

СУЧАСНИЙ КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ДИТЯЧОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЗУМОВЛЕНОЇ АСОЦІАЦІЯМИ HSV (ВІРУСУ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ) З МІКОПЛАЗМОЮ

Попова Н. Г., Торяник І. І.

ВСТУП

Широке розповсюдження інфекційних хвороб, невпинний ріст кількості пацієнтів з ускладненнями та летальними наслідками нерозпізнаної нозології, відсутність чітких критеріїв діагностики і прогнозу останніх визначають актуальність дослідження діагностичних резервів мікст-інфекцій^{1,2,3}. У вітчизняній та іноземній літературі даних щодо частоти та специфіки клінічних проявів змішаних інфекцій, а також механізмів взаємодії збудників вірусу простого герпесу, мікоплазми людини вкрай недостатньо. В окремих джерелах, пов'язаних із вивченням процесів взаємного впливу мікроорганізмів, а також їхніх асоціацій на організм хазяїна, цікава для нас інформація представлена вкрай мізерно^{4,5}. Крім того, вона стосується, головним чином, таких аспектів, як взаємодія на рівні окремих клітин у перещеплюваних лініях культур (in vitro) або ж на експериментальних лабораторних тваринах⁶. Дотепер недостатньо розробленою проблемою залишається етіопатогенетичний аналіз змішаних інфекцій, лабораторно-діагностичні критерії ризику передачі збудників за умов виникнення суб- та

¹ Інфекційні хвороби: підручник (ВНЗ IV р. а.) / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін.; за ред. О.А. Голубовської. 2-е вид. Київ : ВСВ "Медицина", 2018. 688 с. ISBN: 978-617-505-675-2.

² Микоплазменная инфекция у детей: современная диагностика и терапия / Ф.С. Харламова и др. Детские инфекции. 2016. Т. 15(3) С. 54–57. DOI 10.22627/2072-8107-2016-15-3-50-57.

³ Роль нарушений микробиоценоза ротоглотки и кишечника в формировании соматической патологии у детей при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции / Ф.С. Харламова и др. Детские инфекции. 2018. Т. 17(3). С. 5–10. DOI 10.22627/2072-8107-2018-17-3-5-10.

⁴ Bradshaw M.J., Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. Neurotherapeutics. 2016. 13(3). P.493–508. DOI: 10.1007/s13311-016-0433-7.

⁵ Панасюк О.Л. Мікст-герпесвірусні нейроінфекції: особливості клініки, діагностики. Scientific journal "ScienceRise". 2015. N 10/3(15). С. 164-170. URL : http://nbuv.gov.ua/UJRN/ texcsm_2015_10%283%29__31.

⁶ Komaroff A.L., Jacobson S.T., Ablashi D.V., Yamanishi K. Highlights from 5th International Conference on HHV-6 and -7. Herpes. 2006. Vol. 13.N. 3. P. 81–82.

екстрагоспітальних ареалі⁷. Вимагають подальшого вдосконалення засоби сучасної експрес-діагностики, морфологічного моніторингу змін, які відбуваються унаслідок впливу інфекційних агентів на органи-мішені критичних систем організму хворого^{8,9,10}. Патентний пошук відповідних джерел інформації виявив повну відсутність клініко-епідеміологічних даних за змішаними інфекціями (вірусно-мікробної похідної), викрив нехтування фактами, а в окремих випадках ігнорування ресурсами ретроспективного аналізу, порівняльних епідситуативних характеристик. Водночас потреби сучасної практичної медицини диктують необхідність цілеспрямованого і детального вивчення базових критеріїв комплексної клініко-морфологічної діагностики (органи, клітини-мішені), ймовірної морфологічної оцінки ушкоджень, сигнальних змін у критичних органах; пошуку та розробки нових терапевтичних заходів; мір профілактики змішаних інфекцій; прогнозу ризику захворювання останніми серед дитячого контингенту. Вкрай важливими залишаються питання всебічного дослідження гомеостазу критичних систем організму дітей, хворих на мікст-інфекції; структурно-функціональних стратегій розвитку порушень в обміні речовин (протеїновий, ліпідний, вуглеводний), клініко-терапевтичних інтервенцій останніх^{11,12}.

Мета дослідження – провести ретроспективний аналіз протоколів розтину, надати морфологічної оцінки стану органів-мішеней дітей, померлих унаслідок вкороб, спричинених асоційованим впливом вірусу простого герпесу та мікоплазми людини, встановити частоту реєстрації маркерів (*HSV*, *Mycoplasma hominis*) та їх діагностичну значимість.

Завданнями дослідження було:

1. Користуючись ресурсами ретроспективного аналізу, встановити рівень летальності дітей обоє статі у віці від народження до п'ятнадцяти

⁷ Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. 2-е изд., перераб. и доп. 670 с. ISBN 978-5-29-00454-0.

