DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-04

УДК: 616.98:578.825.13-053.2:612.57

ОСОБЛИВОСТІ ГАРЯЧКОВОЇ РЕАКЦІЇ У ДІТЕЙ З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Булат Л.М., Медражевська Я. А., Фік Л. О., Гилюк О.Г., Кириченко Д.Ф.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: yana79vrach@ukr.net

Статтю отримано 19 квітня 2019 р.; прийнято до друку 20 травня 2019 р.

Анотація. Одним з найбільших постійних і яскравих проявів герпесвірусних інфекцій є гарячкова реакція. Гарячкова реакція буває різною і залежить від віку дитини та дії на дитячий організм пірогенних речовин. Нашою метою був аналіз сучасних наукових даних щодо герпетичної інфекції та спостереження дітей, у яких тривала лихоманка три і більше днів. Обстежено 86 дітей віком 1-7 років з герпесвірусною інфекцією, у яких спостерігалась гарячкова реакція. Верифікацію діагнозу та уточнення герпесвірусної інфекції проводили в 1-3 добу з моменту госпіталізації за допомогою визначення полімеразної ланцюгової реакції, Ig M та G до герпесвірусів 1 (HHV1) та 2 типів (HHV2), цитомегаловірусу (CMV), Епштейна-Барр вірусу (EBV) та герпесвіру 6 (HHV6) і 7 типу (HHV7) в крові та в мазках-відбитках з мигдаликів. Ступінь активності запального процесу в гепатоцитах оцінювали за рівнем аланінамінотрансфераз (АлАТ). Для визначення ступеня пошкодження гепатоцитів використовували непрямий метод - коефіцієнт де Рітса. Нами були використані абсолютні та відносні статистичні показники за допомогою програми Microsoft Excel на комп'ютері типу IBM PC/AT для оцінки результатів дослідження. У нашому дослідженні 55,8% дітей мали піретичну лихоманку (температура вище 39°C). За тривалістю гарячкової реакції у 52,32% пацієнтів була гострою від 6 до 7 днів. У 88,37% дітей перших 3-х років життя з герпесвірусною інфекцією гарячкова реакція супроводжувалась загальноінтоксикаційним синдромом та проявами емоційної лабільності, підвищеною збудливістю, плаксивістю, порушенням сну, негативною реакцією на огляд, швидкою втомлюваністю. У 27,9% дітей спостерігався висип на шкірі та слизових; у 79,05% - зафіксовано збільшення розмірів печінки.

Ключові слова: діти, Епштейна-Барр герпесвірусна інфекція, гарячкова реакція.

Вступ

Герпесвірусні інфекції на сьогоднішній день є одними з найпоширеніших у світі. За даними ВООЗ, у розвинених країнах Європи на них хворіє третина населення і вони посідають друге місце у структурі захворюваності та смертності при вірусних інфекціях. Герпесвірусна інфекція дуже часто може загострюватись під впливом несприятливих факторів (при недостатньому надходженні в організм мікронутрієнтів або токсичних речовин). Для родини герпесвірусів характерний пантропізм до органів та тканин, довічна персистенція в організмі людини і здатність викликати різноманітні маніфестні форми захворювання [1]. При герпесвірусних інфекціях, як при інших хронічних захворюваннях із персистенцією вірусу, виникає імунний дисбаланс із порушенням різних ланок імунної системи і її нездатністю елімінувати віруси з організму [2, 3]. Дуже часто ця інфекція маніфестує в умовах первинного або вторинного імунodefіциту [4, 5]. Одним з найбільших постійних і яскравих проявів герпесвірусних інфекцій є гарячкова реакція. Гарячкова реакція буває різною і залежить від віку дитини та дії на дитячий організм пірогенних речовин. Треба відмітити, що у дітей раннього віку, особливо у тих, що народилися від жінок з екстрагенітальною та акушерською патологією, часто спостерігається дефіцит вітаміну D, який впливає на процеси дозрівання та диференціацію клітин в тому числі і імунотропних. Відомо, що інфекція, яка перебігає без гарячкової реакції, має атиповий або субклінічний перебіг. Актуальність дослідження цієї патології зумовлена широкою циркуляцією герпесвірусів

серед населення, різноманітністю клінічних форм інфекції, специфічною тропністю вірусів до імунотропних клітин [5], що має велике медико-соціальне значення герпесвірусних інфекцій для практичної охорони здоров'я на сьогодні та в майбутньому.

