

*Л. М. Танцура, канд. мед. наук, доцент, керівник відділу дитячої психоневрології та клінічної нейрогенетики, О. Ю. Пилипець, мол. наук. співробітн., Д. В. Третьяков, мол. наук. співробітн., А. В. Шатілло, канд. мед. наук, ст. наук. співробітн., С. В. Сало, мол. наук. співробітн., В. В. Гроховський, ст. наук. співробітн., О. Ю. Лук'янцева, мол. наук. співробітн., О. В. Трембовецька, лаборант*  
 ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків)

## ТАКТИКА КУРАЦІЇ ДІТЕЙ З ПАРЦІАЛЬНИМИ ТА ВТОРИННО-ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМИ НАПАДАМИ ВНАСЛІДОК ВІРУСНИХ ТА ПАРАЗИТАРНИХ УРАЖЕНЬ ЦНС

Обстежено 132 дитини з резистентними до протисудомної терапії парціальними та вторинно-генералізованими нападами. Частота нападів коливалася від 1—2 в місяць до десятків на добу.

У 71,2 % дітей під час імунологічного дослідження були виявлені імуноглобуліни класу М, які свідчили про активність вірусних та паразитарних інфекцій. Відмічалось переважання таких збудників: вірус Епштейн — Барр у 71,3 %, цитомегаловірус у 36,2 %, вірус герпесу 1 та 2 типу у 27,7 %, хламідії у 17,9 %, токсоплазмоз у 7,44 %, вірус герпесу 6 типу у 4,3 %, мікст-інфекції у 47,9 %. Спостерігався високий відсоток (40,4 %) випадків з недостатністю імунної відповіді, саме вони характеризувалися тяжким перебігом епілепсій, які супроводжувалися частими зривами ремісій. Розроблені показання до первинного та позапланового обстеження дітей з інфекційним ураженням центральної нервової системи.

*Ключові слова:* діти, епілепсії, вірусні та паразитарні інфекції

Проблема хронічних вірусних та паразитарних інфекцій з ураженням центральної нервової системи (ЦНС) протягом останніх років набуває все більшої актуальності. Це обумовлено цілою низкою чинників. По-перше, інфікованість вірусами сімейства герпесу становить близько 90 % серед дорослого населення. Частота рецидивуючих захворювань різних систем, викликаних цими збудниками, коливається в межах 2—12 % [1, 2]. Для цих інфекцій характерними є поліорганизм уражень та неспецифічність клінічної картини, що у поєднанні з недосконалістю методологічних підходів та лабораторного оснащення для діагностики цих захворювань в багатьох містах країни призводить до значних складнощів раннього виявлення і, відповідно, несвоєчасному та часто неадекватному призначенню специфічної терапії. Однією з найгостріших проблем на сучасному етапі є зміни генотипів самих збудників, збільшення кількості штамів, стійких до ацикловіру [4, 5, 6]. Та й самі підходи до терапії (вибір препарату, дозування, тривалість лікування, оцінка його ефективності) на цей час є остаточно не визначеними.

В цілій низці експериментальних та клінічних досліджень вітчизняних та зарубіжних авторів наголошується на ролі вірусу сімейства герпесу в генезі епілепсій, зокрема скроневих, хоча механізми реалізації впливу збудників на виникнення епілептичних вогнищ до цього часу дискутуються [3, 11].

В ході досліджень останніх 15 років співробітниками відділу дитячої психоневрології та клінічної нейрогенетики ДУ «ІНПН НАМН України» була продемонстрована роль хронічних вірусних та паразитарних інфекцій

в генезі резистентних форм епілепсій у дітей, виявлені особливості їх перебігу [7, 8, 9, 10].

Завданнями цієї роботи були: визначення частоти активних форм вірусних та паразитарних інфекцій у дітей з парціальними та вторинно-генералізованими типами епілептичних нападів, аналіз структури збудників цих інфекцій, відпрацювання підходів до специфічної протиінфекційної терапії, а також тактики курації таких пацієнтів шляхом тривалого динамічного спостереження (термін спостереження становив не менше 1,5 років).