⁸ Tools for the Diagnosis of Herpes Simplex Virus 1/2: Systematic Review of Studies Published Between 2012 and 2018 / Z. Arshad et al. JMIR Public Health Surveill. 2019. Vol. 5, N 2. e14216. URL : <https://publichealth.jmir.org/2019/2/e14216>.

⁹ Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. Herpes. 2004. Vol. 11, Suppl. 1. P. 2–23.

¹⁰ Diagnostic and Therapeutic Management for Suspected Neonatal Herpes Simplex Virus Infection / S.M.I. Wolfert. et al. J Clin Virol. 2011. 51(1). P. 8–11. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.02.008.

¹¹ Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражениях кожи у детей / Н.О. Кувардина и др. Детские инфекции. 2019. 18(3). С. 5–10. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-5-10.

¹² Tehmina Bharucha, Catherine F Houlihan, Judith Breuer. Herpesvirus Infections of the Central Nervous System. Semin Neurol. 2019. 39(3). P. 369–382. DOI: 10.1055/s-0039-1687837.

з половиною років, померлих у наслідок патології, спричиненої асоційованим впливом *HSV* та *Mycoplasma hominis*; визначити частоту реєстрації маркерів та діагностичну значимість останніх.

2. Надати морфологічної оцінки стану органів-мішеней дітей, померлих унаслідок нозології, спричинених асоційованим впливом *HSV* та *Mycoplasma hominis*.

3. Дослідити особливості специфіки окремих функціональних показників крові дітей із синдромами, спричиненими асоційованим впливом *HSV* та *Mycoplasma hominis*.

1. Інфекції, обумовлені вірусно-бактеріальними асоціаціями (вірус простого герпесу та мікоплазма людини), їх місце в структурі летальності дітей

Інфекції, зумовлені вірусно-бактеріальними асоціаціями (*HSV* та *Mycoplasma hominis*), діагностуються не лише за життя хворого, але й у переважній більшості випадків постмортально. Своєчасну реєстрацію згаданих захворювань унеможливує специфіка їхнього перебігу на кшталт поліморфних клінічних форм на тлі інших інфекцій, які сприймаються за основну причину летальності. Згаданим фактам сприяє відсутність статистики щодо детекції морфологічних ознак, характерних для асоціацій ВПГ та мікоплазми людини. Започатковане дослідження присвячене проведенню порівняльного ретроспективного аналізу протоколів розтину дітей, померлих унаслідок хвороб, спричинених асоціаціями ВПГ та мікоплазми людини за періоди 2006–2008 та 2016–2018 роки. Вікова диференціація обстежених осіб представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Вікова диференціація дітей, померлих унаслідок ГВБІ, спричиненої асоціацією ВПГ та мікоплазми людини, за періоди 2006–2008 та 2016–2018 роки

Вік	Кількість померлих, (абс., відн. показн.), % та хронологічний порядок, (роки) спостережень			
	Абс. число		%	
	2006–2008	2016–2018	2006–2008	2016–2018
1-3 міс.	35	12	30	30
3-6 міс.	31	10	25	26
6-12 міс.	22	9	22	19
12 міс.-3 роки	22	5	13	17
Більше 3 років	9	4	10	8
Разом	119	40	100	100

За умов гострого перебігу вірусно-бактеріальної інфекції в органах-мішенях померлих дітей спостерігались однотипні структурні зміни, у відповідності до яких пошкоджувалися переважно клітини епітеліального походження з ознаками гігантоклітинного метаморфозу, появою багатоядерних клітин, фрагментації хроматину, крайового розташування його брилок, просвітлення центральної частини ядра та відновленням чисельних базофільних, еозинофільних включень, дрібнобрильчатого розпаду. Клінічний перебіг гострої вірусно-бактеріальної інфекції відбувався за наявності трьох провідних синдромів, що об'єктивно відображали її нозологічну сутність.

Розподіл хворих за нозологічними формами наведений у таблиці 2.

Таблиця 2

Розподіл померлих дітей за нозологічними формами ГВБІ, спричиненої асоціацією вірусу простого герпесу та мікоплазми людини, за періоди 2006–2008 та 2016–2018 років

Нозологічна форма захворювання	Кількість хворих та хронологічний порядок спостережень			
	Абс. число		%	
	2006–2008	2016–2018	2006–2008	2016–2018
Гострий кишковий синдром	36	13	31	39
Гострий респіраторний синдром	40	11	32	21
Гострий нейросиндром	43	16	37	40
Разом	119	40	100	100

2. Частота реєстрації морфологічних маркерів вірусно-бактеріальних асоціацій (ВПГ та мікоплазма людини) у органах-мішенях осіб, померлих від гострого нейросиндрому

Найбільш частими етіологічними чинниками гострих менінгоенцефалітів у дітей вважаються захворювання асоційованої природи, проте цифри, що наводяться в літературі відносно частоти реєстрації останніх, містять у собі суперечливий характер. Існують думки щодо помітного росту (в 3-3,5 рази) кількості випадків енцефалітів змішаної етіології останнім десятиріччям. Згідно з іншими дослідженням *HSV* та *M. hominis* є етіологічним чинником запальних процесів мозку та його оболонки лише у 10-30 % випадків.

