

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

УДК 616.85-022

РОЛЬ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ В РАЗВИТИИ ЭПИЛЕПСИИ И ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА И ОПТИМИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

М. А. Артыкова, Д. Н. Джураева

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино,
Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: детский церебральный паралич, симптоматическая эпилепсия, герпетические инфекции, противовирусное лечение.

Tayanch so'zlar: bolalar bosh miya kasalligi, simptomatik epilepsiya, gerpetik infeksiyalar, virusga qarshi davolash.

Key words: cerebral palsy, symptomatic epilepsy, herpetic infections, antiviral treatment.

В открытом проспективном исследовании обследованы 109 детей ДЦП с СЭ, у которых были выявлены герпетические инфекции, в возрасте от 3 до 14 лет. Для подтверждения герпетических инфекций были использованы серологические и микробиологические генно-инженерные (ПЦР-диагностика) методы, иммуноферментный анализ (ИФА). По результатам обследования было выделено 2 группы детей, инфицированных герпес-вирусами: 1-я группа – ДЦП и СЭ (n=80). Дети, которые получали лечение противовирусным препаратом. 2-я группа сравнения ДЦП и СЭ (n=29). Дети, которые получали традиционную противосудорожную терапию без Гроприносина. По результатам сравнительного анализа выявлены положительные результаты в группе детей принимавших Гроприносин. У детей в сравнительной группе показатели инфекций остались почти без изменений. Кроме того, в 1-й группе отмечались улучшения общего состояния больных. Это оценивалось клинически по уменьшению катаральных симптомов (кашля, ринита), лихорадки, по клинико-неврологическим и данным ЭЭГ (сокращение приступов эпилепсии и подавления судорожной готовности), а также на основании наличия либо отсутствия антигенов. Проведенное лечение показало более выраженный положительный эффект. Лечение, начатое в стационаре у детей данной группы, должно продолжаться и после выписки из стационара, регулярно контролироваться у ребенка и матери до момента прекращения репликации вируса.

MIYA FALAJIDA EPILEPSIYA RIVOJLANISHIDA GERPETIK INFEKSIYALARNING ROLI VA DAVOLASH SAMARADORLIGINI OPTIMALLASHTIRISH

M. A. Artikova, D. N. Juraeva

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, O'zbekiston

Ochiq istiqbolli tadqiqotda 3 yoshdan 14 yoshgacha bo'lgan herpes infeksiyasi bilan og'rikan SE bilan miya falajli 109 nafar bola tekshirildi. Gerpetik infeksiyalarni tasdiqlash uchun serologik va mikrobiologik genetik muhandislik (PZR diagnostikasi) usullari, ferment immunoassay (ELISA) qo'llaniladi. So'rov natijalariga ko'ra, herpes viruslari bilan kasallangan bolalarning 2 guruhi aniqlandi: 1 guruh - miya falaji va SE (n=80). Antivirus preparat bilan davolangan bolalar. Miya falajini va SE ni taqqoslashning 2-guruhi (n=29). Groprinosinsiz an'anaviy antikonvulsant terapiya olgan bolalar. Qiyosiy tahlil natijalariga ko'ra, Groprinosinni qabul qilgan bolalar guruhida ijobiy natijalar aniqlandi. Taqqoslash guruhidagi bolalarda infeksiya darajasi deyarli o'zgarmadi. Bundan tashqari, 1-guruhda bemorlarning umumiy ahvolidagi yaxshilanishlar kuzatildi. Bu klinik jihatdan kataral simptomlarning kamayishi (yo'tal, rinit), isitma, klinik nevrologik va EEG ma'lumotlari (epileptik tutilishlarning kamayishi va konvulsiv tayyorgarlikning bostirilishi), shuningdek antigenlarning mavjudligi yoki yo'qligi yoki ijobiylik asosida baholandi. Amalga oshirilgan davolanish yanada aniq ijobiy ta'sir ko'rsatdi. Ushbu guruhdagi bolalarda kasalxonada boshlangan davolanish kasalxonadan chiqqandan keyin ham davom etishi kerak, bolada va onada virus ko'payishi to'xtaguncha muntazam ravishda kuzatilishi kerak.

