

ГЕРПЕС-ВИРУСЫ КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, А.С. Драп, И.А. Иващенко

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

Herpesviruses, as a possible cause complicated course of invasive meningococcal disease (clinical case)

N.V. Skripchenko, A.A. Vilnits, A.S. Drap, I.A. Ivashchenko

Science Research Institute of Children's infections, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье описано осложненное течение менингококковой инфекции, протекающей с развитием реактивного артрита. Освещается проблема патогенетических механизмов формирования асептического воспаления при сочетанной менингококковой и герпес-вирусной инфекциях. Обсуждается роль герпес-вирусной инфекции как ко-фактора в формировании неблагоприятного течения менингококковой инфекции.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, герпес-вирусы, артрит.

Введение

Проблемы, связанные с менингококковой инфекцией, не теряют своей актуальности, несмотря на относительно невысокую заболеваемость. Стремительное развитие симптоматики с риском возникновения критических состояний, тяжелые последствия и высокая летальность обуславливают необходимость сохранения постоянной настороженности в отношении данной патологии [1–4].

Тяжесть течения и частота развития осложнений при генерализованной менингококковой инфекции (ГМИ) зависят от разнообразных факторов, среди которых, помимо биологических свойств самого возбудителя, своевременности и адекватности терапевтических мероприятий, огромную роль играют особенности иммунной системы пациента [5–8]. Тяжелые бактериальные инфекции, в том числе ГМИ, осложненные сепсисом, даже у исходно иммунокомпетентных лиц всегда сопровождаются развитием вторичного иммунодефицита, способствуя активации латентной вирусной инфекции, утяжеляющей течение основного заболевания. Частота активации герпес-вирусной инфекции при осложненных формах ГМИ составляет 25–66,7% [3, 9]. К осложнениям ГМИ, не являющимися жизнеугрожающими, но требующими дополнительных терапевтических мероприятий, пролонгирующих стационарное

Abstract

The article describes the clinical case of meningococcal infections, complicated with the development of reactive arthritis. It highlights possible pathogenetic mechanisms of aseptic inflammation in combined meningococcal and herpesvirus infections. The role of herpesviruses as a co-factor in the formation of unfavorable course of meningococcal infection. The effectiveness of antiherpetic therapy in the complex treatment of meningococcal disease.

Key words: meningococcal infection, herpesviruses, arthritis.

лечение, относятся реактивные артриты. Реактивные артриты при ГМИ протекают, как правило, в виде олигоартрита с поражением крупных суставов и формированием стерильных выпотов [1, 3, 10, 11]. Единой точки зрения в отношении деталей патогенеза реактивных артритов при ГМИ к настоящему моменту нет, однако, по общему мнению исследователей, основная роль отводится иммунопатологическим процессам, запускаемым первоначально менингококком, являющимся сильным поликлональным стимулятором [11–13].

Клиническое наблюдение

В качестве примера осложненного течения ГМИ приводим клиническое наблюдение заболевания у ребенка А, 10 месяцев, у которого ГМИ осложнилось как активацией герпес-вирусной инфекции, так и развитием реактивного артрита.

Ребенок А., 10 мес., находился на стационарном лечении в НИИ детских инфекций (НИИДИ) с 08.01.2015 г. по 28.01.2015 г. с диагнозом основным: генерализованная менингококковая инфекция, вызванная *Neisseria meningitidis* серогруппы В. Смешанная форма: менингококкемия, гнойный менингит. Осложнения основного заболевания: реактивный артрит. Сопутствующий диагноз: острая микст-герпес-вирусная инфекция (ВПГ, ВГЧ6, ЦМВ).

Анамнез заболевания: заболела остро 07.01.15 г., в 12.30 с подъема температуры тела до

38,2°C, двукратной рвоты. В 16.30 (через 4 часа от начала заболевания) родители отметили появление на бедрах единичных элементов геморрагической сыпи. 08.01.15 г. — в 6.00 (через 18,5 часов от начала) t° — 38,6° С, однократная рвота, нарастание сыпи на ногах и появление на туловище. Ребёнок бригадой РКЦ госпитализирован в НИИДИ, в ОРИТ, минуя приёмное отделение.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды на 38/39 неделе, масса тела — 3500 г, длина — 51 см; Апгар 7/8 баллов. Затяжная желтуха новорожденных (до 1 мес.). До настоящего заболевания ничем не болела, прививки — по возрасту.