Для вирішення питання щодо частоти реєстрації в померлих від ГНС дітей морфологічних маркерів ГВБІ було проаналізовано п'ятдесят дев'ять протоколів розтину за періоди 2006–2008 та 2016–2019 років. Первинною причиною летальності у згаданих спостереженнях

фігурували гострі менінгіти та менінгоенцефаліти бактеріальної етіології (п'ятнадцять дітей), невизначеного генезу (дванадцять осіб), уроджена патологія нервової системи, в тому числі криптогенної природи – тридцять дві дитини. Лише однієї дитини, хворої на гострий гнійний лептоменінгіт невизначеної етіології, було діагностована ГВБІ. Наявність морфологічних маркерів ГВБІ аналізували окремо. Результати детально викладені у відповідних таблицях (табл. 3; табл. 4).

Таблиця 3

Вікова диференціація дітей, померлих унаслідок ГВБІ з гострим нейросиндромом, спричиненим асоціацією вірусу простого герпесу та мікоплазми людини

Вік	Кількість померлих (абс., відн. показн.), % та хронологічний порядок (роки) спостережень			
	абс.число		%	
	2006–2008	2016–2018	2006–2008	2016–2018
1-3 міс.	9	4	21	25
3-6 міс.	9	4	21	25
6-12 міс.	10	3	23	19
12 міс.- 3 роки	9	2	21	12
Більше 3 років	6	3	14	19
Разом	43	16	100	100

Проведення ретроспективного аналізу протоколів розтину відбувалось із урахуванням морфологічних маркерів нейросиндрому ГВБІ та визначення клінічної значимості останніх. Отримані результати наведені в таблиці 4.

Найчастіше морфологічні маркери гострої вірусно-бактеріальної інфекції з гострим нейросиндромом спостерігались у групі дітей із блискавичними формами перебігу менінгітів, менінгоенцефалітів та уродженою патологією нервової системи. У дітей, хворих на менінгококову інфекцію, морфологічні ознаки супутньої ГВБІ за життя майже не реєструвалися, що, напевне, було пов'язано з характером перебігу хвороби.

Крововиливи в лобну, скроньову частки мозку мали місце у тринадцяти дітей, потиличну та тім'яну – 25/21%. У головного мозку зміни, притаманні ГВБІ, реєстрували в інших органах критичних систем. Так, у 14/12% випадках спостерігався некроз гепатоцитів, у 12/19% із них – розвиток холестазу. У легенях 21/19% померлих визначали гігантоклітинний метаморфоз, полінуклеарний синдром, каріорексис та некрозу альвеоцитів. У 12/12% дітей встановлено зміни клітинних популяцій селезінки, на кшталт синтопічних вад, проліферативних процесів маргінальної та мантійної зон, просвітлення

гермінативних центрів. Троє дітей зазнали ушкоджень травної системи, як-то: запальні явища, деструктивна дегенерація, некроз. Сіалоаденіт мав місце у 14/19% випадках. Типові папуло-везикульозні висипи на шкірі та слизових оболонках спостерігалися у 21/19% дітей.

Таблиця 4

Морфологічні маркери ГВБІ та частота їх реєстрації у дітей, померлих унаслідок ГВБІ з гострим нейросиндромом, спричиненим асоціацією вірусу простого герпесу та мікоплазми людини за періоди 2006–2008 та 2016–2018 років

Морфологічні ознаки	Кількість померлих, (абс., відн. показн.), % та хронологічний порядок, (роки) спостережень			
	абс.число		%	
	2006–2008	2016–2018	2006–2008	2016–2018
Дістрофія нейроцитів та гліальних клітин	7	16	11	100
Маргінація хроматину	1	14	2	87
Некроз	1	15	2	94
Лімфоїдна інфільтрація	0	10	0	62
Периваскулярні крововиливи, набряк	6	16	10	100
Лімфо-плазмоцитарна інфільтрація	16	10	27	62
Зони гліому	13	12	22	75
Кісти	8	12	14	75
Гігантклітинний метаморфоз	1	15	2	94

Аналіз стану імуноепітетичних органів померлих дітей на підставі результатів, отриманих гістологічно, виявив у 81/75% дітей II-V фази акцидентальної інволюції тимуса. У селезінці та периферійних лімфатичних вузлах визначені фолікули з ознаками гіпоплазії та відсутніми світлими центрами. Обтяжений акушерський анамнез у матері, несприятливий преморбідний фон, наявність морфологічних змін, притаманних для ГВБІ, одночасно в різних органах дозволили запідозрити у 37/38% з п'ятдесяти дев'яти дітей внутрішньоутробний шлях інфікування. На користь останнього припущення свідчили вогнища гліозу у субвентрікулярній зоні та деякі інші ушкодження, розвиток яких міг відбутись лише за умов вад ембріогенезу.