THE ROLE OF HERPETIC INFECTIONS IN THE DEVELOPMENT OF EPILEPSY IN CEREBRAL PALSY AND OPTIMIZATION OF TREATMENT EFFICIENCY

M. A. Artykova, D. N. Djuraeva

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

In an open prospective study, 109 children with cerebral palsy with SE, who had herpes infections, aged 3 to 14 years, were examined. To confirm herpetic infections, serological and microbiological genetic engineering (PCR diagnostics) methods, enzyme immunoassay (ELISA) were used. Based on the results of the survey, 2 groups of children infected with herpes viruses were identified: group 1 - cerebral palsy and SE (n=80). Children who received treatment with an antiviral drug. The 2nd group of comparison of cerebral palsy and SE (n=29). Children who received traditional anticonvulsant therapy without Groprinosin. According to the results of comparative analysis, positive results were revealed in the group of children who took Groprinosin. In children in the comparison group, infection rates remained

almost unchanged. In addition, in the 1st group there were improvements in the general condition of patients. This was assessed clinically by the reduction in catarrhal symptoms (cough, rhinitis) and fever, by clinical neurological and EEG data (reduction of epileptic seizures and suppression of convulsive readiness), and also on the basis of the presence or absence of antigens or positive. The treatment performed showed a more pronounced positive effect. Treatment started in the hospital in children of this group should continue after discharge from the hospital, regularly monitored in the child and mother until the virus replication stops.

Актуальность. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) у детей может иметь различный генез: внутриутробное и перинатальное инфицирование, травмы и опухоли головного мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния и др. Детский церебральный паралич (ДЦП) и эпилепсия относятся к наиболее частым неврологическим патологиям детского и подросткового возраста. Частота эпилепсии составляет от 15 до 113 случаев на 100 тыс. населения [2, 3].

В настоящее время Международная противоэпилептическая лига (International League Against Epilepsy – ILAE) представила новое определение эпилепсии: «Хроническое состояние мозга, которое характеризуется устойчивой предрасположенностью вызывать эпилептические приступы с нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями. Согласно данной классификации определение эпилепсии требует возникновения хотя бы одного эпилептического приступа» [5, 11].

В последней классификации эпилепсии были выделены новые концепции этиологии эпилепсии, в том числе – генетическая, структурная, метаболическая, иммунная (в результате аутоиммунного воспалительного процесса в ЦНС), а также инфекционная. «Инфекционные эпилепсии – состояния, которые являются прямым следствием конкретного инфекционного заболевания, в их клинической картине доминируют эпилептические приступы» [4].

Лечение симптоматической эпилепсии (СЭ) и ДЦП – это мультидисциплинарная проблема, которая должна рассматриваться и изучаться всесторонне, в том числе и с инфекционной позиции, поскольку до сегодняшнего дня отсутствует обследование данной группы детей для исключения инфекций как причины течения острого или хронического поражения ЦНС. Осложнение СЭ ещё больше усугубляет процесс. Вопросам инфекционного поражения ЦНС при эпилепсии уделяется недостаточно внимания.

Цель исследования – изучение роли герпетических инфекций у детей с симптоматической эпилепсией и ДЦП, а также определение эффективности лечения препаратом Гроприносин®.

Материалы и методы исследования. В открытом проспективном исследовании обследованы 109 детей - 46 (42,2%) девочек и 63 (57,8%) мальчика ДЦП с СЭ (мальчиков в 1,5 раз больше), у которых были выявлены герпетические инфекции. Обследование проводилось на базе Республиканской детской психоневрологической больницы в возрасте от 3 до 14 лет. Для подтверждения герпетических инфекций были использованы серологические и микробиологические генно-инженерные (ПЦР-диагностика) методы, иммуноферментный анализ (ИФА). Диагностика вируса герпеса человека (ВГЧ), в частности, ВГЧ-1, 2, 6, вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловируса (ЦМВ) осуществлялась методом ПЦР с использованием реактивов ООО «ДНК-Технология» (Россия).

Результаты и их обсуждение. В нашем исследовании 80 детей из числа 109 инфицированных герпетическими инфекциями получали лечение противовирусным препаратом Гроприносин®: в возрасте от 3 до 14 лет. Распределение больных по возрасту: 3–6 лет – 69 детей (63,3%); 6–9 лет – 24 (22,0%); 9–12 лет – 6 (5,5%); 12–14 лет – 10 (9,2%). Таким образом, преобладали дети 3–6 лет жизни (63,3%).

По результатам обследования было выделено 2 группы детей, инфицированных герпес-вирусами:

1-я группа – ДЦП и СЭ (n=80). Дети, которые получали лечение противовирусным препаратом.

2-я группа сравнения ДЦП и СЭ (n=29). Дети, которые получали традиционную проти-

Таблица 1.

Начало клинических симптомов дебюта основного заболевания.

Дебют заболевания	Группы больных (n=109)			
	1-я (n=80), %		2-я (n=29), %	
С первых недель рождения	34	42,5	12	41,4
После перенесенного менингоэнцефалита	27	33,7	9	31,0
С появления сыпи	10	12,6	3	10,3
С судорожного приступа	9	11,2	5	17,3

восудорожную терапию без Гропринозина.

