

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ПАРАМЕТРОВ ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, НЕОСЛОЖНЕННОЙ И С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Крыжановская С.В.^{1,2}, Камзалакова Н.И.², Шнайдер Н.А.², Панина Ю.С.²

¹ ФГБУЗ Сибирский клинический центр ФМБА России, г. Красноярск

² ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ

Резюме: цель работы – оценка изменений показателей периферической крови и параметров иммунного статуса больных хронической герпесвирусной инфекцией, неосложненной и с симптоматической (параинфекционной) фокальной эпилепсией. **Материалы и методы.** Обследовано 128 взрослых пациентов. 1-я группа – контрольная (40 чел.; медиана возраста – 31 год). 2-я группа – пациенты с хронической герпесвирусной инфекцией без симптоматической фокальной эпилепсии (43 чел.; медиана возраста – 35 лет). 3-я группа – пациенты с хронической герпесвирусной инфекцией, осложненной симптоматической фокальной эпилепсией (45 чел.; медиана возраста – 32 года). Объем исследования: анамнез болезни, эпидемиологический анамнез, неврологическое обследование, видео-ЭЭГ-мониторинг, МРТ головного мозга, МР-спектроскопия, иммунный статус, серология, консультация иммунолога. **Результаты.** Анализ иммунного статуса пациентов с хронической герпесвирусной инфекцией свидетельствует о значительных отличиях исследуемых параметров по сравнению с группой контроля, а также между группами сравнения. Показан лимфоцитоз, дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций, снижение иммунорегуляторного индекса. По данным серологических исследований, у пациентов 2-й и 3-й группы в 100% случаев выявлены специфические антитела класса G к ВПГ-1, более высокий титр антител выявлен у пациентов 2-й группы при присоединении симптоматической фокальной эпилепсии, $p < 0,01$. Показано снижение уровня IgA во 2-й и 3-й группах по сравнению с контролем. Статистически значимо чаще у пациентов 2-й группы встречалась хроническая рецидивирующая герпесви-

русная микст-инфекция. **Выводы.** У пациентов с хронической герпесвирусной инфекцией, осложненной симптоматической фокальной эпилепсией, выявлялись более грубые нарушения в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета, отрицательно влияющие на формирование специфического противовирусного ответа. Это свидетельствует о длительном инфекционном процессе, который является предиктором высокого риска формирования резистентной симптоматической (параинфекционной) фокальной эпилепсии.

Ключевые слова: герпес, энцефалит, эпилепсия, иммунитет, диагностика.

Введение

Различные этиологические факторы, включая вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания и паранеопластический неврологический синдром, как полагают многие ученые, участвуют в развитии лимбического энцефалита, осложненного симптоматической фокальной эпилепсией [1,2]. Вирус простого герпеса (ВПГ) может быть причиной острой, подострой или хронической нейроинфекции у иммунокомпетентных и ослабленных пациентов. Считается, что ВПГ-нейроинфекция чаще является острым монофазным патологическим процессом в центральной нервной системе (ЦНС), однако нередко она может перейти в хроническое состояние с преимущественно иммуноопосредованным поражением лимбической системы (с развитием параинфекционного аутоиммунного лимбического энцефалита) [19], реже – с развитием гранулематозного энцефалита [13]. Так, первичная ВПГ-инфекция была идентифицирована только у одной трети пациентов с герпесви-

русным энцефалитом. Большинство случаев заболевания регистрируется у взрослых с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией, являющейся серопозитивной (с наличием умеренного или высокого титра антител позднего иммунного ответа к ВПГ) с момента дебюта клинической неврологической симптоматики, при этом только 6-10% этих пациентов имеют историю лабиального герпеса [25]. Длительная латенция дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса в медиобазальных (лимбических) отделах головного мозга может быть источником репликативных рецидивов хронической ВПГ-нейроинфекции [23] с развитием резистентной к противопилептической терапии симптоматической височной доли медиобазальной эпилепсии, эмоционально-волевых и когнитивных нарушений.

Репликативные рецидивы хронической ВПГ-нейроинфекции чаще развиваются у пациентов с иммунодефицитными состояниями, особенно у пациентов с микст-герпесвирусной инфекцией. Кроме того, активация вируса может быть обусловлена как интеркуррентной вирусной инфекцией (например, вирусами острых респираторных инфекций) [22], так и активной иммунизацией пациентов с иммунодефицитными или аутоиммунными состояниями. Так, Y. Utami и соавт. [27] описали клинический случай параинфекционно-лимбического энцефалита, ассоциированного с хронической ВПГ-инфекцией, после сезонной вакцинации против вируса гриппа. Это клиническое состояние редко развивается в качестве единственного следствия вакцинации против гриппа, и, по мнению авторов, скорее всего, обусловлено активацией хронической ВПГ-инфекции и аутоиммунного патологического процесса после вакцинации [27].

M.A. Adamo и соавт. [13] описали клинический случай хронического ВПГ-ассоциированного энцефалита у 14-летней девушки, осложненного резистентной симптоматической фокальной эпилепсией, с опухолеподобными изменениями медиобазальных отделов височной доли, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Гистологическое исследование образца пораженной мозговой ткани позволило диагностировать наличие хронического гранулематозного ВПГ-ассоциированного энцефалита со сниженным цитокиновым ответом к Toll-подобным рецепторам 3-го типа [13]. Предыдущие исследования Love S.B. и соавт. [24] и наблюдение M.A. Adamo и соавт. [13] показали, что противовирусный иммунитет с участием Toll-подобных рецепторов может определять восприимчивость ЦНС к герпесвирусам [13,24].