Для вирішення цих завдань використовували такі методи: 1) клініко-неврологічний; 2) клініко-анамнестичний; 3) електроенцефалографічний (ЕЕГ) — проводили стандартну електроенцефалографію, яку, при необхідності, доповнювали записами ЕЕГ після депривації нічного сну, проведенням записів ЕЕГ під час денного та/або нічного сну та проведенням ЕЕГ-відеомоніторингу; 4) імунологічний — методом імуно-ферментного аналізу (ІФА) визначали рівень антитіл класів М та G до вірусу герпесу 1, 2 типів (ВГ-1, ВГ-2), вірусу герпесу 6 типу (ВГ-6), цитомегаловірусу (ЦМВ), вірусу Епштейн — Барр (ВЕБ), токсоплазми та хламідій.

Усього в ході виконання роботи було обстежено 132 дитини з парціальними та/або вторинно-генералізованими епілептичними нападами віком від 2 до 17 років. З них хлопчиків — 63, дівчаток — 69. Зазначимо, що всі ці діти звернулися за допомогою в зв'язку з неефективністю або з недостатньою ефективністю протисудомної терапії. Частота нападів у обстежуваних дітей коливалася від 1—2 на місяць до десятків і навіть сотень на добу. Давність захворювання на епілепсію становила на момент початку дослідження від 1 до 12 років.

За результатами обстеження на маркери вірусних та паразитарних інфекцій у 94 дітей було виявлено ознаки активного інфекційного процесу — наявність в крові імуноглобулінів класу М до досліджуваних збудників, таким чином частота активних інфекційних процесів склала 71,21 %. В цій групі був 41 хлопчик та 53 дівчинки, вік обстежених становив від 2 до 17 років, тривалість захворювання — від 1 до 12 років.

Під час опитування батьків та вивчення медичної документації були виявлені такі дані щодо можливої причини захворювання: 1) органічне ураження ЦНС змішаного генезу — 31 дитина (32,9 %); 2) антеперинатальні ураження ЦНС — 21 дитина (22,3 %); 3) нейроінфекції — 19 дітей (20,2 %); 4) черепно-мозкові травми — 6 дітей (6,4 %); 5) спадкова патологія — 5 дітей (5,3 %); 6) ідіопатичні форми — 4 дитини (4,3 %); 7) криптогенні форми — 8 дітей (8,5 %).

Такими чином, відзначимо переважання симптоматичних форм захворювання внаслідок органічного

ураження ЦНС змішаного ґенезу та внаслідок антенатальної патології ЦНС.

Аналіз варіантів парціальних нападів проводили, перш за все, за клінічною картиною нападів, яку описували батьки та/або самі пацієнти, додатково враховували дані іктальної та/або інтериктальної ЕЕГ. Цей аналіз показав чітке переважання лобних нападів, або вторинно-генералізованих нападів, при яких первинне вогнище локалізувалося саме в лобних відділах, серед усіх дітей даної групи лобні напади відмічалися у 61 дитини (64,9 %).

У 58,8 % дітей спостерігався періодичний невмотивований субфебрилітет. Більшість батьків відмічали хвилеподібний перебіг захворювання, погіршення

стану дітей після перенесених, навіть не дуже тяжких, респіраторних захворювань та «спонтанні» погіршення.

Під час клініко-неврологічного обстеження були виявлені такі супутні синдроми: 1) лікворно-гіпертензійний у 94,7 % дітей; 2) церебрастенічний у 80,6 % дітей; 3) вегетативної дисфункції у 55,3 % дітей; 4) порушення сну у 52,3 % дітей; 5) поведінкові розлади у 36,2 % дітей; 6) затримка психомовного розвитку у 32,9 % дітей; 7) інтелектуально-мнестичний дефіцит у 30,9 % дітей; 8) гіпердинамічний синдром — у 30,9 % дітей.