Основная группа детей наряду с противосудорожной терапией в течение 10 дней получали Гроприносин® (из расчета 50 мг/кг массы тела в сутки). Группу сравнения (n=29) составили дети с диагнозом «ДЦП и СЭ», также инфицированные герпес-вирусами, но не получавшие Гроприносин® в комплексной терапии (рандомизированные по полу и возрасту).

В работе был проведен анализ клинических симптомов дебюта основного заболевания (табл. 1).

В анамнезе у большинства детей в обеих группах (42,5–41,4%) начало основного заболевания имело место непосредственно с момента рождения или после перенесенного менингоэнцефалита. По данным историй болезни, в 12,6–10,3% случаев дебют заболевания родителями и врачами связывается с момента появления сыпи (розеолезного типа), свойственной ВГЧ-6. Дебют заболевания с судорог фебрильного и афебрильного характера имел место у 11,2–17,3% детей.

Начало основного заболевания, близкое к моменту рождения ребенка (в первые недели жизни младенца), указывало на возможную связь с инфицированностью матери. В связи с этим был изучен анамнез матерей во всех группах. Патология беременности и родов (угроза прерывания, многоводие, преждевременные роды, слабость родовой деятельности, хориоамнионит) имела место у 103 (75,6%) матерей [1]. Указание на наличие герпес-вирусов во время беременности было выявлено всего у 9 (9,1%) из 109 матери. Вероятно, небольшой процент обследованных матерей с отягощенным анамнезом указывает на недостаточную настороженность акушеров-гинекологов в отношении возможности инфицирования ребенка не только внутриутробно, но и в ближайшие месяцы после рождения (при наличии инфицированной матери).

Известно, что лечение детей с ДЦП, осложнённой СЭ представляет собой сложную проблему. При этом антигерпетические препараты и продолжительность лечения должны подбираться индивидуально. В настоящем исследовании основываясь на проведенных ранее работах, своем клиническом опыте, выбор был сделан в пользу препарата, обладающего двойным действием – противовирусным и иммуномодулирующим, – Гроприносин®.

Нами в комплексное лечение детей 1–3-й групп был включен Гроприносин® (продолжительность лечения 10 дней). Сравнение проводилось с детьми, не получавшими Гроприносин® в комплексном лечении (2-я группа, n=29). Эффект от проводимой терапии оценивался по результатам методом ПЦР-диагностики повторно.

До настоящего времени препарат Гроприносин® выпускался в таблетированной форме, однако с 2019 г. для детей нашей страны в Узбекистане появилась форма в виде сиропа. Доза препарата для детей от 3 лет и старше (масса тела больше 15–20 кг) составляет 50 мг/кг массы тела в 3–4 приема. В 1 мл сиропа Гроприносин®-Рихтер содержится 50 мг инозина пранобекса. Его доза зависит от массы тела пациента и тяжести заболевания. При лечении тяжелых инфекций дозу можно индивидуально увеличивать до 100 мг/кг массы тела 4–6 раз в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 3–4 г/сут (60–80 мл/сут).

В общей группе у обследуемых детей были выявлены все герпес-вирусы: ЦМВ – 72,5%, ВЭБ – 58,7%, ВГЧ-1, 2 – 48,6%, ВГЧ-6 – 88,0%. Однако в структуре герпес-вирусного инфицирования у детей с эпилепсией и ДЦП преобладали ВГЧ-6 и ЦМВ. Следу-

Таблица 2.

Сравнительные результаты обследованных больных ДЦП с СЭ, лечившихся Гроприносином и традиционным методом

Количество обследованных	До лечения (абс., %)		После лечения (абс., %)	
	1-я гр. Гроприносином	2-я гр. Град. лечение	1-я гр. Гропри-носином	2-я гр. Град. лечение
ЦМВ 79 (72,5%)	67 (85%)	12 (41,4%)	21 (26,2%)	12 (41,4%)
ВЭБ 64 (58,7%)	51 (63,7%)	13 (44,8%)	9 (11,2%)	13 (44,8%)
ВГЧ-1,2 53 (48,6%)	42 (52,5%)	11 (37,9%)	7 (8,7%)	11 (37,9%)
ВГЧ-6 96 (88,0%)	76 (95,0)	20 (69,0%)	11 (13,8%)	19 (65,5%)

ет отметить, что у детей с ДЦП в развитии эпилепсии одним из основных этиопатогенетических вирусов следует считать ВГЧ-6. (табл. 2).