Конечно, ВПГ-индуцированный цитолиз повреждает нейроны, олигодендроциты и астроциты (преимущественно, лимбических отделов головного мозга), но роль клеточного и гуморального иммунитета, несомненно, важна в развитии параинфекционно-лимбического энцефалита, осложненного симптоматической фокальной эпилепсией. Сложная сеть ци-

токинов, по-видимому, активно участвует в регулировании локального иммунного ответа и воспаления во время хронизации и обострений хронической герпесвирусной нейроинфекции. Долгосрочные наблюдения за этой группой пациентов свидетельствуют о том, что интратекральная активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета является причиной упорного течения заболевания [25].

Биопсия мозга, серологическое исследование интратекральных антител к ВПГ, детекция ДНК вируса в ликворе [15,17], несомненно, играют ведущую роль в диагностике заболевания, однако в связи с инвазивностью их выполнение доступно лишь в стационарных условиях. В то же время, ПЦР-детекция ДНК вируса в ликворе при хроническом ВПГ-энцефалите может давать ложноотрицательные результаты [28]. По мнению S.C. Akhan и соавт. [16], X. De Tiège и соавт. [20], A.C. Adler и соавт. [14], несмотря на то, что ПЦР-детекция обладает высокой чувствительностью и специфичностью и остается стандартом для диагностики герпетического энцефалита, клиницисты должны знать о подводных камнях этого метода диагностики, в частности о ложноотрицательных результатах. Хотя и редко, но эти ложные ответы молекулярной диагностики ДНК вируса в ликворе могут привести как к ошибкам постановки клинического диагноза и неверной тактике лечения, так и к преждевременному прекращению специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии [14,16,20,21].

Для подтверждения клинического диагноза в амбулаторных условиях важную роль играют нейрорадиологические исследования (высокопольная МРТ головного мозга с контрастированием гадолинием, магнитно-резонансная спектроскопия) [18,26], электроэнцефалография (ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг), исследование титра антител раннего и позднего иммунного ответа к вирусам герпеса в сыворотке крови (включая avidность антител), иммунологическое исследование состояния Т-клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунитета, цитокинового статуса [3,4,5,25]. Факторы естественного иммунитета, представляющие собой первую линию защиты от ВПГ, можно условно подразделить на три активные фазы. В 1-й из них вирус подвергается атаке таких белков, как комплемент, предшествующие природные антитела класса NI (IgM) и противомикробные пептиды. Во 2-й фазе в действие вступают интерфероны, продуцируемые зараженными и резидентными дендритными клетками. Наконец, в 3-й фазе противовирусную активность проявляют клетки-эффекторы: нейтрофилы, макрофаги и естественные киллеры [6].

По мнению X. De Tiège и соавт. [19], существует спектр вторичного иммуноопосредованного процесса, вызванного ВПГ-инфекцией ЦНС, начиная от бессимптомных случаев с диффузным поражением белого вещества головного мозга до вторичных хрони-

чески или рецидивирующе протекающих неврологических симптомов поражения серого вещества лимбических отделов мозга с или без симптоматической эпилепсии, или с поражением подкорковых ганглиев с или без экстрапирамидной симптоматики [19]. Гипотезу о наличии индуцированного вирусами герпеса вторичного иммуноопосредованного процесса поддерживают и другие зарубежные и отечественные исследователи [7,8,9].

В целом, вирусами герпеса инфицировано 65-90% населения планеты. По данным ВОЗ, смертность, обусловленная герпесвирусами, занимает второе место после гриппа. Считается, что на территории России различными формами герпетической инфекции страдают около 20 млн человек [10,11]. Особую актуальность герпетическая инфекция приобрела в связи с циркуляцией в организме человека нескольких серотипов вирусов одновременно. При герпетической инфекции, как и при других заболеваниях с персистенцией вируса, часто развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью полностью элиминировать вирус из организма. По данным ряда исследователей, у больных с хронической герпесвирусной инфекцией в сравнении с контролем обнаружено достоверное повышение цитотоксических клеток (CD8), лейкоцитарного индекса интоксикации, снижение содержания Т-хелперов (CD4), Т-клеток (CD3), иммунорегуляторного индекса (ИРИ) в периоде обострения заболевания. Изменения клеточного иммунитета зависит от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса, то есть чем тяжелее протекает заболевание, тем выраженнее были иммунологические изменения. При наличии микст-инфекции (ВПГ-1, ВПГ-2 в комплексе с цитомегаловирусом – ЦМВ) авторы отмечали увеличение количества активированных Т-лимфоцитов и Т-хелперов, тогда как смешанная инфекция (ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр) сопровождалась острым уменьшением в лимфоцитах CD3+/CD95+. Спектр клинических проявлений герпесвирусных инфекций отличается значительным разнообразием, однако все более характерным для данных инфекций становится атипичное течение с преобладанием первично-хронических и рецидивирующих форм [11,12].

Цель настоящего исследования – оценка изменений показателей периферической крови и параметров иммунного статуса больных хронической герпесвирусной инфекцией, неосложненной и с симптоматической (параинфекционной) фокальной эпилепсией.