3. Морфологічна характеристика головного мозку та його оболонки дітей, померлих внаслідок ускладнень (гострий нейросиндром) герпесвірусно-мікоплазмової інфекції

Сьогодні в етіологічній структурі гострих та хронічних енцефалітів та менингоенцефалітів провідне місце посідає ГВБІ. Її справедливо вважають найбільш розповсюдженою причиною гострих некротичних форм запалень мозку в осіб різних вікових категорій та виважено називають серйозною загрозою клініки дитячих нейроінфекцій. Проте поліморфізм клінічних проявів, спроможність вірусу, який знаходиться в асоціації з мікоплазмою та активно персистує у тканині головного мозку, призводить до того, що частота реєстрації гострої вірусно-бактеріальної інфекції залишається й досі не високою. Викликає зрозумілий подив спеціалістів і той факт, що її адекватна діагностика залишається поза увагою практиків. Особливе занепокоєння виникає тоді, коли «помилки діагностики» викриваються лише в разі патологоанатомічних досліджень, і вірусно-бактеріальна етіологія процесу виринає у виключно безапеляційній формі.

Серед типових структурних проявів захворювання протягом довгого часу вважали внутрішньоядерні включення, що визначались як тільця Каудрі першого або другого типу. Однак, як виявилось пізніше, специфічність даних ознак мала відносний характер і на цей час не дає змогу ймовірно диференціювати герпес від інфекцій, що спричиняються іншими DNA-вірусами, в тому числі ЕБВ та цитомегалії. Деякі аспекти морфологічних уражень головного мозку в певній літературі представлені вітчизняними та зарубіжними дослідниками. Проте констатувати всебічну вичерпність цієї проблеми ще зарано. Є ціла низка питань щодо патологоанатомічної діагностики гострих некротичних менингоенцефалітів у контексті генералізації процесу та на тлі моно та мікст-інфекції вимагають певних уточнень та узагальнень. Подальшої розробки та оптимізації очікують від морфологічних критеріїв ГВБІ.

Із метою об'єктивізації діагностичних критеріїв вірусно-бактеріальної інфекції за умов розвитку гострого нейросиндрому в дітей було вивчено шістнадцять секційних спостережень. Останні стосувались осіб у віці від одного місяця до десяти років, що були госпіталізовані, обстежувались, лікувались та померли за часів госпіталізації у профільному стаціонарі № N м. Харкова. За статевими показниками, хлопчики склали групу з десяти осіб, дівчатка – шість відповідно. Клінічне захворювання визначалось як гострий некротичний менингоенцефаліт, менингоенцефаліт нез'ясованої етіології, менингококова інфекція. У кожному зі спостережень було виявлено не тільки морфологічні ознаки інфекції, що спричинялись DNA вірусом, але й лабораторні

підтвердження етіології процесу за допомогою хоча б одного з методів (бактеріологічного, серологічного, імунофлюоресцентного, молекулярно-біологічного). Суттєвий внесок у формулювання діагнозу надали позитивні результати визначення антигену до вірусу простого герпесу (Ag HSV) та мікоплазми людини у тканьовому гомогенізаті органів померлих дітей. У чотирьох випадках спостережень мали місце чіткі прояви генералізованої інфекції з розвитком відповідних змін у провідних внутрішніх органах, судинному апараті, легенях, нирках, тимусі, селезінці, надниркових залозах, травному тракті. В окремих спостереженнях зміни внутрішніх органів викликані асоційованою інфекцією були мінімальними. Тривалість захворювання складала від двох до п'ятнадцяти діб. Останні дні життя всі діти знаходились у реанімаційному відділенні стаціонару на апараті штучної вентиляції легень. У зв'язку із цим певного внеску до танатогенезу у таких хворих додали бактеріальні ускладнення, в першу чергу пневмонії. Проте прояви мікробного ураження мали місце виключно в тих випадках (секційний матеріал спостережень), які із самого початку відтворювали групу пацієнтів з мікст-інфекцією. У разі патологоанатомічного дослідження вивчали макро-, мікроскопічні особливості головного мозку померлих дітей, аналізували стан, мікротопоірафію клітин сірої та білої речовини, детально характеризували зміну в оболонках головного мозку (особливо м'якій), структуру базальної, верхньо-латеральної та медіальної поверхні. У певних випадках проводили морфометричні дослідження окремих структур мозку, визначали об'єм спинномозкової рідини латеральних шлуночків.

