

С. В. Сало

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИМЕНЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ПСИХОРЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ**

С. В. Сало

**Діагностичні критерії застосування специфічної протівірусної терапії у дітей з затримкою психомовного розвитку**

S. V. Salo

**Diagnostic criteria for the application of specific antiviral therapy for children with mental and speech retardation**

Забота государства о подрастающем поколении является залогом развития здорового гражданского общества, определяет будущее нашей страны. Поэтому проблема задержки психоречевого развития (ЗПРР) детей всегда была и будет актуальной не только с медицинской, но и с общегосударственной точки зрения. Хронические герпесвирусные инфекции могут существенно повлиять на умственное развитие детей. Признаки активных герпесвирусных инфекций были обнаружены в 62,67 % детей от 4 до 8 лет с ЗПРР и только в 16,67 % детей группы контроля. Рекомендовано проведение специфической протівірусної терапії у всех детей с признаками активности герпесвирусных инфекций.

**Ключевые слова:** задержка психоречевого развития, дети, герпесвирусные инфекции

Турбота держави про підростаюче покоління є запорукою розвитку здорового громадянського суспільства, визначає майбутнє нашої країни. Тому проблема затримки психомовного розвитку (ЗПМР) дітей завжди була і буде актуальною не тільки з медичною, а й із загальнодержавної точки зору. Хронічні герпесвірусні інфекції можуть істотно вплинути на розумовий розвиток дітей. Ознаки активних герпесвірусних інфекцій були виявлені в 62,67 % дітей від 4 до 8 років з ЗПМР і тільки в 16,67 % дітей групи контролю. Рекомендовано проведення специфічної протівірусної терапії в усіх дітей з ознаками активності герпесвірусних інфекцій.

**Ключові слова:** затримка психомовного розвитку, діти, герпесвірусні інфекції

Taking care of the state of the younger generation is the key to the development of a healthy civil society, determines the future of our country. Therefore the problem of mental and speech retardation (MSR) children has always been and will be relevant not only to the health, but also the national point of view. Chronic herpes virus infection, can significantly affect the mental development of children. Symptoms of active herpes virus infection were detected in 62.67 % of children with MSR and only 16.67 % of children of the control group. It is recommended to conduct a specific antiviral therapy in all children with signs of active herpesvirus infections.

**Keywords:** mental and speech retardation, children, herpesvirus infection

Забота государства о подрастающем поколении, без сомнения, является залогом развития здорового гражданского общества и определяет будущее нашей страны. Поэтому проблема задержки психоречевого развития (ЗПРР) детей всегда была и будет актуальной не только с медицинской, но и с общегосударственной точки зрения.

В последнее время в структуре нервно-психических заболеваний в Украине увеличился процент детей с диагнозом «Задержка психоречевого развития». Так, в 2013 году было зарегистрировано более 168 тысяч детей-инвалидов, среди которых насчитывалось более 15 тысяч детей с ЗПРР, что составляет 9,12 %. Таким образом, в нашей стране дети с задержкой психоречевого развития занимают 3 место по количеству среди всех детей-инвалидов, после детей с детским церебральным параличом и эпилепсией. С учетом данной статистики особо важную и злободневную роль приобретает углубленная диагностика и лечение данного заболевания.

Общеизвестно, что роль антенатальной патологии в формировании ЗПРР у детей не является единственным фактором [1, 2]. Поэтому еще большее значение приобретает изучение других этиопатогенетических факторов, влияющих на когнитивное развитие ребенка.

В последние годы во многих научных центрах, а также в отделе детской психоневрологии и пароксизмальных состояний ГУ ИНПН НАМН Украины проводятся исследования роли хронических герпесвирусных инфекций в возникновении различной патологии ЦНС, в частности в генезе эпилепсий и гиперкинезов в детском возрасте [3—6].

Общеизвестно, что герпетические инфекции являются наиболее распространенными в общей популяции.

Инфицированность ими достигает, по данным разных авторов, от 40 до 90 % населения. Частота рецидивирующих заболеваний разных систем, вызванных этими возбудителями, колеблется в пределах 2—12 %. Известен высокий тропизм вирусов семейства герпеса к ЦНС.

Несмотря на известную роль внутриутробных герпесвирусных инфекций в патологии ЦНС у детей, не удалось найти исследований, посвященных роли приобретенных постнатальных герпесвирусных инфекций в этиологии когнитивной задержки детей. До настоящего времени влияние хронических герпесвирусных инфекций на умственное развитие детей остается малоизученным. Предполагается, что большое количество приобретенных постнатальных хронических вирусных поражений ЦНС своевременно не диагностируется, соответственно, не проводится своевременная специфическая терапия.