Материалы и методы

Исследование параметров периферической крови и показателей иммунитета проводилось обследованным пациентам после консультации невролога-эпилептолога и направления к иммунологу Невроло-

гического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого амбулаторно в 2011-2013 гг. Лабораторные анализы пациентов проводились в центральной лаборатории Научно-исследовательского института проблем Севера Сибирского отделения РАМН (Красноярск) и Центральной научно-исследовательской лаборатории КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Проведение исследования одобрено на заседании Этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Протокол №28 от 10.12.2010г.).

Всего обследовано 128 взрослых человек, медиана возраста – 31,5 лет. Общая выборка рандомизирована согласно критериям включения/выключения на три группы.

1-я группа – контрольная, здоровые люди (40 чел.). Средний возраст составил $28,5 \pm 14,4$ лет, медиана – 31 год; контролем служили показатели 40 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту; констатация «здоровый» была установлена на основании данных анамнеза, результатов биохимических, серологических исследований и соответствовала возрастной и региональной норме.

2-я группа – пациенты с диагнозом «хронический герпесвирусный энцефалит без симптоматической эпилепсии» (43 чел.). Мужчин – 19/43 (44%), женщин – 24/43 (56%). Средний возраст составил $35,5 \pm 14,4$ лет, медиана – 35 лет.

3-я группа – пациенты с диагнозом «хронический герпесвирусный энцефалит, осложненный симптоматической фокальной эпилепсией» (45 чел.). Мужчин – 21/45 (46%), женщин – 24/45 (54%). Средний возраст составил $34,5 \pm 12,8$ лет, медиана – 32 года.

Критерии включения во 2-ю и 3-ю группы: жители Красноярска и Красноярского края, возраст – от 18 до 40 лет, верифицированный диагноз хронического герпетического энцефалита, вызванного вирусами семейства *Herpes viridae*; лабораторное подтверждение хронической инфекции, вызванной вирусами семейства *Herpes viridae*; европеоидная раса.

Критерии исключения: жители других регионов РФ, ближнего и дальнего зарубежья; выраженные когнитивные нарушения; нежелание пациентов выполнять протокол исследования, пациенты с отягощенным преморбидным фоном (аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания).

Объем исследования для верификации клинического диагноза: анамнез болезни, анамнез жизни, эпидемиологический анамнез, клиническое неврологическое обследование, нейрофизиологическое обследование (видео-ЭЭГ-мониторинг), нейрорадиологическое исследование (МРТ головного мозга высокопольная, 1,5 Тесла, с контрастированием гадолинием, МР-спектроскопия медиобазальных отделов мозга – лимбической системы), исследование параметров периферической крови, иммунологическое исследование (исследование иммунного статус-

са, включая Т-клеточное звено, гуморальное звено и систему макрофагальных фагоцитов; исследование титра антител раннего и позднего иммунного ответа к вирусам ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ; avidность антител), консультация иммунолога.

Статистический анализ данных включал сравнение зависимых и независимых рядов переменных и методы описательной статистики. Вид распределения данных оценивался посредством критерия Шапиро-Уилкса. Параметрические количественные данные были представлены средними значениями и стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$). Непараметрические количественные и ранговые переменные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q25; Q75]$). Статистическую значимость различий между зависимыми группами оценивали с применением непараметрического критерия Вилконсона; между независимыми группами данных – с использованием критерия Манна-Уитни. Уровень статистической значимости был принят: $p \leq 0,05$. Обработка полученных результатов проводилась с применением лицензионных программ Statistica 7 (Stat SoftInc, США) и Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

Общим изменением клинико-лабораторных показателей для обеих групп больных по сравнению с параметрами контрольной группы (см. табл. 1), вне зависимости от наличия симптоматической эпилепсии, являлся агранулоцитарный сдвиг лейкоцитарной формулы: относительный лимфоцитоз ($p < 0,001$) и моноцитоз ($p < 0,05$; $p < 0,001$ для 1-й и 2-й групп соответственно) сопровождался снижением процента палочкоядерных ($p < 0,001$) и сегментоядерных нейтрофилов

($p < 0,001$). При этом у пациентов с осложненным течением герпесвирусной инфекции (2-я группа) процент лимфоцитов ($p < 0,05$) и моноцитов ($p < 0,001$) был выше, чем в группе сравнения (1-я группа), а относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов, напротив, ниже ($p < 0,01$). Кроме этого, во 2-й группе больных отмечалось уменьшение популяции эозинофилов в периферической крови как по отношению к показателю здоровых лиц ($p < 0,001$), так и по сравнению с данным параметром в 1-й группе.

Анализ иммунного статуса пациентов герпесвирусной инфекцией свидетельствовал о значительных отличиях исследованных параметров как по отношению к контролю, так и в группах между собой (см. табл. 2).

Помимо указанного высокого процента лимфоцитов, в обеих группах больных отмечались абсолютный лимфоцитоз ($p < 0,001$), относительный ($p < 0,001$) и абсолютный Т-лимфоцитоз ($p < 0,001$). Наблюдался также и дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций: снижение процента CD4-клеток ($p < 0,01$ – в 1-й группе по отношению к контрольной; $p < 0,001$ – во 2-й) при увеличении CD8 –лимфоцитов ($p < 0,05$ – в первой группе по сравнению с параметром здоровых лиц; $p < 0,001$ – во второй). Соответственно указанным изменениям субпопуляций Т – лимфоцитов менялось и соотношение CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс – ИРИ): показатель был меньше контрольного ($p < 0,001$ – для обеих групп пациентов).