У результаті макроскопічного дослідження було встановлено, що тверді мозкові оболонки блискучого перламутрового, світло-лілового кольору, вільні, обидва цільно зрощені з кістками черепа. М'які оболонки головного мозку помірно та помітно (від 0,5 до 0,7 см) утовщені, тмяні, мутні, відслоєні. У зонах лобного та тім'яного полюсів, верхньо-латеральної поверхні мозку рясно розшаровані гнійним світло-жовтим, зелено-жовтуватим ексудатом у напрямку великих судин та борозн. Судини розширені, різко повнокровні, гладкі на дотик, з темною густою кров'ю на розтині.

Чисельні петехіальні крововиливи з тенденцією до злиття відрізнялись формуванням достатньо об'ємних за розмірами зон. Локалізація останніх переважно орієнтована на верхньо-латеральну, меншою мірою – базальну поверхні головного мозку (скронева, потилична долі праворуч). Речовина мозку щільно виповнювала порожнину черепа, виймалася з певними зусиллями, мала помітні сліди вдавлень від борозн. Під час видалення мозку із порожнини черепа було зрозуміло, що він втрачав свою характерну форму, відрізнявся

дрябчастою, м'якою консистенцією. У деяких випадках спостерігали розпластування речовини мозку від власною вагою; чисельні осередки розм'якшення у лобно-скроневій та лобно-тім'яних частках верхньо-латеральної поверхні. Для останніх характерними стали відсутність чіткої межі, тенденція до злиття окремих зон кори, наявність неправильних форм фрагментів зм'якшення, розмірами від 1,6–2,3 см у діаметрі. Подекуди спостерігались некротичні осередки, що відрізнялись наявністю чіткої межі на тлі відсутності мішеневих змін у інших частках мозку. Для підтвердження викладених фактів наведемо декілька прикладів. Хворий хлопчик п'яти місяців. Зі слів матері, температура впевнено підвищувалась протягом доби до $t=40^{\circ}\text{C}$, супроводжувалась блювотою, рідким стулом. Госпіталізований із попереднім діагнозом «гострий гастроентероколіт». Після госпіталізації в реанімаційне відділення в разі розвитку інтоксикації, появи неврологічної симптоматики, використання додаткових методів дослідження діагноз змінено на користь гнійного менінгоенцефаліту. У динаміці хвороби стан дитини погіршувався, зростала неврологічна симптоматика, прояви ендогенної інтоксикації, легенево-серцева недостатність. Пневмонічна інфільтрація легень ускладнилась деструкцією. Діагностовано правосторонній, потім лівосторонній плеврит. Плевральну порожнину дреновано по Бюлау. На тлі ШВЛ – асистоля. Констатована смерть. У клінічному аналізі крові: еритроцити – $4,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 145 г/л, лейкоцити – $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$, паличкоядерні нейтрофіли – 12%, сегментоядерні – 9%, лімфоцити – 63%, моноцити – 15%, плазматичні клітини – 1%, еозинофіл – 1%, ШОЕ 6 мм/г. В аналізі епіномозкової рідини – цитоз. Серологічне дослідження крові на Ag HSV продемонструвало оптичну щільність у контролі – 0,200, оптичну щільність критичну – 0,583.

На розтині головного мозку м'яка мозкова оболонка розслонена гнійним світло-жовтим ексудатом в області поверхні лобних татім'яних долей. Товщина м'якої мозкової оболонки доходить до 0,5–0,7 см. Тканина мозку повнокровна з ознаками набряку, лілово-рожевого кольору. Шлуночки мозку вузькі. У лобних долях головного мозку відмічаються осередки розм'якшення речовини з тенденцією до злиття. У разі мікроскопічного дослідження мозку ураження носили більш чи менш розповсюджений характер та проголошувались в унісон макроскопічним змінам, підсилюючи та уточнюючи останні.

Переважаюча кількість нервових клітин характеризувалась значними дистрофічними змінами. У полі зору добре позначались вогнища гліому та локальних крововиливів. За якісними показниками, останні найбільш характерно відображали загальні патогенетичні закономірності та виявились в органах, похідних з мезенхіми (аналогія з групами хворих на

ГКС, ГРС). Характер клінічного перебігу захворювання, торпідність до проведеної терапії, глибина морфологічних змін схиляли до тієї точки зору, що репродукція збудника та його виділення із невральних гангліїв відбувається постійно. Незначна кількість центробіжно мігруючих віріонів із неврального ганглію по аксону периферійного нерва досягає клітин мішеней. Надалі в разі активності механізмів захисту спостерігається усунення мікроосередків інфекції. Проте у випадках їх блокади розвиток інфекційного процесу неминучий.