Однако, основываясь на многолетнем клиническом опыте и исходя из клинических исследований, проведенных в отделе детской психоневрологии ГУ ИНПН НАМН Украины, можно утверждать, что хронические инфекции, вызванные вирусами семейства герпеса, могут существенно повлиять на умственное развитие детей. Следовательно, своевременная и правильная диагностика с последующей специфической протівірусної терапії можуть в определенной части случаев предупредить возникновение и прогрессирование когнитивных нарушений.

Таким образом, было проведено исследование, целью которого являлось изучение роли хронических инфекций, вызванных разными вирусами семейства герпеса, в генезе ЗПРР у детей. Задачей же данной работы являлось изучение частоты хронических герпесвирусных инфекций в группе детей с ЗПРР, изучение возможной этиопатогенетической роли герпесвирусных инфекций

в возникновении и углублении умственной отсталости, а также разработка диагностических критериев, которые обуславливают необходимость проведения специфической противовирусной терапии детей. Было проведено и обследовано 75 детей с ЗПРР от 4 до 8 лет основной группы и 30 детей группы контроля (дети от 4 до 8 лет, без ЗПРР, с непароксизмальной и не прогрессирующей патологией ЦНС, без каких-либо эпилептических и других пароксизмальных состояний в анамнезе).

Объектом данного исследования являлась ЗПРР у детей, предметом исследования — хронические герпес-вирусные инфекции, имеющие тропизм к ЦНС.

В рамках исследования проводили комплексный клиничко-неврологический, клиничко-анамнестический, клиничко-лабораторный (комплекс стандартных общеклинических обследований), электрофизиологический (ЭЭГ всех детей в динамике, при необходимости ЭЭГ-мониторинг), нейровизуализационный (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) вирусологический методы обследования с использованием иммуноферментного анализа (ИФА).

С помощью ИФА проводили обследование детей на маркеры хронических вирусных инфекций, вызванных вирусами семейства герпеса (вирус простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ1, 2), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ6), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейн — Барр (ВЭБ)).

При анализе полученных результатов оценивают уровень различных классов иммуноглобулинов, который имеет свои особенности в зависимости от фазы инфекционного процесса. При развитии иммунного ответа происходит закономерная смена классов иммуноглобулинов (Ig). В типичных случаях Ig класса М (первичный иммунный ответ)меняются на иммуноглобулины класса G. Однако, при реактивации хронической инфекции «серологический профиль» пациента может имитировать первичный иммунный ответ.

Как положительный результат в пользу активного вирусного процесса, обострения инфекции в данном исследовании оценивали наличие в образцах сыворотки крови повышенного титра Ig класса М, случаи, когда оптическая плотность образца превышала верхнюю границу оптической плотности контрольного образца. Также анализировали уровень Ig класса G и степень его повышения.

В структуре клиничко-неврологического осмотра проводили определение четырех клинических степеней ЗПРР. Распределение степени ЗПРР у детей основной группы показано в таблице 1.

Таблица 1. Распределение степени задержки психоречевого развития у детей основной группы

Степень задержки развития	Количество детей (N = 75)	
	абс.	(M ± m), %
Грубая	8	10,67 ± 3,59
Тяжелая	16	21,33 ± 4,75
Средняя	26	34,67 ± 5,53
Легкая	25	33,33 ± 5,48

При сборе анамнеза у детей основной группы в (77,33 ± 4,87) % случаев отмечалась патология беременности (угроза прерывания вследствие дисфункции плаценты, иммуноконфликта или невынашивания). Также в большинстве случаев отмечалась отягощенность перинатального анамнеза (88,00 ± 3,78) %. Следует обратить внимание, что у всех 8 детей с грубой степенью ЗПРР (100 %) в анамнезе отмечалась ante- и перинатальная

патология. В контрольной группе данные анамнеза относительно патологии перинатального периода встречались в два раза реже, чем в основной — у 40,00 ± 9,10) %.

По результатам вирусологического исследования обследования у 47 из 75 детей основной группы были выявлены признаки обострения герпесвирусных инфекций, что составляет (62,67 ± 5,62) %. Очевидно, что такая частота является весьма значительной. У детей группы контроля признаки активной формы вышеуказанных инфекций встречались со значительно меньшей частотой — (16,67 ± 6,92) %. В клинической картине этих детей не отмечалось грубой неврологической симптоматики, преобладали ликворно-гипертензионный и церебрастенический синдромы, периодический субфебрилитет. Таким образом, частота активности герпесвирусных инфекций в группе контроля была достоверно ниже по сравнению с основной группой.