Следует отметить также, что более выраженное нарушение дифференцировки субпопуляций Т-клеток отмечалось у больных герпесвирусной инфекцией, осложненной симптоматической эпилепсией (2-я группа). В иммунном статусе (см. табл. 2) паци-

Параметры	Контрольная группа n=40	Группа 1 n=43	Группа 2 n=45
Лейкоциты, (109/л)	6,2 5,4-7,0	6,0 5,5-6,7	6,4 5,1-7,5
Лимфоциты, (%)	30,5 27,0-33,5	37,0 34,0-41,5 $p_1 < 0,001$	41,6 37,0-47,0 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$
Палочкоядерные, (%)	3,0 2,0-4,0	1,0 0,0-1,89 $p_1 < 0,001$	0,0 0,0-1,0 $p_1 < 0,001$
Сегментоядерные, (%)	59,0 56,0-60,0	51,0 46-55 $p_1 < 0,001$	46,0 41,0-53,0 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$
Эозинофилы, (%)	2,5 2,0-3,0	2,33 1,41-3,25	1,65 1,0-2,3 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$
Моноциты, (%)	6,0 5,0-7,0	6,8 5,93-8,00 $p_1 < 0,05$	10,3 7,85-12,0 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови больных с неосложненным течением герпесвирусной инфекции (1-я группа) и с развитием симптоматической эпилепсии (2-я группа) (Me ; $Q25$ - $Q75$).

Примечание. В таблице 1 и в таблице 2: p_1 – статистически значимые различия группы сравнения (2-я группа) с показателями контрольной группы; p_2 – статистически значимые различия 2-й группы сравнения с показателями 1-й группы.

ентов данной группы процент CD8-лимфоцитов был выше ($p < 0,05$), а соотношение CD4+/CD8+ ниже соответствующих параметров больных с неосложненной герпесвирусной инфекцией (1-я группа).

Обращает на себя внимание статистически значимо меньшая концентрация в периферической крови обследованных пациентов IgA по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ – для обеих групп больных), что отрицательно сказывается, в первую очередь, на «защите» слизистых оболочек верхних дыхательных путей, включая нос и придаточные пазухи носа (один из главных путей распространения герпесвирусной инфекции в ЦНС). Кроме этого, если у пациентов 1-й группы (неосложненное течение герпесвирусной инфекции) наблюдалось умеренное увеличение в периферической крови уровня IgG, то у больных с симптоматической эпилепсией (2-я группа) концентрация IgG была ниже как контрольного

показателя ($p < 0,01$), так и параметра группы сравнения ($p < 0,001$).

Способность клеток периферической крови обследованных больных к фагоцитозу (по фагоцитарному индексу) не отличалась от таковой у здоровых лиц, однако функциональная активность фагоцитов (по фагоцитарному числу) снижалась по сравнению с контролем ($p < 0,01$ – для 1-й группы; $p < 0,001$ – для 2-й группы).

Исследование периферической крови больных методом иммуноферментного анализа (ИФА) выявило у 100% пациентов обеих групп специфические антитела класса G к ВПГ-1 (см. табл. 3). При этом низкий титр IgG к ВПГ-1 статистически значимо чаще встречался при неосложненном течении инфекционного процесса ($p < 0,01$), тогда как высокий – при присоединении симптоматической эпилепсии ($p < 0,01$). Обнаружение у части больных в обеих группах (16,3%

Параметры	Контрольная группа n=40	Группа 1 n=43	Группа 2 n=45
Лимфоциты, (%)	30,5 27,0-33,5	37,0 34,0-41,5 $p_1 < 0,001$	41,6 37,0-47,0 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,05$
Лимфоциты, (109/л)	1,85 1,64-1,98	2,15 1,91-2,76 $p_1 < 0,001$	2,48 2,18-3,13 $p_1 < 0,001$
CD3+, (%)	62,5 53,0-68,0	71,0 68,0-77,2 $p_1 < 0,001$	73,25 65,95-81,0 $p_1 < 0,001$
CD3+, (109/л)	1,14 0,99-1,23	1,61 1,39-2,14 $p_1 < 0,001$	1,75 1,48-2,39 $p_1 < 0,001$
CD4+, (%)	45,5 39,5-50,5	39,0 30,0-42,0 $p_1 < 0,01$	34,00 28,5-41,5 $p_1 < 0,001$
CD8+, (%)	29,0 25,5-31,5	33,0 27,0-38,0 $p_1 < 0,05$	38,0 35,0-44,05 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,05$
CD4+/ CD8+	1,53 1,42-1,78	1,12 1,04-1,36 $p_1 < 0,001$	0,84 0,66-1,25 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,05$
CD19+, (%)	11,5 10,0-14,0	12,0 9,0-17,0	11,0 8,00-18,5
CD19+, (109/л)	0,21 0,17-0,26	0,24 0,19-0,36	0,30 0,17-0,42
IgA, (г/л)	2,90 2,50-3,25	1,5 0,9-2,1 $p_1 < 0,001$	1,12 0,84-1,45 $p_1 < 0,001$
IgM, (г/л)	1,35 1,10-1,70	1,37 1,03-1,67	1,10 0,76-1,5
IgG, (г/л)	11,95 10,35-13,55	13,80 10,5-16,2	10,3 7,6-12,7 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,001$
ФИ, %	62,0 54,0-68,0	66,0 40,00-82,0	69,0 48,0-77,0
ФЧ	6,0 5,0-6,5	5,1 4,2-5,6 $p_1 < 0,01$	4,6 4,0-5,5 $p_1 < 0,001$

Таблица 2. Параметры иммунного статуса обследованных больных (Me; Q25 - Q75).