Результати дослідження сироватки крові дітей з епілепсіями на маркери вірусних та паразитарних інфекцій наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

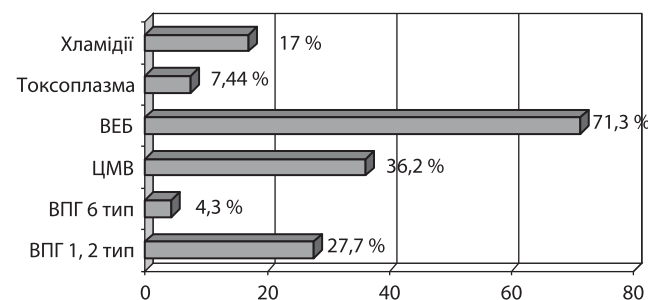
Показники імуно-ферментного аналізу сироватки крові дітей з епілепсіями

Збудник	Показник імуно-ферментного аналізу					
	↑Ig M ↑Ig G		↑Ig M ↑↑Ig G		↑Ig M ↓ Ig G	
	Кількість дітей	%	Кількість дітей	%	Кількість дітей	%
ВЕБ	7	7,4	8	8,5	11	11,7
ВГ 1, 2 тип	—	—	6	6,4	4	4,3
ЦМВ	1	1,1	2	2,1	4	4,3
Хламідії	—	—	1	1,1	1	1,1
ВЕБ + ЦМВ	4	4,3	4	4,3	8	8,5
ВЕБ + ВГ 1, 2 тип	—	—	3	3,2	3	3,2
ВЕБ + ЦМВ + хламідії	—	—	3	3,2	2	2,1
ВЕБ + ВГ + хламідії	2	2,1	—	—	2	2,1
ВЕБ + ЦМВ + ВГ	—	—	2	2,1	—	—
ВЕБ + токсоплазма	—	—	—	—	1	1,1
ВЕБ + хламідії	—	—	5	5,3	—	—
ВГ 6 тип	—	—	2	2,1	—	—
ВЕБ + ВГ + токсоплазма	—	—	2	2,1	—	—
Токсоплазма	1	1,1	1	1,1	—	—
Токсоплазма + ЦМВ + ВГ 6 тип	—	—	1	1,1	1	1,1
ВГ 1, 2 тип + ЦМВ	—	—	1	1,1	1	1,1
Всього випадків	15	15,9	41	43,6	38	40,4

Абсолютні показники рівня антитіл коливалися в широких межах. Для ВЕБ показники були: Ig M 0,23—2,1 од. при контролі 0,22 од., Ig G — від 0,12 од. до 2,37 од. при оптичній густині контрольного зразка 0,2 од. Для ЦМВ показники були такими: Ig M від 0,31 од. до 1,4 од. при контролі 0,3 од., Ig G — від 0,09 од. до 2,5 од. при контролі 0,2 од. При інфекції ВГ 1 та 2 типів підвищення титру Ig M становило від 0,33 од. до 1,86 од., при контролі 0,3 од., показник рівню Ig G відповідно становив від 0,03 од. до 1,96 од. при оптичній густині контролю 0,2 од. Для токсоплазмозу Ig M від 0,31 од. до 0,54 од. при контролі 0,3 од., Ig G — від 0,17 од. до 2,6 од. при контролі 0,2 од. Для хламідіозу Ig M становило від 0,33 од. до 0,86 од., при контролі 0,3 од., показник рівню Ig G відповідно становив від 0,1 од. до 2,96 од. при оптичній густині контролю 0,2 од.

Для більшої наочності отримані дані наведені на рисунку. Таким чином, у обстежуваних дітей з ознаками активного інфекційного процесу спостерігається

така структура інфекційних чинників: ВЕБ — у 67 дітей (71,3 %), ЦМВ — у 34 дітей (36,2 %), ВГ 1 та 2 типів — у 26 дітей (27,7 %), хламідії — 16 дітей (17,0 %), токсоплазмоз — 7 дітей (7,44 %), ВГ 6 типу — 4 дитини (4,3 %) (рисунк). Дуже значною є у дітей цієї групи частота мікст-інфекцій, вони виявлені у 45 дітей (47,9 %).



Структура інфекційних збудників у дітей з епілепсіями

Була проаналізована можлива кореляція між типами парціальних нападів та інфекційними чинниками. За нашими спостереженнями при лобних нападах більш часто діагностовано інфекцію, викликану ВЕБ. Можливо, саме настільки високий відсоток інфікування, в певному відсотку випадків, і обумовлює резистентність лобних нападів до протисудомної терапії, і проведення своєчасного протиінфекційного лікування здатне допомогти подоланню цієї резистентності.