Мета роботи - дослідити у дітей з герпесвірусною інфекцією тривалість, частоту, різновиди гарячкових реакцій, клінічні симптоми.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми. Усі діти були клінічно обстежені та оглянуті вузькими спеціалістами. Нами комплексно було обстежено 86 дітей з герпесвірусною інфекцією, що мали гарячку протягом трьох і більше днів. Вони склали основну групу дослідження. У 24 (27,9%) досліджуваних дітей були виявлені EBV та CMV; у 46(53,45%) - EBV, HHV1 та HHV2; у 20 (23,25%) - EBV, HHV6 та HHV7. Верифікацію діагнозу та уточнення збудників герпесвірусної інфекції проводили за допомогою наступних обстежень: імунотропного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) до HHV1, 2, 6 та 7 типів, EBV та CMV в крові та в мазках-відбитках з мигдаликів. Крім цього проводили дослідження Ig M та G до HHV1, 2, 6 та 7 типів, EBV та CMV. Збір крові всім хворим здійснювали в 1-3 добу з моменту госпіталізації. Для визначення ролі умовно-патогенної мікрофлори в розвитку запального процесу мигдаликів усім дітям, які знаходилися під спостережен-

ням, проводили дослідження мікробного пейзажу зі слизових піднебінних мигдаликів. Ступінь активності запального процесу в гепатоцитах оцінювали за рівнем аланінамінотрансфераз (АлАТ) - норма 1,5-2,0 мкмоль/л. Для визначення ступеня пошкодження гепатоцитів використовували непрямий метод - коефіцієнт де Рітса, що в нормі складає 0,91-1,75 ум. од.

Нами були використані абсолютні та відносні статистичні показники за допомогою програми Microsoft Excel на комп'ютері типу IBM PC/AT для оцінки результатів дослідження.

Результати. Обговорення

У нашому дослідженні жителі м. Вінниці становили переважну більшість досліджуваних дітей - 66 (76,74%) осіб та 20 (23,25%) - мешканці області.

Аналіз розподілу обстежених дітей, хворих на герпесвірусну інфекцію залежно від віку показав, що найвища частота виявлення даної інфекції зафіксована у віці від 4 до 7 років - 71(82,56%) дитина. У більшості хворих - 84 (97,67%) пацієнтів захворювання розпочалося гостро, з яскравими проявами клініки і лише у 2 (2,32%) спостерігався поступовий розвиток клінічної симптоматики. У 48 (55,8%) дітей була виявлена піретична лихоманка (температура вище 39°C). На себе звертала увагу фебрильна лихоманка, яка реєструвалась лише у дітей з гострою Епштейна-Барр та цитомегаловірусною інфекціями. Саме у цих 24 (27,9%) дітей ми спостерігали підвищення температури до 38,1-38,6°C.

За тривалістю гарячкова реакція у 45 (52,32%) досліджуваних була від 6 до 7 днів. При чому у них ми виявили гостру Епштейн-Барр вірусну інфекцію, яка у 24 (27,9%) дітей поєднувалась з цитомегаловірусною інфекцією та герпесвірусною інфекцією 6 та 7 типів. Ця залежність особливо чітко проявлялась у віці 3-5 років. Слід відзначити ще один критичний період дитячого віку при наявності герпесвірусної інфекції - коли дитина починає відвідувати дитячий садочок та школу [5].