Параметры	Титры специфических антител или КП к вирусам	Группа 1 n=43	Группа 2 n=45
IgM к ВПГ 1	Положительный	16,3% (7 чел.)	17,8% (8 чел.)
IgG к ВПГ 1	1:800 и ниже	55,8% (24 чел.)	26,7% (12 чел.) p<0,01
	1:1600 и выше	44,2% (19 чел.)	73,3% (33 чел.) p<0,01
IgM к ЦМВ	Положительный	4,7% (2 чел.)	13,3% (6 чел.)
IgG к ЦМВ	1:800 и ниже	62,8% (27 чел.)	37,8% (17 чел.) p<0,05
	1:1600 и выше	30,2% (13 чел.)	62,2% (28 чел.) p<0,01
IgMк VCA ВЭБ	Положительный	7,0% (3 чел.)	11,1% (5 чел.)
IgGк EA ВЭБ	Положительный	14,0% (6 чел.)	13,3% (6 чел.)
IgGк VCA ВЭБ	КП<8,0	30,2% (13 чел.)	28,9% (13 чел.)
	КП>8,0	44,2% (19 чел.)	71,1% (32 чел.) p<0,05
IgGк NA ВЭБ	КП<8,0	27,9% (12 чел.)	40,0% (18 чел.)
	КП>8,0	34,9% (17 чел.)	60,0% (27 чел.) p<0,05

Таблица 3. Сравнение выявленных методом ИФА титров специфических антител к герпесвирусам у обследованных больных.

Примечание. КП – коэффициент позитивности; p – коэффициент статистической значимости различий между соответствующими показателями у больных 1-й и 2-й групп (критерий Хи-квадрат).

в первой группе и 17,8% во второй группе) IgM к ВПГ-1 свидетельствовало об обострении на момент обследования хронической инфекции.

Практически все больные 1-й группы (93%) и все пациенты (100%) 2-й группы имели антитела класса G к ЦМВ. Обострение хронической ЦМВ инфекции было выявлено лишь в небольшом количестве наблюдений, как в 1-й, так и во 2-й группах сравнения (IgM к ЦМВ – 4,7 и 13,3% соответственно). Так же как и по отношению к ВПГ-1, низкий титр IgG к ЦМВ отмечался у статистически значимо большего числа пациентов 1-й группы (p < 0,05), высокий – во 2-й (p < 0,01).

Маркеры обострения и активной репликации ВЭБ, включая IgM к вирус-капсидному антигену (VCA) и IgG к раннему антигену (EA) были обнаружены у 1/5 обследованных больных с неосложненным течением герпесвирусной инфекции (21%) и почти у четверти пациентов с симптоматической эпилепсией (24,4%). Статистически значимо чаще во второй группе больных выявлялись и специфические антитела в высоком титре к вирус-капсидному антигену IgGv первой группе – 44,2%; во второй – 71,1% (p < 0,05); к нуклеарному антигену IgG – 34,9% и 60,0% соответственно (p<0,05) ВЭБ.

Заключение

Таким образом, полученные изменения показателей периферической крови (относительный и абсолютный лимфоцитоз, моноцитоз, относительный и абсолютный Т-лимфоцитоз, снижение процента CD4-клеток с увеличением CD8-лимфоцитов) характерны для вирусной инфекции и подтверждают ее наличие у больных обеих групп обследованных. Однако, если в группе с неосложненным течением хронической герпесвирусной инфекции относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов и суммарное антителообразование – на уровне здоровых, то у пациентов с симптоматической (параинфекционной) эпи-

лепсией при сохранении количества CD19-клеток суммарная концентрация основных классов иммуноглобулинов значительно меньше. Это косвенно свидетельствует о высоко вероятной функциональной недостаточности В-лимфоцитов, что проявляется в снижении антителопродукции, способствующем медленному накоплению специфических антител, хронизации процесса, росту вирусной нагрузки и присоединению осложнений.

Наличие специфических антител к вирусам герпеса в периферической крови обследованных больных в сочетании с клиническими проявлениями нейроинфекции подтверждает, во-первых, известную нейротропность данной группы возбудителей, во-вторых, свидетельствует о хронической рецидивирующей герпесвирусной микст-инфекции.

Статистически значимо большая частота встречаемости высоких титров IgG к ВПГ-1, ЦМВ, ВЭБ у пациентов с симптоматической эпилепсией (p<0,05) характеризует, с одной стороны, более высокую у них вирусную нагрузку по сравнению с больными с неосложненной герпесвирусной инфекцией. С другой стороны, констатируемые во второй группе нарушения в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета, отрицательно влияющие на формирование адекватного противовирусного специфического ответа свидетельствуют, по-видимому, о длительном инфекционном процессе, являющемся предиктором высокого риска формирования резистентной симптоматической (параинфекционной) фокальной эпилепсии.