Був виявлений високий відсоток (40,4 %) випадків, в яких спостерігалася значна недостатність імунної відповіді, тобто при високих або дуже високих показниках імуноглобулінів класу М, показники імуноглобулінів класу G не тільки не були підвищеними, їх рівень був нижче критичного, а в частині випадків — майже нульовим. Саме ці випадки характеризувалися найбільш тяжким перебігом, який супроводжувався частими зривами ремісій захворювання.

Усім дітям з епілепсіями було проведено специфічну противірусну та/або антибактеріальну терапію. Показаннями для проведення даного лікування, крім клінічних показань, були імунологічні ознаки активності інфекційних процесів — наявність в крові підвищеного титру антитіл — імуноглобулінів класу М до вищезазначених збудників, або зростання в динаміці титру імуноглобулінів класу G. В терапії вірусних уражень перевагу надавали парентеральному введенню ацикловіру в дозі 10 мг/кг маси тіла на 1 введення тричі на добу протягом 14 діб з паралельним призначенням синтетичних інтерферонів, після закінчення парентеральних введень у випадках активності інфекцій, викликаних ЦМВ та ВЕБ в подальшому призначали препарати валацикловіру у вікових дозах протягом 21 доби. Терапія переносилася добре, суттєвих побічних проявів не відмічалось. При ознаках активності токсоплазмозної та хламідійної інфекції проводили антибактеріальну терапію — призначали роваміцин у вікових дозах на 14 діб з одночасним призначенням синтетичних інтерферонів, антигістамінних препаратів та гепатопротекторів.

Планове повторне обстеження проводили дітям через 2 місяці після закінчення курсу лікування. Виражений позитивний «відклик» на проведення специфічної терапії мав місце у 76 (80,9 %) дітей, причому у 9 дітей це дозволило не здійснювати корекцію протисудомної терапії (ані зміну препаратів, ані зміну дозування та режиму прийому).

В подальшому здійснювали тривале динамічне спостереження з регулярним контролем клінічних, електроенцефалографічних та імунологічних показників.

За варіантом клінічного перебігу (динаміка частоти і тяжкості епілептичних нападів) умовно були виділені 2 підгрупи: 1) контроль нападів досягнутий, або має місце скорочення їх частоти на 75 % або більше, до цієї підгрупи увійшли 72 дитини (76,6 %); 2) частота нападів є незмінною або скорочення їх кількості не перевищує 50 %, цю підгрупу склали 22 дитини (23,4 %).

За час спостереження у 26 дітей (36,1 %) з першої підгрупи відзначалися зриви медикаментозної ремісії або значне почастищення нападів після досягнутої позитивної динаміки, ще у 28 дітей (38,9 %) при плановому електроенцефалографічному контролі були зафіксовані поява або значне наростання представленості типової епілептичної (пик-хвильової, спайк-хвильової) фокальної активності при відсутності нападів. Подібна негативна динаміка насторожувала в плані загострення

інфекційного процесу, тому відповідні обстеження були проведені цим дітям позапланово. Зазначимо, що з даного аналізу були виключені випадки, коли клінічна та електроенцефалографічна негативна динаміка стану була пов'язана з грубим порушенням режиму лікування або впливом значущих провокуючих чинників. Результати проведених обстежень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Імунологічні ознаки загострення інфекцій у дітей з негативною клінічною та електроенцефалографічною динамікою**

Динаміка	Кількість дітей, %	
	Клінічна негативна	Електроенцефалографічна негативна
Наростання титрів антитіл	23 (88,5 %)	21 (75 %)
Відсутність динаміки титрів	3 (11,5 %)	7 (25 %)

Таким чином, висока частота активації інфекційних процесів спостерігається не тільки при клінічній негативній динаміці, а й у випадках, коли негативна динаміка визначається тільки на ЕЕГ. Ці дані видаються нам значущими з точки зору запобігання погіршанню перебігу епілепсії шляхом своєчасної діагностики та проведення специфічної терапії.