При поступлении в ОРИТ НИИДИ: Состояние тяжелое: сознание 13–14 баллов по ШКГ; t° — 38,1°C; ЧСС 150–156 ударов в минуту, ЧД 34 в мин.; АД 100/65 мм рт. ст. Кожные покровы бледные, сухие, на коже преимущественно нижних конечностей геморрагическая сыпь от 3 мм до 1,5 см в диаметре (единичные элементы на туловище, коже лица, верхних конечностей). Видимые слизистые розовые, влажные, без высыпаний. Микрополиаденопатия. Дыхание самостоятельное, эффективное, без участия вспомогательной мускулатуры. Носовое дыхание не затруднено. Перкуссия легких: над легкими ясный легочный звук. Аускультативно дыхание жесткое, проводится по всем отделам, хрипов нет. Тоны сердца слегка приглушены, ритмичные. Периферическая микроциркуляция не нарушена. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Диурез сохранен. В неврологическом статусе без грубой очаговой симптоматики, положительная ригидность мышц затылка.

По данным лабораторных исследований: лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево до юных форм, ускоренная СОЭ (Лей — $18,4 \times 10^9/\text{л}$; Тр — $264 \times 10^{12}/\text{л}$; ПЯ — 11%; СЯ — 68%; Эо — 1%; Ж Лф — 17%; Мо — 2%; СОЭ — 45 мм/ч); в биохимическом анализе крови при поступлении — СРБ — 126 у.е., остальные показатели без существенного отклонения от возрастной нормы.

С поступления выставлен клинический диагноз: генерализованная форма менингококковой инфекции, менингококцемия, менингит?

Смешанная форма заболевания была подтверждена после проведения диагностической спинномозговой пункции (СМП), выявившей наличие нейтрофильного плеоцитоза (цитоз 2428/3; ПН — 2256/3; МН — 172/3; белок — 0,439 г/л; глюкоза — 3,3 ммоль/л).

Этиология заболевания была уточнена после обнаружения в ЦСЖ и крови ДНК *Neisseria meningitidis* В серогруппы методом ПЦР.

Проведенные при поступлении в стационар обследования выявили умеренную гепатоспленоме-

галию и увеличение внутрибрюшных лимфоузлов. По данным нейросонографии головного мозга отмечалось расширение межполушарной щели, легкая венрикулодилатация боковых желудочков, утолщение мозговых оболочек; двустороннее замедление проведения сигнала при исследовании акустических стволовых вызванных потенциалов на уровне стволовых структур.

На фоне проводимой этиопатогенетической терапии (инфузионная терапия в первые трое суток в объеме физ. потребности, цефтриаксон 100 мг/кг/сут (7 сут); дексазон 0,6 мг/кг/сут (4 сут), цитофлавин 0,6 мл/кг/сут №5, диакарб 0,125/сут (10 сут)) состояние с быстрой положительной динамикой. В течение суток была купирована общемозговая симптоматика, к 5-м суткам от начала заболевания купирован менингеальный синдром, на 7-е сутки от поступления в стационар — санация ЦСЖ (цитоз — 74/3; МН — 95%; белок — 0,4 г/л), однако, при общем хорошем самочувствии ребенка, отмечался субфебрилитет с максимальными подъемами до 37,5°C в течение суток.

Учитывая длительный субфебрилитет, наличие с поступления микрополиаденопатии, девочка была обследована на предмет возможной сопутствующей герпес-вирусной инфекции. В крови на 7-й день болезни методом ПЦР была обнаружена ДНК вируса герпеса 6 типа (ВГЧ6), ДНК цитомегаловируса (CMV). Методом ИФА выявлены IgM к ВПГ 1 типа, ВГЧ 6 типа, CMV. На основании клинико-лабораторных данных был выставлен сопутствующий диагноз острой микст-герпес-вирусной инфекции. В терапию был добавлен ацикловир (0,2 мг 5 раз в сут. + виферон I в свечах 2 раза в сут).

На 8-е сутки от начала заболевания ребенок начал щадить правую ногу, беспокоится при пассивных движениях в области правого голеностопного сустава. Объективно в области правого голеностопного сустава отмечалась умеренная отечность, локальная гипертермия и гиперемия. Рентгенологически и по данным УЗИ голеностопных и коленных суставов расширения суставной щели не отмечено, данных за костно-травматические и деструктивные изменения получено не было. В клиническом анализе крови — без тенденции к нарастанию воспалительных изменений; в биохимическом — 3-кратное повышение уровня СРБ (16 ед.) по сравнению с нормой при общей тенденции к его снижению по сравнению с первым исследованием, остальные показатели — ревматоидный фактор, КФК, АСЛ-О, щелочная фосфатаза, глюкоза СРБ, кальций — в пределах нормы. Диагноз реактивного артрита правого голеностопного сустава, как осложнение ГМИ, был поставлен клинически, и к терапии с противовоспалительной целью был добавлен нурофен.