Незважаючи на те, що причини пролонгованої персистенції вірусу в організмі людини достатньо не з'ясовані, дослідники із впевненістю констатують той факт, що імунна система контролює репродукцію ВПГ, *M.hominis* та забезпечує їхнє збереження в організмі людини в латентному стані. Чим більше визначений імунодефіцит, тим важче перебіг хвороби з генералізацією процесу, пошкодженням центральної нервової системи, легенів, печінки та інших органів. Таким чином, у тропних до *HSV* та *M.hominis* тканинах визначаються характерні для їхнього впливу зміни: наявність велетенських багатоядерних клітин, внутрішньоядерних включень, десквамація, деструкція, некроз.

Інший випадок стосувався хворої двох місяців. Наведемо патологоанатомічний діагноз розтину трупу (мікроскопічне дослідження): у разі розтину мозку виявлений менінгоенцефаліт із наявністю чисельних некрозів підкоркового шару в обох півкулях. На препаратах розповсюджений лізіс нервових клітин, що суттєво перебільшують осередки розм'якшення. Периваскулярна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Гіпертрофія ядер ендотеліальних клітин.

Витяг із протоколу розтину померлого містив такі свідчення щодо мікроскопічного дослідження: нервові та гліальні клітини з ознаками виражених дистрофічних змін. Ядра гіперхромні, гіпертрофічні, із просвітленнями по центру. Певна кількість утримує чіткі базо- та еозинофільні включення, що відокреслені зоною просвітлення від ядерної речовини. Судинна оболонка мозку з ознаками набряку, ексудат у незначній кількості переважно представлений мононуклеарами із домішками лейкоцитів.

Узагальнюючи характер мікроскопічних змін, що були визначені у обстежених нами хворих на ГНС, зауважимо, що вони стосувались трьох структурних компонентів: сірої речовини мозку (нейроцитів), клітин глії та внутрішнього шару судин, що репрезентований ендотеліоцитами.

Переважає більшість нейроцитів та гліальних клітин відрізнялась наявністю виражених дистрофічних змін, що розповсюджувались як на ядерний апарат, так і на їх цитоплазму. Ядра були збільшені за своїми розмірами, ніби набухлими, як у разі балонної дистрофії. Цей факт

сприяв різкій зміні ядерно-цитоплазматичного співвідношення на користь першого. Мікроскопічно: в ядрі спостерігали центральне розташоване просвітлення, за рахунок чого в деяких випадках вони реєструвались як «світлі». У певних обстеженнях ядрам була властива виражена гіперхромність, що виникала внаслідок щільно розташованого повздовж ядерної мембрани хроматину. Не виключно, що однією із причин дислокації останнього ставали явища каріорексісу, що повсюдно супроводжували перебування ВПГ та *M. hominis* у клітинах. Чисельні мікроскопічні осередки хроматину, що достатньо щільно розташовувались в ядрі, сприяли формуванню матового фону секційних проб. Із так званих «привнесених» змін діагностично-провідними залишались ті, що свідчили на користь чітких включень базofilного та еозинofilного характеру, що найчастіше зустрічались у клітинах епітеліального походження (ендотеліоцитах, а у разі генералізованої мікст-інфекції). Показовими у цьому плані залишаються пошкодження, що були встановлені в разі макроскопічного дослідження мозку та внутрішніх органів трупу. Клініко-морфологічним ілюстражем до цього слугував такий матеріал. Головний мозок. М'яка оболонка мозку різко утовщена за рахунок ексудату, що утримує велику кількість лейкоцитів. Судинна оболонка характеризується меншою виразністю ексудативних явищ, макрофагального характеру (лейкоцити зустрічаються лише в поодиноких випадках). Дістрофічні процеси визначаються у гліальному компоненті, супроводжуються просвітленням центральної частини, периферійним розташуванням хроматину. У легенях на тлі чисельних гіалінових мембран у порожнинах альвеол базofilна рідина з переважною кількістю лейкоцитів та макрофагів. У певних препаратах відмічено гігантоклітаний метаморфоз, що характеризується збільшенням альвеолоцитів, їхніх ядер, зміною ядерно-цитоплазматичного співвідношення, маргінацією хроматину. В ядрах легеневиких клітин чітко визначені базо- та еозинofilні включення. Частота визначених внутрішньоядерних включень базofilного та еозинofilного характеру в цитоплазмі нервових та гліальних клітин залишалася дещо різною. Проте нейроцити в наших дослідженнях утримували базofilні часточки. Вони завжди чітко диференціювались, виявляли достатньо високу контрастність, відокремлювались проміжками просвітлення від наявної ядерної речовини. У певних випадках, можливо, за рахунок метаморфозних процесів, включення виявляли також і в цитоплазмі клітин. Слід зауважити, що для вірусно-бактеріального ураження мозку характерним залишався однорідний за своїм механізмом метаморфічний процес, що посилювався десквамаційними змінами та судинними розладами структурно-функціонального плану. Зазначені