Враховуючи надзвичайно високу поширеність активних форм вірусних та паразитарних інфекцій серед дітей з резистентними до протисудомної терапії парціальними та вторинно-генералізованими нападами, хвилеподібний перебіг епілепсії в цих випадках, наявність частих зривів ремісій, в процесі тривалого спостереження за дітьми з даною патологією нами були розроблені показання для первинного та повторних обстежень на інфекційні маркери. Урахування цих показань спрямоване на ранню діагностику, профілактику прогресування інфекційних процесів і, відповідно, покращання лікування епілепсії.

Показання для проведення первинного обстеження дітей з епілепсіями на маркери вірусних та паразитарних інфекцій:

- наявність у дитини простих та/або комплексних парціальних та/або вторинно-генералізованих нападів, резистентних до адекватної протиепілептичної терапії;
- наявність у дітей з усіма формами епілепсії періодичного невмотивованого субфебрилітету;
- наявність чіткого взаємозв'язку між погіршенням перебігу епілепсії та респіраторними інфекціями;
- «невмотивоване» погіршення перебігу епілепсії (почастішання або зміна структури нападів).

Показання для проведення позапланового обстеження з епілепсіями на маркери вірусних та паразитарних інфекцій:

- зрив медикаментозної ремісії нападів або значне погіршення перебігу епілепсії без значущих зовнішніх причин та порушення режиму лікування;
- перенесене тяжке респіраторне або інше інфекційне захворювання, особливо при наявності після нього тривалого субфебрилітету;
- негативна динаміка показників ЕЕГ при плановому контролі у вигляді появи або збільшення представленості типової епілептичної пик-хвильової активності.

Найбільш значущими як з діагностичної, так і з лікувальної точки зору є такі результати дослідження. Частота активних форм вірусних та/або паразитарних інфекцій серед дітей з резистентними до протисудомної терапії

парціальними та вторинно-генералізованими нападами становить 71,2 %. У структурі збудників відмічається значне переважання ВЕБ (71,3 %). Спостерігається значне переважання лобних нападів при інфекціях, які викликані ВЕБ, що певною мірою обумовлює резистентність цих нападів до протисудомної терапії. Серед дітей з епілепсіями виявлений високий відсоток пацієнтів з вираженою недостатністю імунної відповіді (40,4 %), що є прогностично несприятливим. Значне погіршення перебігу епілепсії після досягнутої ремісії нападів та зростання представленості на ЕЕГ типової фокальної епілептичної активності є показанням для негайного повторного обстеження на інфекційні маркери та, при необхідності, якомога швидкого проведення специфічного лікування.

#### Список літератури

1. Деконенко, Е. П. Вирус герпеса и поражение нервной системы // Российский медицинский журнал. — 2002. — № 2. — С. 46—49.
2. Диагностика герпес-вирусных инфекций человека: Меморандум совещания ВОЗ // Бюл. ВОЗ. — 1991. — № 3. — С. 11—18.
3. Імунологічні аспекти етіології та патогенезу епілепсії: невикористані терапевтичні можливості / [Казімірчук, В.Є., Мальцев Д. В., Зільберблат Г. М. та ін.] // Український неврологічний журнал. — 2009. — № 4. — С. 11—24.
4. Протас, И. И. Герпетический энцефалит — клиника, патогенез, терапия : руководство для врачей / И. И. Протас. — Минск, 2000. — 175 с.
5. Соколова, Л. И. Клинико-диагностические аспекты герпетических поражений нервной системы / Л. И. Соколова, А. А. Кругляк // Журнал Doctor. — 2003. — № 1, — С. 1—4.
6. Сорокина, М. Н. Поражение нервной системы при герпетической инфекции / М. Н. Сорокина, С. М. Безух. — СПб.: С.-петерб. НИИДИ; 1996.
7. Діагностика хронічних вірусних енцефалітів, які протікають з епілептиформним синдромом / [Танцура, Л. М., Гроховський В. В., Пилипець О. Ю., Третьяков Д. В.] // Матеріали IV наук.-практ. конф. «Нейроімуннологія в неврології та нейрохірургії». — Київ, 2000. — С. 81—82.
8. Танцура, Л. Н. Место герпес-вирусных инфекций в этиологии резистентных эпилепсий у детей / Л. Н. Танцура, Е. Ю. Пилипец // Материалы Первого Балтийского Конгресса по детской неврологии, посвященного 75-летию кафедры нервных болезней С.-петерб. ГПМА, 8—9 июня 2007, г. Санкт-Петербург.
9. Эпилептиформный синдром при хронических вирусных энцефалитах у детей / [Танцура Л. Н., Гроховский В. В., Пилипец Е. Ю., Третьяков Д. В.] // Матеріали Міжнародної конф. Української протілептичної ліги. — К., 2000. — С. 82.
10. Сучасні підходи до діагностики хронічних вірусних енцефалітів, що протікають з епілептиформним синдромом у дітей / [Танцура Л. М., Гроховський В. В., Пилипець О. Ю., Третьяков Д. В.] // Укр. медичний альманах. — 2000. — Т. 3, № 2 (додаток). — С. 159—160.
11. Postinfectious immune-mediated encephalitis after pediatric herpes simplex encephalitis [Text] / [De Tiège, X., De Laet C., Mazion N., et al.] // Brain Dev. — 2005; 27 (4): 304—307.