По результатам сравнительного анализа после проведенной терапии нами выявлены положительные результаты в группе детей принимавших Гроприносин. У детей в сравнительной группе показатели инфекций остались почти без изменений. Кроме того, в 1-й группе отмечались улучшения общего состояния больных. Это оценивалось клинически по уменьшению катаральных симптомов (кашля, ринита), лихорадки, по клинико-неврологическим и данным ЭЭГ (сокращение приступов эпилепсии и подавления судорожной готовности), а также на основании наличия либо отсутствия антигенов или положительны [6, 8, 9].

В исследовании нами был проведен анализ моно- и микст-инфицирования герпес-вирусами у 95 ребенка, во всех 4 группах детей. Моноинфицирование было выявлено у 46 (48,2%), микст-инфицирование – у 49 (51,8%), причем 2 возбудителя – у 41 (43,1%), 3 возбудителя – 19 (20,0%), 4 возбудителя – 2 (2,1%). Таким образом, у большинства обследуемых детей было выявлено микст-инфицирование герпес-вирусами, что соответствует данными литературы [7, 10].

Заключение. Проведенное лечение показало более выраженный положительный эффект, основанный на динамике клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования в группах детей, получавших Гроприносин®. Вместе с тем необходимо отметить, что причины проявления ГВИ у детей с эпилепсией и ДЦП должны быть детально исследованы, установлены причинно-следственные и реципрокные связи между факторами коморбидности, что требует проведения дальнейших биохимических, серологических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований. Следует также отметить, что лечение, начатое в стационаре у детей данной группы, должно продолжаться и после выписки из стационара, регулярно контролироваться у ребенка и матери до момента прекращения репликации вируса.

Использованная литература:

1. Артыкова М.А. Клинико-анамнестические факторы риска развития симптоматической эпилепсии при детском церебральном параличе. Медицинские новости. – 2016. Минск - №10(265).- С.60-63.
2. Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н., Холин А.А., Шарков А.А. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 7: 99–106.
3. Вашура Л.В., Савенкова М.С., Заваденко Н.Н. и др. Судорожный синдром у детей: роль герпесвирусных инфекций. Детские инфекции. 2014; 2: 48–52.

4. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Косякова Е.С. и др. Современные принципы терапии эпилепсии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 6.
5. Джурабекова А. Т. Особенности клиники и течения эпилепсии у детей с йоддефицитными состояниями // Вестник врача общей практики. – 2001. – №. 2. – С. 106-109.
6. Мамурова М. М. и др. Показатели методов функциональной диагностики и неврологических нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипотензии // Журнал Неврологии И Нейрохирургических Исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 2.
7. Мухин К.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект классификации эпилептических приступов 2016 года. Рус. журн. детской неврологии. 2017; 12 (12): 8–20.
8. Набиева Н.А. Нейроимунные взаимодействия и уровень цитокинов у детей церебральным параличом. Журн. Тиббиётда янги кун. Тошкент, 3 (35)2021. –С.300-305.
9. Ниёзов, Шухрат Тоштемирович, et al. "Особенности течения и осложнений вторичного менингоэнцефалита у детей." *ge-health*: 46. 9, Issue 5, 2020. -P 1556-1564.
10. Ризаев Ж.А., Мамадиеров А.М. Медицинская экология // Неврология, – Ташкент. - 2014. №1. – С. 54-55.
11. Ризаев Ж.А., Мавлянов И.Р., Мавлянов С.И., Мамадиеров А.М. Оценка приверженности к терапии путем анонимного анкетирования пациентов // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2013, №4, - С. 250-251.
12. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф. и др. Поражение ЦНС при моно- и микст-инфекции герпеса человека 6-го типа. Педиатрия. 2016; 95 (2): 22–9.
13. Хакимова С. З., Джурабекова А. Т. Клинико-неврологические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний, обусловленных артериальной гипертензией, у пациентов молодого возраста //Вестник врача. – 2015. – С. 38.
14. Artykova M.A., Nabiyeva N.A. Complicated symptomatic epilepsy, content and distribution of haptoglobin phenotypes in children with cerebral palsy Босма Scopus. Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation; 32 (3). 2021 P. 18375-18379.
15. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC et al. Shumei Sun and the FEBSTAT study team. Epilepsia; Ybman herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: The FEBSTAT study. Published Online: june 14, 2012.
16. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014; 55 (4): 475–82.
17. Rizayev J.A., Khaydarov N.K. Rehabilitation of patients with acute disorders of cerebral circulation and improvement // European journal of research, Vienna, Austria, 9-10 september-october, 2018, p.29-35.