Знание особенностей иммунопатогенеза хронической формы герпесвирусных нейроинфекций позволит предупредить развитие активного непрерывно-рецидивирующего варианта заболевания и наиболее эффективно определить тактику терапии, особенно у пациентов с часто рецидивирующими формами и резистентной симптоматической (параинфекционной) фокальной эпилепсией.

Литература:

1. Деконенко Е.П., Леонтьева И.Я., Мартыненко И.Н. и др. Рецидивирующий герпетический энцефалит у детей: описание случая и обзор литературы. *Невролог. журн.* 2008; 13 (5): 19-25.
2. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Дыхно Ю.А. и др. Проблемы диагностики паранеопластического лимбического энцефалита. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3: 41-48.
3. Редькин, Ю.В. Одокиенко А.Ю. Биологические особенности вируса простого герпеса и возможности фармакотерапии. *Успехи современной биологии.* 2006; 126 (1): 87-96.
4. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Дисбаланс иммунорегуляторных TN1- и TN2-цитокинов при персистентных вирусных инфекциях. *Мед. иммунология.* 2007; 9 (1): 53-60.
5. Васильев А.Н., Федорова Н.Е., Климова Р.Р. и др. Совершенствование диагностики герпес-вирусных инфекций. *Клин. лаб. диагностика.* 2012; 6: 52-55.
6. Лавров В.Ф., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. и др. Естественный иммунитет и герпетическая инфекция. *Вопр. вирусологии.* 2006; 51 (3): 3-9.
7. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н. и др. Вирусы семейства герпеса и иммунитет. *Детские инфекции.* 2006; 5 (3): 3-10.
8. Басаева Ж.П., Беляева Л.В., Ткаченко Е.И. Возрастные особенности герпес-специфического иммунитета детей с вторичными иммунодефицитными состояниями. *Клин. лаб. диагностика.* 2008; 9: 80а-80.
9. Муругин В.В., Зуйкова И.Н., Муругина Н.Е. и др. Дефицит дегрануляции NK-клеток у больных хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией. *Иммунология.* 2010; 6: 228-231.
10. Черевко Н.А., Попова И.С., Климов В.В. и др. Особенности изменения популяционного иммунитета населения на фоне гепрес-инфицирования. *Рос. аллерголог. журн.* 2010; 1 (1): 207-208.
11. Пронькина Н.С., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И. и др. Характеристика параметров иммунного статуса у больных хронической герпетической инфекцией с формированием синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. *Фундаментальные исслед.* 2013; 5 (1): 124-128.
12. Соколова Т.Ф., Минакова Е.Ю., Долгих Т.И. Изучение иммунофенотипа лимфоцитов у пациентов с микст-инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpes viridae. *Мед. иммунология.* 2010; 12 (4-5): 433-436.
13. Adamo M.A., Abraham L., Pollack I.F. Chronic granulomatous herpes encephalitis: a rare entity posing a diagnostic challenge. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2011; 8 (4): 402-406.
14. Adler A.C., Kadimi S., Apaloo C. et al. Herpes simplex encephalitis with two false-negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting. *Case Rep. Neurol.* 2011; 3 (2): 172-178.
15. Ahmed R., Kiani I.G., Shah F. et al. Herpes simplex encephalitis presenting with normal CSF analysis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2013; 23 (10): 815-817.
16. Akhan S.C., Coskuncan F., Mutlu B. et al. A probable case of herpes simplex encephalitis despite negative PCR findings. *Infection.* 2001; 29 (6): 359-361.
17. Aurelius E., Johansson B., Sköldenberg B. et al. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet.* 1991; 337 (8735): 189-192.
18. Csonka T., Szepesi R., Bidiga L. et al. The diagnosis of herpes encephalitis – a case-based update. *Ideggyogy Sz.* 2013; 66 (9-10): 337-342.
19. De Tiège X., De Laet C., Mazoin N. et al. Postinfectious immune-mediated encephalitis after pediatric herpes simplex encephalitis. *Brain Dev.* 2005; 27 (4): 304-307.
20. De Tiège X., Rozenberg F., Burlot K. et al. Herpes simplex encephalitis: diagnostic problems and late relapse. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006; 48 (1): 60-63.
21. Devrim I., Tezer H., Haliloğlu G. et al. Relapsing Herpes simplex virus encephalitis despite high-dose acyclovir therapy: a case report. *Turk. J. Pediatr.* 2008; 50 (4): 380-382.
22. Ito Y., Kimura H., Yabuta Y. et al. Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30 (1): 185-187.
23. Lellouch-Tubiana A., Fohlen M., Robain O. et al. Immunocytochemical characterization of long-term persistent immune activation in human brain after herpes simplex encephalitis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2000; 26 (3): 285-294.
24. Love S., Koch P., Urbach H., Dawson T.P. Chronic granulomatous herpes simplex encephalitis in children. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004; 63 (11): 1173-1181.
25. Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1996; 100: 8-13.
26. Tokumaru A.M., Horiuchi K., Kaji T. et al. MRI findings of recurrent herpes simplex encephalitis in an infant. *Pediatr. Radiol.* 2003; 33 (10): 725-728.
27. Utumi Y., Iseki E., Murayama N. et al. Limbic encephalitis caused by herpes simplex virus infection after vaccination against the influenza virus. *Brain Nerve.* 2010; 62 (6): 615-619.
28. Whitley R.J. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res.* 2006; 71 (2-3): 141-148.
29. L.V. i dr. Estestvennyj иммунитет i gerpeticeskaja infekcija. *Vopr. virusologii.* 2006; 51 (3): 3-9.
7. Harlamova F.S., Egorova N.Ju., Guseva L.N. i dr. Virusy semejstva gerpesa i иммунитет. *Detskie infekcii.* 2006; 5 (3): 3-10.
8. Basaeva Zh.P., Beljaeva L.V., Tkachenko E.I. Vozrastnye osobennosti gerpesspecificeskogo иммунитета detej s vtorichnymi immunodeficitnymi sostojanijami. *Klin. lab. diagnostika.* 2008; 9: 80а-80.
9. Murugin V.V., Zujkova I.N., Murugina N.E. i dr. Deficit degranuljacii NK-kletok u bol'nyh hronicheskoy recidivirujushhej gerpessvirusnoj infekciej. *Immunologija.* 2010; 6: 228-231.
10. Cherevko N.A., Popova I.S., Klimov V.V. i dr. Osobennosti izmenenija populjacionnogo иммунитета naselenija na fone gepres-inficirovanija. *Ros. allergolog. zhurn.* 2010; 1 (1): 207-208.
11. Pron'kina N.S., Bulygin G.V., Kamzalakova N.I. i dr. Charakteristika parametrov immunnogo statusa u bol'nyh hronicheskoy gerpeticeskoy infekciej s formirovanijem sindroma hronicheskoy ustalosti i immunnoj disfunkcii. *Fundamental'nye issled.* 2013; 5 (1): 124-128.
12. Sokolova T.F., Minakova E.Ju., Dolgih T.I. Izuchenie immunofenotipa limfocitov u pacientov s mikst-infekciej, vyzvannoj virusami semejstva Herpes viridae. *Med. immunologija.* 2010; 12 (4-5): 433-436.
13. Adamo M.A., Abraham L., Pollack I.F. Chronic granulomatous herpes encephalitis: a rare entity posing a diagnostic challenge. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2011; 8 (4): 402-406.
14. Adler A.C., Kadimi S., Apaloo C. et al. Herpes simplex encephalitis with two false-negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting. *Case Rep. Neurol.* 2011; 3 (2): 172-178.
15. Ahmed R., Kiani I.G., Shah F. et al. Herpes simplex encephalitis presenting with normal CSF analysis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2013; 23 (10): 815-817.
16. Akhan S.C., Coskuncan F., Mutlu B. et al. A probable case of herpes simplex encephalitis despite negative PCR findings. *Infection.* 2001; 29 (6): 359-361.
17. Aurelius E., Johansson B., Sköldenberg B. et al. Rapid diagnosis of herpes simplex