Важкий перебіг захворювання було зафіксовано у 55 (63,95 %) пацієнтів, середній - у 21 (24,42 %), легкий перебіг - 10 (11,63 %). При вивченні клінічної симптоматики герпесвірусної інфекції слід зазначити, що перебіг захворювання залежав від важкості інтоксикаційного синдрому та тривалості клінічної маніфестації. У дітей віком 4-7 років з гострою Епштейна-Барр вірусною інфекцією в поєднанні з гострою цитомегаловірусною інфекцією, а також з асоційованими формами герпесвірусної інфекції температура тіла була вищою та тривала довше. У 74 (86%) дітей ми фіксували фібрильну лихоманку, яка нерідко (у 52 (60,46%)) дітей змінювалась на субфебрильну у вечірні часи. Разом з тим слід відмітити, що серед обстежених зустрічалися діти, які мали нормальні показники температури в вечірні часи. Найбільше таких виявилось з EBV в поєднанні з HHV1 та HHV2 - 15(17,44%).

Одним із перших симптомів герпесвірусної інфекції було підвищення температури тіла до субфебрильних і

фебрильних цифр протягом 3-4 діб. Діти мали утруднене носове дихання, гіперемію задньої стінки глотки, язичка, дужок, серозні виділення з носа, збільшення лімфатичних вузлів, відсутність апетиту, збільшення печінки на 1-4 см нижче реберної дуги.

У обстежених хворих із герпесвірусною інфекцією виявлено також збільшення піднебінних мигдаликів. У 46 (53,48%) дітей виявлено гіпертрофію піднебінних мигдаликів найбільшого ступеня - III. Із них у 21 (45,65%) дитини були виявлені титри EBV та CMV. Навпаки не спостерігалось гіпертрофії мигдаликів у дітей з EBV, HHV6 та HHV7. Катаральний тонзиліт був зафіксований у дітей з HHV6 та HHV7 - 17 (19,76%).

Аналізуючи гепатолієнальний синдром, слід відзначити, що максимальне збільшення печінки спостерігалось у 20 (23,25%) дітей з гострою Епштейна-Барр та цитомегаловірусною інфекціями. Незначне збільшення печінки та селезінки спостерігалось у 48 (55,8%) дітей з гострою Епштейна-Барр вірусною інфекцією в поєднанні з герпесвірусною інфекцією 1, 2, 6 та 7 типів.

Також збільшення розмірів лімфатичних вузлів ми зареєстрували у 75(87,2%) дітей з герпесвірусною інфекцією, а саме піднижньощелепні, передньо- та задньо-шийні.

Загальноінтоксикаційний синдром спостерігався у 76 (88,37%) дітей і, як правило, супроводжувався тремтінням, посиленою пітливістю, адинамією, диспептичними розладами.

У 32 (37,2%) дітей була зафіксована поліорганна недостатність, що призводила до функціональних розладів біліарного тракту. У 21 (24,4%) дитини були зафіксовані порушення з боку вегетативної нервової системи (емоціональна лабільність, підвищена збудливість, плаксивість, негативна реакція на огляд, мармуровість шкіри, порушення сну, швидка втомлюваність).

Також нами було відмічено, що у 24 (27,9%) пацієнтів із EBV, HHV1 та HHV2 спостерігалася везикулярна висипка на слизових оболонках ротової порожнини, на шкірі губ та навколо рота з тенденцією до злиття.

У переважної більшості хворих - 77 (89,53%) мав місце лейкоцитоз із абсолютним чи відносним лімфоцитозом. Характерною ознакою герпесвірусної інфекції була наявність у 82 (95%) дітей лейкоцитарного індексу інтоксикації від 2 до 4 ум. од. Треба відмітити, що низькі цифри 1,5-2,4 ум. од. лейкоцитарного індексу інтоксикації спостерігались у дітей із EBV, HHV6 та HHV7 типами - 4 (4,65%).

У 46 (53,48%) пацієнтів із EBV, HHV1 та HHV6 показники АлАТ були підвищені майже вдвічі - 4,1-6,3 мкмоль/л. Співвідношення між АлАТ/АсАТ показові, оскільки відображають активність печінкових ферментів і відображають ступінь ураження гепатоцитів. Треба відмітити, що АлАТ є цитоплазматичним ферментом і, як правило, підвищується завжди при пошкодженні гепатоцитів. Разом з тим АсАТ локалізується в мітохондріях і підвищення його рівня відбувається при більш глибоких ураженнях печінкових клітин. Ми досліджували ступінь пошкоджен-

ня гепатоцитів, використовуючи непрямий метод, за допомогою коефіцієнта де Рітса У всіх дітей з герпесвірусною інфекцією спостерігались низькі показники коефіцієнта де Рітса. Особливо низькі показники були виявлені у 18 (20,93%) дітей з EBV та CMV.