спостереження добре відтворювались на отриманих пізніше корозійних препаратах скануючої електронної мікроскопії. Схожі за своїм гомеостазом клітини, що мали онтогенетично загальний попередник, однаково реагували на втручання збудників. Звідси цілком прогнозованим ставало виявлення герпетичних та мікоплазмених уражень ендотелію м'яких мозкових оболонок, епітелію хоріоїдальних сплетень. М'які мозкові оболонки у всіх померлих дітей характеризувались тим чи іншим ступенем інфільтрації. Проте якісний характер дещо різнився. У більшості випадків інфільтрати репрезентувались лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами, іноді макрофагами. Проліферативні явища із впевненістю були діагностовані у гліальній тканині (лише в декількох випадках). В окремих спостереженнях фіксували явища злушення (десквамації) епіндімального шару, латеральних, четвертого шлуночку мозку. Закономірними вважались дилатації, ампуляції мікросудин із подальшим ушкодження усіх шарів їхніх стінок та переваскулярними крововиливами, що інтерпретувались як принципово схожі зміни для кожної із обстежених груп дітей. Проте деякі з них не завжди виявлялись повноцінно відображеними в заключному діагнозі. Остаточню проблему розв'язувала позитивна відповідь ІФА, націлена на дослідження гомогенізату тканин мозку померлих дітей наявності антигенів до збудників. Крім гострих менінгоенцефалітів, вірусно-бактеріальну етіологію процесу в головному мозку померлих дітей встановлювали в контексті мікст-інфекції деяких інших захворювань. Так, у трьох дітей, що загинули від гіпертоксичних форм менінгококової інфекції, співставлення результатів серологічного дослідження крові (за життя та постмортально), виділення Ag *HSV* у гомогенізаті тканини мозку дало змогу пояснити наявність клітин із гіперхромними ядрами, дістрофічні зміни, виявлені в м'яких оболонках мозку, гліальних клітинах, формування в субвентрікулярних відділах мозку чисельних мілких порожнин із некротичними стінками.

Використання додаткових методів дослідження дало змогу віддиференціювати випадки безсимптомного носійства у померлих дітей. Не виключно, що за життя у них мала місце персистенція *HSV* із уповільненням повного циклу репродукції вірусу, коли останній знаходився в клітинах хазяїна у вигляді субвірусних структур. У таких випадках посмортально в гомогенізаті тканин головного мозку померлих дітей із менінгоенцефалітом нез'ясованої етіології (клінічне) вдалось виділити Ag *HSV*. Типових морфологічних ознак герпетичного ураження мозку в цих випадках не зазначали. Таким чином, спектр морфологічних проявів герпетичної інфекції у дітей, що маніфестувала нервовою симптоматикою, відрізнявся

значною різноманітністю. Він залежить від локалізації патологічного процесу в структурах мозку, його розповсюдження, стану нервогуморальної системи на момент втручання збудника, антигенного типу вірусу. Найбільш тяжкий перебіг захворювання реєструвався у разі первинного інфікування, коли специфічні антитіла до збудників залишались відсутні. Цей факт найяскравіше демонстрували клінічні випадки, що стосувались дітей раннього віку із неспроможною, незрілою імунною системою та у разі розвитку імунодефіцитних станів поліморфного генезу. Певного внеску у загальну картину ураження нервової системи надавали також різні форми взаємовідносин збудників *HSV* та *M. hominis* із організмом хазяїна та терміни перебування останніх в його клітинах. Дослідниками з'ясовано, що в разі відсутності вірусу в організмі перебіг інфекційного процесу реалізується гострою або інтапаратною формами. Комплексне дослідження нам дало змогу довести на власних прикладах правомірність констатування останніх. Проте не стали ексклюзивними і наслідки тривалої персистенції *HSV* в організмі на тлі діагностованого мікоплазмозу, коли поряд із латентною формою хвороби, фіксували хронізацію процесу, а то і прогредієнтний перебіг із розвитком тяжкої клінічної симптоматики та відповідної морфологічної картини у секційному матеріалі. Зрозуміло, що патогенетичні особливості останніх визначались репродуктивною специфікою *HSV* та мікоплазми, яка являла собою складний процес з участю чисельних віронних, клітинних, вірусомодифікуючих ензимів. Цей факт визначав головні тенденції в етапізації розвитку змішаної вірусно-бактеріальної інфекції, в тому числі його морфологічного ілюстражу: первинна інфекція, «колонізація», гостра інфекція гангліїв із наступним встановленням латентності, коли тільки внутрішньоядерні включення, що спостерігали в нейрочитах, свідчили на користь інфекційного процесу. Хроматин клітинних ядер, який сприяв утворенню мегакомпонентні включень, спочатку відокремлювався від маргінального прошарку ядерної мембрани, а надалі зникав взагалі, знаменуючи запуск дистрофічних процесів. Встановлено, що значний ефект нерозривно пов'язаний зі зміною концентрації у клітинах циклоаденозинмонофосфату (цАМФ), роль якого залишається безсумнівною у реалізації різних внутрішньоклітинних процесів. В інфікованій *HSV* та *M. hominis* клітині суттєво знижувались активність цАМФ. Змінена рівновага між клітиною та збудниками під впливом провокуючих факторів (надбані імунодефіцити) посилювала реплікацію вірусу та внутрішньоклітинну агресію мікробу, внаслідок чого клінічні прояви інфекції загострювались. Під впливом розпочатої патогенетичної терапії та інших факторів рівновага між збудниками та клітиною відновлювалась.