Данные активности герпесвирусных инфекций в зависимости от степени ЗПРР показаны в таблице 2, а также наглядно продемонстрированы на рисунке.

Таблица 2. Распределение активности вирусных инфекций в зависимости от степени ЗПРР

Степень задержки развития	Дети с признаками активности герпесвирусной инфекции		Дети без признаков активности герпесвирусной инфекции		Всего детей с указанной степенью ЗПРР
	абс.	(M ± m), %	абс.	(M ± m), %	
Грубая	7	87,50 ± 12,50	1	12,50 ± 12,50	8
Тяжелая	13	81,25 ± 10,08	3	18,75 ± 10,08	16
Средняя	21	80,77 ± 7,88	5	19,23 ± 7,88	26
Легкая	6	24,00 ± 8,72	19	76,00 ± 8,72	25



Распределение активности вирусных инфекций в зависимости от степени ЗПРР

При анализе полученных данных обращает на себя внимание зависимость степени ЗПРР от частоты активности герпесвирусных инфекций. Высокая частота активности у детей с грубой (87,50 ± 12,50) % и тяжелой (81,25 ± 10,08) % задержкой и низкая при легких степенях когнитивного дефицита (24,00 ± 8,72) % свидетельствуют о значительной роли герпесвирусных инфекций при данной патологии. Таким образом, данные цифры подтверждают преимущество органической патологии ЦНС, обусловленной сочетанием антеперинатальной патологии и хронической персистенции вирусов семейства герпеса в группе детей с грубыми нарушениями когнитивных функций. Это имеет важное практическое значение и позволяет в дальнейшем учитывать инфекционный аспект данной патологии в формировании правильной тактики дальнейшего лечения.

Структура инфекционных факторов, основанная на исследовании маркеров хронических инфекций, представлена в таблице 3. В результате проведенного анализа данных следует отметить, что среди всех герпетических инфекций только ЦМВ встречался более чем в половине случаев (25 из 47) или у (33,33 ± 5,48) % из всех детей с ЗППР. Также следует обратить внимание на то, что признаки активности ЦМВ отмечались у детей с ЗППР преимущественно средней степени тяжести и никогда не диагностировались у детей с грубой ЗППР. Таким образом, напрашивается вывод о бесспорном влиянии

хронической персистенции данного вируса на формирование задержки когнитивного развития негрубой и средней степени.

ВПГ1, 2 и ВГЧ6 встречались с одинаковой частотой — каждый примерно у трети детей с признаками активности инфекции (17 и 14 из 47) или в (22,67 ± 4,87)% и (18,67 ± 4,53)% от всей обследованной группы из 75 детей с ЗППР. Следует отметить, что ВПГ1, 2 диагностировали равномерно у детей со всеми степенями ЗППР. С другой стороны, ВГЧ6 чаще диагностировали в случаях с легкой и средней степенью задержки развития.

Таблица 3. Структура выявленных активных герпетических инфекций в группе детей в зависимости от степени ЗППР (N = 75)

Активный возбудитель	Всего		Степень ЗППР							
			легкая		средняя		тяжелая		грубая	
	абс.	(M ± m), %	абс.	(M ± m), %	абс.	(M ± m), %	абс.	(M ± m), %	абс.	(M ± m), %
ЦМВ (с учетом комбинаций)	25	33,33 ± 5,48	5	6,67 ± 2,90	14	18,67 ± 4,53	6	8,00 ± 3,15	—	—
ВПГ1, 2 (с учетом комбинаций)	17	22,67 ± 4,87	4	5,33 ± 2,61	3	4,00 ± 2,28	5	6,67 ± 2,90	5	6,67 ± 2,90
ВГЧ6 (с учетом комбинаций)	14	18,67 ± 4,53	5	6,67 ± 2,90	5	6,67 ± 2,90	3	4,00 ± 2,28	1	1,33 ± 1,33
ВЭБ (с учетом комбинаций)	7	9,33 ± 3,38	—	—	4	5,33 ± 2,61	3	4,00 ± 2,28	—	—
Комбинированная инфекция:										
из двух вирусов	11	14,67 ± 4,11	6	8,00 ± 3,15	4	5,33 ± 2,61	1	1,33 ± 1,33	—	—
из трех вирусов	2	2,67 ± 1,87	2	2,67 ± 1,87	—	—	—	—	—	—