References:

1. Dekonenko E.P., Leont'eva I.Ja., Martynenko I.N. i dr. Recidivirujushij gerpeticeskij jencefalit u detej: opisanie sluchaja i obzor literatury. *Nevrolog. zhurn.* 2008; 13 (5): 19-25.
2. Shnajder N.A., Dmitrenko D.V., Dyhno Ju.A. i dr. Problemy diagnostiki paraneoplasticheskogo limbicheskogo jencefalita. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija.* 2013; 3: 41-48.
3. Red'kin, Ju.V. Odokienko A.Ju. Biologicheskie osobennosti virusa prostogo gerpesa i vozmozhnosti farmakoterapii. *Uspehi sovremennoj biologii.* 2006; 126 (1): 87-96.
4. Naslednikova I.O., Rjzanceva N.V., Novickij V.V. i dr. Disbalans immunoreguljatornyh TN1- i TN2-citokinov pri persistentnyh virusnyh infekcijah. *Med. immunologija.* 2007; 9 (1): 53-60.
5. Vasil'ev A.N., Fedorova N.E., Klimova R.R. i dr. Sovershenstvovanie diagnostiki gerpessvirusnyh infekcij. *Klin. lab. diagnostika.* 2012; 6: 52-55.
6. Lavrov V.F., Koval'chuk L.V., Gankovskaja

- L.V. i dr. Estestvennyj иммунитет i gerpeticeskaja infekcija. *Vopr. virusologii.* 2006; 51 (3): 3-9.
7. Harlamova F.S., Egorova N.Ju., Guseva L.N. i dr. Virusy semejstva gerpesa i иммунитет. *Detskie infekcii.* 2006; 5 (3): 3-10.
8. Basaeva Zh.P., Beljaeva L.V., Tkachenko E.I. Vozrastnye osobennosti gerpesspecificeskogo иммунитета detej s vtorichnymi immunodeficitnymi sostojanijami. *Klin. lab. diagnostika.* 2008; 9: 80а-80.
9. Murugin V.V., Zujkova I.N., Murugina N.E. i dr. Deficit degranuljacii NK-kletok u bol'nyh hronicheskoy recidivirujushhej gerpessvirusnoj infekciej. *Immunologija.* 2010; 6: 228-231.
10. Cherevko N.A., Popova I.S., Klimov V.V. i dr. Osobennosti izmenenija populjacionnogo иммунитета naselenija na fone gepres-inficirovanija. *Ros. allergolog. zhurn.* 2010; 1 (1): 207-208.
11. Pron'kina N.S., Bulygin G.V., Kamzalakova N.I. i dr. Charakteristika parametrov immunnogo statusa u bol'nyh hronicheskoy gerpeticeskoy infekciej s formirovanijem sindroma hronicheskoy ustalosti i immunnoj