Таким чином, згідно отриманих результатів, ми можемо говорити, що тривалість гарячки може бути різною і залежить від багатьох факторів і, в першу чергу, від наявності вторинного імунodefіциту, який негативно впливає на адаптацію дитини до зовнішнього середовища [5].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У 97,67% пацієнтів з герпесвірусною інфекцією гарячкова реакція мала гострий початок та у 52,32% досліджуваних тривала від 6 до 7 днів.

Список посилань

1. Самсыгина, Г. А. (2016). Герпесвирусные инфекции у детей. *Педиатрия*, 2, 18-23.
2. Тирская, О. И., & Молоков, В. Д. (2015). Герпетическая инфекция в полости рта: современный взгляд на проблему. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Амосова*, 12 (1), 135-139.
3. Царегородцев, А. Д., Ружицкая, Е. А., & Кистенева, Л. Б. (2017). Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 62 (1), 5-9. Взято с <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-5-9>
4. Юлиш, Е. И., & Ярошенко, С. Я. (2013). Персистирующие герпесвирусные инфекции и их роль в заболеваемости детей из группы часто и длительно болеющих. *Здоровье ребенка*, 7 (50), 59-63.
5. Якушина, С. А., & Кистенева, Л. Б. (2018). Влияние персистенции вируса Эпштейна-Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 63 (1), 22-27.

References

1. Samsyigina, G. A. (2016). Herpesvirusnyie infektsii u detey [Herpes virus infections in children]. *Pediatrics*, 2, 8-23.

2. У 55,8% дітей реєстрували піретичну лихоманку. У пацієнтів з EBV-інфекцією в поєднанні з CMV-інфекцією завжди спостерігається гарячкова реакція, яка проявляється фебрильним підвищенням температури тіла та субфебрильним у вечірні часи.

3. У дітей перших років життя (до 3 річного віку) герпесвірусна інфекція перебігає із загально-інтоксикаційним синдромом у 88,37% дітей; у 27,9% спостерігається висип; збільшення розмірів лімфатичних вузлів - у 87,2%, гепатомегалія - у 79,05% пацієнтів.

Перспективою подальших розробок є поглиблене вивчення клінічного перебігу Епштейна-Барр герпесвірусної інфекції у дітей різних вікових категорій і пошук кореляційних зв'язків між клінічними, лабораторними даними та віддаленими наслідками перенесеного EBV-інфікування.

2. Tirskaia, O. I., & Molokov, V. D. (2015). Gerpeticheskaya infektsiya v polosti rta: sovremennyy vzglyad na problemu [Herpetetic infection in the oral cavity: a modern view of the problem]. *Vestnik Severo-Vostochnogo federalnogo universiteta im. M.K.Amosova - Bulletin of the North-Eastern Federal University named after M.K. Amosov*, 12, 1, 135-139.
3. Tsaregorodtsev, A. D., Ruzhitskaya, E. A., & Kisteneva, L. B. (2017). Persistiruyushchie infektsii v pediatrii: sovremennyy vzglyad na problemu [Persistent infections in pediatrics: a modern view of the problem]. *Rossiyskiy vestnik perinologii i pediatrii - Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 62 (1), 5-9.
4. Yulish, E. I., & Yaroshenko, S. Ya. (2013). Persistiruyushchie herpesvirusnyie infektsii i ih rol v zaboлеваemosti detey iz gruppyi chasto i dlitelno boleyuschiy [Persistent herpes virus infections and their role in the incidence of children from the group of often and long-term sick]. *Zdorove rebenka - Health of the child*, 7 (50), 59-63.
5. Yakushina, S. A., & Kisteneva, L. B. (2018). Vliyaniye persistentsii virusa Epshteyna-Barr na razvitiye immunooposredovannykh somaticheskikh zabolevaniy [The effect of the persistence of the Epstein-Barr virus on the development of immune-mediated somatic diseases]. *Rossiyskiy vestnik perinologii i pediatrii - Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 63 (1), 22-27.