Комбинированные инфекции из двух и трех вирусов встречались в 13 из 47 случаев (27,66 ± 6,60 %) с признаками активности герпетической инфекции и отмечались преимущественно у детей с легкой и средней степенью задержки. Диагностированы следующие комбинации вирусов: ЦМВ + ВПГ1, 2, ЦМВ + ВПГ1, 2 + ВГЧ6, ЦМВ + ВЭБ, ВГЧ6 + ВЭБ. Обращает на себя внимание высокая частота ЦМВ в вышеуказанных комбинациях. Таким образом, следует отметить, что как сама комбинация активных вирусных герпетических инфекций, так и количество вирусов в комбинации не могут быть признаком тяжести когнитивных нарушений у детей, а также не могут использоваться в качестве прогностического критерия в оценке развития ребенка. Необходимо указать на существенное преобладание моноинфекций над комбинированными возбудителями в исследуемой группе детей с ЗППР.

В результате вирусологического обследования детей основной группы признаки активности герпесвирусных инфекций были обнаружены у 47 детей (62,67 ± 5,62) %. С учетом вышесказанного было предложено у детей с ЗППР и признаками активности герпесвирусной инфекции применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие выводы.

Признаки активных герпесвирусных инфекций обнаружены у (62,67 ± 5,62) % детей основной группы и у (16,67 ± 6,92) % детей группы контроля. Наблюдалась корреляционная зависимость между частотой активных герпесвирусных инфекций и тяжестью когнитивного дефицита: (87,50 ± 12,50)% детей с грубой; (81,25 ± 10,08) % с тяжелой и только (24,00 ± 8,72) % детей с легкой ЗППР.

Среди всех форм ЦМВ-инфекция встречалась более чем в половине случаев (у 25 из 47 детей) и преобладала среди детей с ЗППР легкой и средней степени тяжести.

Активные формы инфекции ВПГ1, 2 типа и ВГЧ6 встречались с одинаковой частотой — примерно у трети детей с признаками активности инфекции (17 и 14 из 47 детей соответственно). Инфицирование ВПГ1, 2 диагностировали равномерно у детей со всеми формами ЗППР, а инфекции ВГЧ6 чаще фиксировали среди детей с легкой и средней формами.

Существенно преобладали активные формы моноинфекций над инфекциями, были обусловлены сочетанием нескольких возбудителей (34 против 13 случаев) в исследуемой группе детей с ЗППР. Комбинация из двух и трех активных герпетических инфекций не являлась признаком тяжести когнитивных нарушений у детей.

Рекомендовано проведение специфической противовирусной терапии у всех детей с признаками активности герпесвирусных инфекций.

#### Список литературы

1. Емелина, Д. А. Задержки темпа психического развития у детей (обзор литературных данных) / Д. А. Емелина, И. В. Марков // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2011. — № 3. — С. 11—16.
2. Юрьева, Л. Н. Динамика распространения психических и поведенческих расстройств в мире и в Украине / Л. Н. Юрьева // Медицинские исследования. — 2001. — Т. 1, вып. 1. — С. 32—33.
3. Волошина, Н. П. Оптимизация лечения хронических герпетических нейроинфекций с использованием противовирусной терапии / Н. П. Волошина, И. Л. Левченко // Ліки України. — 2009. — № 3 (129). — С. 40—43.
4. Танцура, Л. Н. Место герпес-вирусных инфекций в этиологии резистентных эпилепсий у детей / Л. Н. Танцура, Е. Ю. Филипец // Материалы Первого Балтийского Конгресса по детской неврологии, посвященного 75-летию кафедры нервных болезней С.-Петербурга. ГПМА, 8—9 июня 2007. — СПб., 2007. — С. 165—166.
5. Long-term cognitive sequelae of acyclovir-treated herpes simplex encephalitis / [B. Gordon, O. A. Selnes, J. Jr. Hart, et al.] // Arch Neurol. — 1990. — № 47 (6). — P. 646—7.
6. Петрухин, А. С. Современные представления об этиологии и патогенезе тиков / А. С. Петрухин, М. Ю. Бобылова // Неврологический журнал. — 2004. — № 34. — С. 47—52.

Надійшла до редакції 26.04.2016 р.

**САЛО Сергій Володимирович**, молодший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», Харків; e-mail: sergeysalo@ukr.net.

**SALO Serhii**, Junior Researcher of the Department of child psychoneurology and paroxysmal states of the State institution "Institute of neurology, psychiatry and narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv; e-mail: sergeysalo@ukr.net