- disfunkcii. *Fundamental'nye issled.* 2013; 5 (1): 124-128.
12. Sokolova T.F., Minakova E.Ju., Dolgih T.I. Izuchenie immunofenotipa limfocitov u pacientov s mikst-infekciej, vyzvannoj virusami semejstva Herpes viridae. *Med. immunologija.* 2010; 12 (4-5): 433-436.
13. Adamo M.A., Abraham L., Pollack I.F. Chronic granulomatous herpes encephalitis: a rare entity posing a diagnostic challenge. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2011; 8 (4): 402-406.
14. Adler A.C., Kadimi S., Apaloo C. et al. Herpes simplex encephalitis with two false-negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting. *Case Rep. Neurol.* 2011; 3 (2): 172-178.
15. Ahmed R., Kiani I.G., Shah F. et al. Herpes simplex encephalitis presenting with normal CSF analysis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2013; 23 (10): 815-817.
16. Akhan S.C., Coskuncan F., Mutlu B. et al. A probable case of herpes simplex encephalitis despite negative PCR findings. *Infection.* 2001; 29 (6): 359-361.
17. Aurelius E., Johansson B., Sköldenberg B. et al. Rapid diagnosis of herpes simplex

- encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet*. 1991; 337 (8735): 189-192.
18. Csonka T., Szepesi R., Bidiga L. et al. The diagnosis of herpes encephalitis – a case-based update. *Ideggyogy Sz.* 2013; 66 (9-10): 337-342.
 19. De Tiège X., De Laet C., Mazoin N. et al. Postinfectious immune-mediated encephalitis after pediatric herpes simplex encephalitis. *Brain Dev.* 2005; 27 (4): 304-307.
 20. De Tiège X., Rozenberg F., Burlot K. et al. Herpes simplex encephalitis: diagnostic problems and late relapse. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006; 48 (1): 60-63.
 21. Devrim I., Tezer H., Haliloğlu G. et al. Relapsing Herpes simplex virus encephalitis despite high-dose acyclovir therapy: a case report. *Turk. J. Pediatr.* 2008; 50 (4): 380-382.
 22. Ito Y., Kimura H., Yabuta Y. et al. Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30 (1): 185-187.
 23. Lellouch-Tubiana A., Fohlen M., Robain O. et al. Immunocytochemical characterization of long – term persistent immune activation in human brain after herpes simplex encephalitis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2000; 26 (3): 285-294.
 24. Love S., Koch P., Urbach H., Dawson T.P. Chronic granulomatous herpes simplex encephalitis in children. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004; 63 (11): 1173-1181.
 25. Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1996; 100: 8-13.
 26. Tokumaru A.M., Horiuchi K., Kaji T. et al. MRI findings of recurrent herpes simplex encephalitis in an infant. *Pediatr. Radiol.* 2003; 33 (10): 725-728.
 27. Utumi Y., Iseki E., Murayama N. et al. Limbic encephalitis caused by herpes simplex virus infection after vaccination against the influenza virus. *Brain Nerve.* 2010; 62 (6): 615-619.
 28. Whitley R.J. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res.* 2006; 71 (2-3): 141-148.

CHANGES OF PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS AND IMMUNOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH CHRONICAL HERPETIC INFECTION WITHOUT ANT WITH SYMPTOMATIC FOCAL EPILEPSY

Krijzhanovskaya S.V.^{1,2}, Kamzalakova N.I.², Shnayder N.A.², Panina Yu.S.²

¹ *Siberian Clinical Center of Federal Medical – Biological Agency of Russia, Krasnoyarsk*

² *Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Health Care Ministry of Russian Federation*

Abstract: Purpose of the study is assessment of changes in the peripheral blood parameters and immune status of patients with chronic herpes infection without and with symptomatic (parainfection) focal epilepsy. **Materials and Methods.** the study included 128 adults. Group 1 – control (40 pers.; median age – 31 ye.o.), 2 group – patients with chronic herpes virus infection without symptomatic focal epilepsy (43 pers.; median age – 35 ye.o.). 3 group – patients with chronic herpes virus infection complicated by symptomatic focal epilepsy (45 pers.; median age – 32 ye.o.). Volume of research: history of the disease, epidemiological history, neurological examination, video-EEG monitoring, MRI, MR-spectroscopy, immune status, serology, immunologist consultation. **Results.** The analysis of immune status of the patients with chronic herpes infection has shown significant differences between the studied parameters compared with the control group, as well as comparisons between groups. We were shown lymphocytosis, imbalance of immunoregulatory subpopulations, reducing the immunoregulatory index. Serological studies in patients 2 and 3 groups of 100% of the cases were shown specific G class antibodies to HSV, a high titer of antibodies found in patients 2 groups accession symptomatic focal epilepsy, $p < 0.01$. Also, the study was shown a reduce of Ig A level in groups 2 and 3 compared with the control. Statistically significantly more frequently in patients two groups met chronic recurrent herpesvirus mixed infection. **Conclusions.** The patients with chronic herpes infection with symptomatic focal epilepsy revealed more serious violations in the humoral and cellular immunity, adversely affecting the formation of specific antiviral response. This testifies to the prolonged course of infection, which is a predictor of high risk of forming refractory symptomatic (parainfection) focal epilepsy.

Key words: *herpes, encephalitis, epilepsy, immunity, diagnosis.*