Надійшла до редакції 13.12.2011 р.

Л. Н. Танцура, Е. Ю. Пилипец, Д. В. Третьяков,  
А. В. Шатилло, С. В. Сало, В. В. Гроховский,  
О. Ю. Лукьянцева, Е. В. Трёмбовецкая

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии  
НАМН Украины» (г. Харьков)

#### Тактика курации детей с парциальными и вторично-генерализованными приступами в результате вирусных и паразитарных поражений ЦНС

Обследовано 132 ребенка с резистентными к противосудорожной терапии парциальными и вторично-генерализованными припадками. Частота припадков колебалась от 1—2 в месяц до десятков в сутки.

У 71,2 % детей при иммунологическом исследовании выявлены иммуноглобулины класса М, свидетельствующие об активности вирусных и паразитарных инфекций. Отмечается преобладание следующих возбудителей: вирус Эпштейна — Барр у 71,3 %, цитомегаловирус у 36,2 %, вирус герпеса 1 и 2 типа у 27,7 %, хламидии у 17,9 %, токсоплазмоз у 7,44 %, вирус герпеса 6 типа у 4,3 %, микст-инфекции у 47,9 %. Наблюдался высокий процент (40,4 %) случаев с недостаточностью иммунного ответа, именно они характеризовались тяжелым течением эпилепсий, сопровождающимся частыми срывами ремиссий. Разработаны показания к первичному и внеплановому обследованию детей с инфекционными поражениями ЦНС.

*Ключевые слова:* дети, эпилепсии, вирусные и паразитарные инфекции.

L. N. Tantsura, O. Yu. Pylypets, D. V. Tretiakov,  
A. V. Shatillo, S. V. Salo, V. V. Grokhovsky,  
O. Yu. Lukjantseva, O. V. Trembovetska

State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology  
of the NAMS of Ukraine" (Kharkiv)

#### Tactics for treatment of children with partial and secondary generalized epileptic seizures caused by viral and parasitic CNS lesion

132 children with resistant to antiepileptic drug treatment partial and secondary generalized epileptic seizures were examined. Seizure frequency was in range of 1—2 per month to dozens per day.

High titers of immunoglobulins class M which are evidence of active viral and parasitic infections were revealed in 71.2 % of children. Revealed prevalence are: EBV — 71.3 %, CMV — 36.2 %, HSV 1 and 2 — 27.7 %, chlamydia — 17.9 %, toxoplasmosis — 7.44 %, HV 6 — 4.3 %, mixed infections — 47.9 %. There is a high percent of insufficient immune response (40.4 %); the cases were characterized by severe epilepsy course and frequent relapse of seizures after remissions. Indications for primary and urgent examination in children with infectious CNS lesion have been worked out.

*Key words:* children, epilepsies, viral and parasitic infections.