поступил в отделение детской кардиологии и кардиохирургии ИНВХ им. В.К. Гусака с жалобами матери на частые (ежемесячно) ОРВИ с бронхообструктивным синдромом, сопровождающиеся гипертермией, герпетическими высыпаниями на губах, лимфаденопатией. Периодически отмечаются приступы головной боли в височных областях, заканчивающиеся рвотой.

Мальчик отстает в физическом развитии. Избыточно подвижный, невнимательный, легко отвлекается, плохо запоминает прочитанное.

Анамнез заболевания



- С рождения наблюдается кардиологом и кардиохирургом. Врожденный порок сердца (ВПС), транспозиция магистральных сосудов с интактной межжелудочковой перегородкой, установлен в роддоме.
- На 9-е сутки жизни осуществлена оперативная коррекция ВПС – артериальное переключение, закрытие открытого артериального протока. Результат операции удовлетворительный.
- В послеоперационном периоде сформировалась минимальная аортальная недостаточность. На ЭКГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса.
- При суточном мониторинге ЭКГ и АД динамика АД характерна для стабильной диастолической артериальной гипотензии в течение суток.

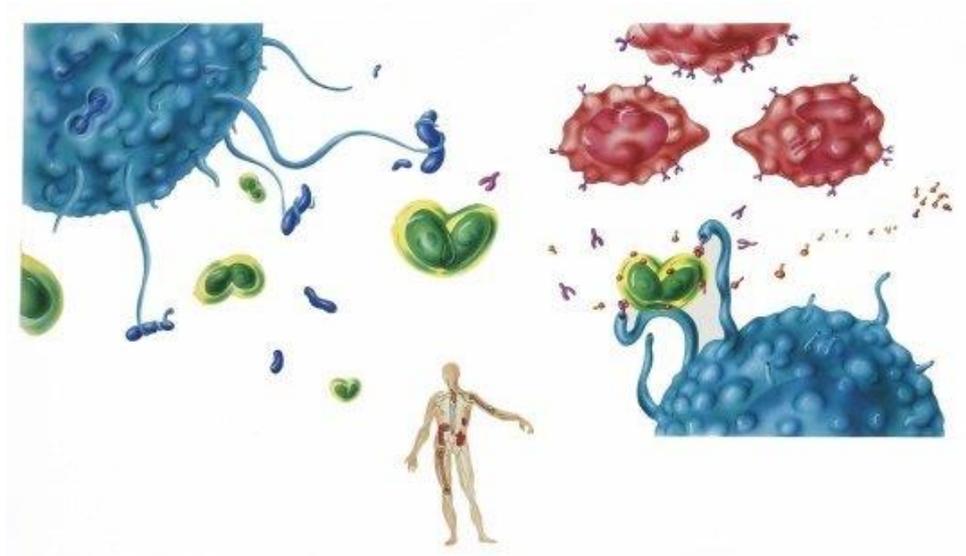
Клинический пример (продолжение)

- Учитывая частые ОРИ с бронхообструкцией, в 5 лет установлена бронхиальная астма.
- На СКТ грудной клетки в 8 лет в S6 правого легкого выявлены 2 очага уплотнения легочной ткани диаметром 3,4 и 3,1 мм, что обусловлено очаговым фиброзом легкого. Отмечается высокое стояние диафрагмы слева.
- При ПЦР-исследовании слюны и крови неоднократно была обнаружена ДНК Эпштейн-Барр вируса.
- В возрасте 2 лет обследован в Центре клинической иммунологии г. Киева – «вторичный комбинированный иммунодефицит».

Клинический пример (продолжение)

Для исключения первичного иммунодефицита исследована кровь пациента в Лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики (г. Москва).

В исследованных хромосомных областях делеций и дупликаций, которые могут приводить к развитию наиболее распространенных микроделеционных синдромов, не выявлено.



Результаты иммунологических исследований в динамике наблюдения

Показатели	1 год	2 года	4 года	11 лет	12 лет
IgA г/л	0 ↓	0,14 ↓	0,42 N	0,5 ↑	0,77 N
IgM г/л	1,5	1,01 ↓	0,99 N	1,09 N	1,34 N
IgG г/л	5,11 ↑	4,58 ↓	6,26 N	7,4 N	8,21 N
CD3 (%)	31,96 ↓	33,0 ↓	60,0 N	45 ↓	48,3 ↓
CD3 (абс.)	833,0 ↓	953,0 ↓	$0,9 \times 10^9$ ↓	590,0 ↓	551 ↓
CD4 (%) (Т-хелперы)	12,51 ↓	15,20 ↓	18 N	18,3 ↓	22,4 ↓
CD4 (абс.)	326 ↓	439,0 ↓	39 N	240,0 ↓	255 ↓
CD8 (%) (Т-киллеры)	12,17 ↓	11,51 ↓		19,5 ↓	
CD8 (абс.)	317 ↓	332,0 ↓	$0,2 \times 10^9$ ↓	255,0 ↓	211,0 ↓
CD20 (%) (В-лимфоциты)	41,35 ↑		14 N	12,9 N	
CD20 (абс.)	10,78 N	169,0 ↓	$0,2 \times 10^9$ N		
CD216 CD56 (%)		31,6 ↑		35,2 ↑	22,9 N
CD 216 CD56 (абс.) (NK-клетки)		913,0 ↑		461,0 ↑	261 N