ОСОБЕННОСТИ ЛИХОРАДОЧНОЙ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Булат Л.М., Медражевская Я. А., Фик Л. О., Гилік О.Г., Кириченко Д.Ф.

Аннотация. Одним из наиболее постоянных и ярких проявлений герпесвирусных инфекций есть лихорадочная реакция. Лихорадочная реакция бывает разной и зависит от возраста ребенка и действия на детский организм пирогенных веществ. Целью нашей работы был анализ современных научных данных относительно герпетической инфекции и наблюдение детей, у которых лихорадка длилась три и больше дней. Обследовано 86 детей возрастом 1-7 лет с герпесвирусной инфекцией, у которых наблюдалась лихорадка. Верификацию диагноза и уточнение герпесвирусной инфекции проводили в 1-3 суток с момента госпитализации с помощью определения полимеразной цепной реакции, Ig M и G к герпесвирусу 1 и 2 типов, цитомегаловирусу, Эпштейна-барра вирусу и герпесвирусу 6 и 7 типа в крови и в мазках-отпечатках из миндалин. Степень активности воспалительного процесса в гепатоцитах оценивали по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ). Для определения степени повреждения гепатоцитов использовали косвенный метод - коэффициент де Ритса. Нами были использованы абсолютные и относительные статистические показатели с помощью программы Microsoft Excel на компьютере типа IBM PC / AT для оценки результатов исследования. В нашем исследовании 55,8% детей демонстрировали пиретическую лихорадку (температура выше 39°C). По продолжительности лихорадочная реакция у 52,32% пациентов была острой от 6 до 7 дней. У 88,37% детей первых 3-х лет жизни с герпесвирусной инфекцией лихорадочная реакция сопровождалась общим интоксикационным синдромом и проявлениями эмоциональной лабильности, повышенной возбудимостью, плаксивостью, нарушением сна, негативной реакцией на осмотр, быстрой утомляемостью. У 27,9% детей наблюдалась сыпь на коже и слизистых; у 79,05% пациентов было зарегистрировано увеличение размеров печени.

Ключевые слова: дети, Эпштейна-Барр герпесвирусная инфекция, лихорадочная реакция.

FEATURES OF FEVERISH REACTION IN CHILDREN WITH HERPES VIRUS INFECTION

Bulat L.M., Medrashevskaya Y.A., Fik L.O., Gyluk O.G., Kirichenko D.F.

Annotation. One of the most persistent and striking manifestations of herpes virus infections is fever. The feverish reaction is different and depends from the child's age and the effect on the child's body of pyrogenic substances. The main biological and pathogenetic feature of herpesviruses is the long-term presence in the body of the child pathogens, which are present in different tissues. This causes the polymorphism of clinical manifestations and the severity of certain infectious diseases. The aim of our work was the analysis of modern scientific data regarding herpes infection and the observation of children in whom the fever lasted three or more days. We examined 86 children aged 1-7 years with herpesvirus infection in whom fever was observed. Verification of the diagnosis and clarification of herpes virus infection was carried out within 1-3 days from the moment of hospitalization by determining the polymerase chain reaction, Ig M and G to herpes viruses of types 1, 2, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and type 6 and 7 herpes viruses in blood and smears-prints of tonsils. The degree of activity of the inflammatory process in hepatocytes was evaluated by the level of alanine aminotransferases (ALT). To determine the extent of damage to hepatocytes used the indirect method - the Ritz coefficient. We used absolute and relative statistics using Microsoft Excel on an IBM PC/AT computer to evaluate the study results. In our study, 55.8% of children had pyretic fever (temperature above 39°C). The duration of the febrile reaction in 52.32% of patients was acute from 6 to 7 days. In 88.37% of children of the first 3 years of life with herpesvirus infection, a febrile reaction was accompanied by a general intoxication syndrome and manifestations of emotional lability, increased irritability, tearfulness, sleep disturbance, negative reaction to examination, and rapid fatigue. A rash on skin and mucous membranes was observed in 27.9% of children and an increase in the size of liver was recorded in 79.05% of patients.

Keywords: children, Epstein-Barr herpes virus infection, fever reaction.