Через двое суток от начала комбинированной терапии отмечалась нормализация температуры, уменьшение выраженности болевого синдрома, местных воспалительных явлений в области голеностопного сустава, еще через сутки увеличился объем движений в ножке, восстановилась опора.

На 20-й день от начала заболевания ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии с клинико-лабораторным выздоровлением с диагнозом основным: генерализованная менингококковая инфекция, вызванная *Neisseria meningitidis* серогруппы В. Смешанная форма: менингококкемия, гнойный менингит. Осложнения основного заболевания: реактивный артрит. Сопутствующий диагноз: острая микст-герпес-вирусная инфекция (ВПГ, ВГЧ6, ЦМВ).

Представленный случай демонстрирует вариант осложненного течения ГМИ, когда у ребенка одновременно имеет место присоединение (либо активация) герпес-вирусной инфекции и характерного для менингококковой инфекции осложнения — реактивного артрита. Прямых доказательств роли герпес-вирусов в развитии реактивного артрита при ГМИ к настоящему моменту не получено, однако можно предположить, что иммунодефицитное состояние, имеющее место на фоне переносимого менингококкового сепсиса, может способствовать как активации латентной инфекции, так и присоединению острой вирусной, в частности герпес-вирусной, инфекции с длительной персистенцией герпесов в организме.

В литературе последних лет приводятся многочисленные факты о генетической предрасположенности к тому или иному заболеванию, в частности, факторами предрасположенности к тяжелому течению ГМИ являются недостаточность в системе комплемента, дефицит пропердина, манансвязывающего лектина и пр., которые могут быть как врожденными, так и вторичными, в результате повышенного потребления либо нарушенного синтеза белков [6–8]. Дефицит различных компонентов системы комплемента приводит к возникновению иммунопатологических процессов, обуславливая особенности течения как различных инфекционных заболеваний, так и системной патологии неинфекционной природы, в том числе артритов [14, 15]. Можно предположить, что осложненное течение ГМИ у ребенка в описанном нами случае также было связано с недостаточностью комплемента, что привело к активации (присоединению) герпес-вирусной инфекции и развитию артрита. Учитывая факт, что в случае врожденного иммунодефицита существует высокая вероятность повторных заболеваний с тяжелым течением, детям, перенесшим тяжелую ГМИ, особенно в случаях, сопровождавшихся осложнениями, целесообразно проводить оценку системы комплемента и, при возможности,

оценивать факторы генетической предрасположенности к тяжелым инфекциям для проведения профилактических мероприятий, в том числе, где возможно, специфической профилактики.

Литература

1. Менингококковая инфекция у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика) : метод. рекоменд. / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб., 2009. — 60 с.
2. Лобзин, Ю.В. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 19–25.
3. Скрипченко, Н.В. Менингококковая инфекция у детей / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц. — СПб.: Тактик-Студио, 2015. — 840 с.
4. Скрипченко, Н.В. Анализ и уроки летальных исходов менингококковой инфекции у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 5. — С. 31–34.
5. Deeudom M, Huston W, Moir JW. Lipid-modified azurin of *Neisseria meningitidis* is a copper protein localized on the outer membrane surface and not regulated by FNR. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015 Feb 10.
6. Bhatt N, Khan N, Dash SK, Khare S, Kumar A. nspA gene as a specific genetic marker for detection of *Neisseria meningitidis* causing bacterial meningitis. *Indian J Biochem Biophys*. 2014 Jun;51(3):211-4.
7. Emonts M, Vermont CL, Houwing-Duistermaat JJ et al. Polymorphisms in PARP, IL1B, IL4, IL10, C1INH, DEFEB1, and DEFA4 in meningococcal disease in three populations. *Shock*. 2010 Jul;34(1):17-22.
8. Domingo P, Muñoz-Diaz E, Baraldès MA et al. Associations between Fc gamma receptor IIA polymorphisms and the risk and prognosis of meningococcal disease. *Am J Med*. 2002 Jan;112(1):19-25.
9. В.Н. Буряк, А.С. Сергиенко Ассоциация с герпесвирусами генерализованных форм менингококковой инфекции // Современная педиатрия. - 2014. - Т.3(59). - С.28-31
10. D. Pace, A.J. Pollard Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae // *Vaccine*. -2012.-30S.- B3– B9.
11. Sud R, Bhatnagar MK, Sud A, Tiwari A Incidence and outcome of arthritis in meningococcal disease.// *J Indian Med Assoc*. - 2009.-V. 107 (3).-P.156-159
12. Bhavnagri S, Steele N, Massasso D, Benn R, Youssef P, Bleasel J Meningococcal-associated arthritis: infection versus immune-mediated.// *Intern Med J* — 2008.-V. 38 (1).-P 71-73
13. Ibrahim KY, Carvalho NB, Moura ML et al. Infection and immune-mediated meningococcal-associated arthritis: combination features in the same patient// *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*.- 2012.-V 54 (2)
14. Goedvolk CA, von Rosenstiel IA, Bos AP. Immune complex associated complications in the subacute phase of meningococcal disease: incidence and literature review. // *Arch Dis Child*.- 2003.-V88(10).-P 927–930.
15. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol*. 2014 Oct;61(2):110-7.