Анамнез жизни:

- Перинатальный анамнез не отягощен. Ребёнок от 2-й беременности, 2-х родов в срок. Масса тела при рождении – 3500,0 г, длина – 53 см.
- С месячного возраста на искусственном вскармливании.
- Часто болеет ОРВИ, острым бронхитом, бронхиальной астмой, пневмонией.
- Отмечается персистирующее течение герпес-вирусной инфекции. Из детских инфекций перенёс ветрянную оспу.
- Наблюдался неврологом по поводу синдрома задержки темпов стато-моторного развития на соматическом фоне.
- В 9 месяцев перенес ожог кипятком 1-2 ст.
- В 10 лет получил антирабическую терапию в связи с укусом белки.
- В октябре 2020 г. перенес оперативное лечение в связи с переломом правой руки со смещением.
- Семейный анамнез: мама и старший ребенок в семье имеют частые проявления герпеса на лице, у отца – онкозаболевание.

Объективный статус:

Состояние ребёнка средней тяжести по основному заболеванию. Физическое развитие низкое, дефицит массы III ст.

Оценка физического развития		
Показатели	Фактические значения	Оценка
Масса, кг	28,0	P3
Рост, см	140,0	P10-25
Окр. гр. клетки, см	60,0	<P3
Окр. Головы, см	49,0	<P3
ИМТ	14,3	

Объективный статус (продолжение):

- Кожные покровы чистые, бледной окраски. Подкожно-жировой слой истончен.
- Нёбные миндалины гипертрофированы 2 ст. Видимые слизистые розовые.
- Периферические подчелюстные и задние шейные лимфатические железы мелкие, подвижные, безболезненные.
- Перкуторно над лёгкими – легочной звук, аускультативно - везикулярное дыхание на всем протяжении. ЧД – 22 в мин.
- Сколиоз грудного отдела позвоночника, деформация грудной клетки.
- Выраженный гипермобильный суставной синдром.

Объективный статус (продолжение):

Тоны сердца ослаблены. Средней интенсивности систолический шум над всей предсердечной областью, проводится в подмышечную область. ЧСС верт. – 120, гор. – 78 уд/мин. АД – 100/60 мм рт ст.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

Положительный пузырьный симптом. Печень +1,5 см

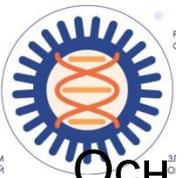
Селезёнка не пальпируется. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Обследование:

Клинич. анализ крови: эр.- 3,8 Т/л, Нв-134 г/л, Нt 37,2
Тр-399Г/л, Л.-3,8 г/л., п.-2, с.-50, л.-34, э-4, б-0, м-10,
СОЭ – 8 мм/час.

АСЛО – 35,82 МЕ/мл, СРБ -0,04 МЕ/л, МВ КК – 15,91.

ПЦР-исследование слюны: вирус герпеса, тип 1/2 – отр.,
ЦМВ – отр., ЭБВ – положительный.



Клинический диагноз:

Осн.: Врожденный порок сердца: транспозиция магистральных сосудов с интактной межжелудочковой перегородкой. Дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток. Состояние после операции артериального переключения (2008г.), ушивания дефекта межпредсердной перегородки, закрытия открытого артериального протока. Пролапс митрального клапана, митральная недостаточность I ст., недостаточность аортального клапана I ст. Нарушение ритма сердца: полная блокада правой ножки пучка Гиса. Изолированная стабильная диастолическая гипотензия. ХСН 1.

Соп. Вторичный комбинированный иммунодефицит. Персистирующая Эбштейн-Барр вирусной инфекция, лимфаденопатия.

Бронхиальная астма, ремиссия. Очаговый фиброз S6 правого легкого (по данным КТ 2019 г.). Атопический дерматит, ремиссия. Задержка физического развития, дефицит массы III ст .

Дисплазия соединительной ткани: пролапс митрального клапана, митральная недостаточность I ст., гипермобильный суставной синдром, нестабильность шейного отдела позвоночника, экстравазальная компрессия позвоночной артерии в сегменте V2, сколиоз грудного отдела позвоночника 1 ст., деформация грудной клетки.

Выводы:

- Принимая во внимание патогенез герпетической инфекции, особенностью приведенного клинического случая является развитие вторичного иммунодефицитного состояния у ребенка с персистирующей Эбштейн-Барр вирусной инфекцией и перенесшего тимэктомию в результате оперативную коррекцию ВПС со срединной стернотомией в первые дни жизни (на 9-е сутки).
- Ребенок нуждается в динамическом наблюдении и своевременном лечении рецидивов герпетической инфекции.



Спасибо за Ваше внимание!