References

1. Lobzin Yu.V., Meningococcal disease in children (epidemiology, clinical features, diagnosis, therapy and prevention): pod red. — Sankt — Peterburg; 2009 (in Russian).
2. Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Vilnits A.A. et al. Clinical and epidemiological aspects of generalized meningococcal

infections in children and adolescents of Saint-Petersburg. // Journal Infectology. 2016;8(1):19-25.

3. Skripchenko N.V., Vilnic A.A., Meningococcal disease in children. Sankt — Peterburg: Taktik-Studio, 2015 (in Russian).

4. Skripchenko, N.V. Analysis and Lessons deaths of meningococcal disease in children. 2009; 4(2): 31 — 4 (in Russian). // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. — 2009. — № 5. — S. 31 — 34

5. Deedom M, Huston W, Moir JW. Lipid-modified azurin of *Neisseria meningitidis* is a copper protein localized on the outer membrane surface and not regulated by FNR. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015 Feb 10.

6. Bhatt N, Khan N, Dash SK, Khare S, Kumar A. nspA gene as a specific genetic marker for detection of *Neisseria meningitidis* causing bacterial meningitis. *Indian J Biochem Biophys*. 2014 Jun;51(3):211-4.

7. Emonts M, Vermont CL, Houwing-Duistermaat JJ et al. Polymorphisms in PARP, IL1B, IL4, IL10, C1INH, DEFB1, and DEFA4 in meningococcal disease in three populations. *Shock*. 2010 Jul;34(1):17-22.

8. Domingo P, Muñoz-Díaz E, Baraldès MA et al. Associations between Fc gamma receptor IIA polymorphisms and the risk and prognosis of meningococcal disease. *Am J Med*. 2002 Jan;112(1):19-25.

9. V.N. Buryak, A.S. Sergienko *Associaciya s gerpesvirusami generalizovannyh form meningokokkovej infekcii // Sovremennaya pediatriya* . - 2014. - T.3(59).-S.28-31

10. D. Pace, A.J. Pollard *Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae // Vaccine* .-2012.-30S.- B3— B9.

11. Sud R, Bhatnagar MK, Sud A, Tiwari A *Incidence and outcome of arthritis in meningococcal disease. // J Indian Med Assoc* .- 2009.-V. 107 (3).-P.156-159

12. Bhavnagri S, Steele N, Massasso D, Benn R, Youssef P, Bleasel J *Meningococcal-associated arthritis: infection versus immune-mediated. // Intern Med J* — 2008.-V. 38 (1).-P 71-73

13. Ibrahim KY, Carvalho NB, Moura ML et al. *Infection and immune-mediated meningococcal-associated arthritis: combination features in the same patient // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* .- 2012.-V 54 (2)

14. Goedvolk CA, von Rosenstiel IA, Bos AP. *Immune complex associated complications in the subacute phase of meningococcal disease: incidence and literature review. // Arch Dis Child* .- 2003.-V88(10).-P 927 — 930.

15. Grumach AS, Kirschfink M. *Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. Mol Immunol*. 2014 Oct;61(2):110-7.

Авторский коллектив:

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: snv@niidi.ru

Вильниц Алла Ароновна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: (812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru

Драп Анастасия Сергеевна — врач-инфекционист Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)346-21-92, e-mail: kudryanastya@yandex.ru

Иващенко Ирина Александровна — врач-невролог клиники нейроинфекций и органической патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: niidi@niidi.ru