Проте повторна провокація (з боку інфекційних агентів, саме, у разі мікст-інфекції, стресорних факторів) була цілком спроможною зашкодити «крихкому» балансу.

Окрім нейрогенного шляху розповсюдження вірусно-бактеріальної нейроінфекції велике значення мав її гематогенний шлях передачі, що пов'язували з вираженим ерітотропізмом обох збудників. Унаслідок цього відбувалось ушкодження нових клітин. Доведено, що *HSV* та *M. hominis* тісно контактують із лейкоцитами і навіть тромбоцитами. Звідси широкий спектр судинних ушкоджень системи кровообігу мозку. У всіх без виключення випадках реєстрації гострих вірусно-бактеріальних інфекцій фіксували: петехіальні крововиливи, мікротромбози, ультрамікроскопічні зміни лейкоцитарних клітин. Широкий арсенал шляхів розповсюдження, що властиві для збудників мікст-інфекцій, сприяє генералізації інфекційного процесу із залученням до нього органів імунної системи та активацією провідних механізмів імунного захисту. Фінальні акорди цього процесу знаходяться в несумнівній залежності від активності вірусу та мікроба (фрагменти їх ліпідно-протеїнових комплексів) та вихідного стану організму хазяїна. Структурні поліпептиди збудників (білки, що кодується групою g-генів) за своєю суттю є мембранними глікопротеїдами, які і відіграють провідну роль в імунопатогенезі. ГВБІ, а саме: проникненні *HSV* та *M. hominis* у клітину та феноменні сімпластоутворення. Доведено, що певні глікопротеїни (gD) мають групо- та типоспецифічні антигенні детермінанти, що залишаються на сьогодні найбільш антигенні значимими білками. У відповідь на імунізацію gD утворюються специфічні антитіла, що відрізняються афінністю та у деяких випадках можуть виконувати певну роль у нейтралізації *HSV*. Інший (gC – білок) функціонує як рецептор для С3-д фракції комплементу, що блокує альтернативний та класичний шляхи активації комплементу та переважає лізису інфікованих *HSV* та *M. hominis* клітин. Деякими авторами зауважують, що gC *HSV-1* відіграє провідну роль в абсорбції вірусу на клітинній мембрані і, відповідно, у вірулентності вірусу. У свою чергу, глікопротеїни E спроможні зв'язувати Рс-фрагменти імуноглобулінів, що переважає надалі здійсненню антитілозалежного лізису клітин-мішеней. Саме цим можна пояснити характер морфологічних змін, що було встановлено в разі дослідження біоптатів тканин органів імуногенезу померлих дітей. Доводилось діагностувати передчасний метаморфоз ліпідних клітин, акцидентальну трансформацію тимусу незрілого типу, деструктивні зміни у пульпарному компоненті селезінки

Таким чином, глікопротеїди *HSV* та *M. hominis*, що експресувались в інфікованих клітинах, призводили до зміни їхніх фенотипічних

властивостей, тобто трансформації останніх. Майже в кожному із досліджених нами випадків визначались дегенеративні зміни тілець Гасаля, лейкоцитарного пулу білої пульпи селезінки. У периферійних лимфатичних вузлах в окремих випадках реєстрували макрофаги з базофільними включеннями у цитоплазмі. Трансформація клітин сприяла розвитку певних імунопатологічних реакцій, що були спрямовані проти власного організму та лягли в основу вірусно-бактеріальної індукованої імуносупресії. Таким чином, у разі генералізації процесу на фоні ГНС змішаного вірусно-бактеріального генезу мав місце розвиток первинного імунodefіциту, спричиненого саме *HSV* та *M.hominis*. Типові для зазначеного рівня уражень зміни були зафіксовані в інших органах померлих дітей (порівняльний контроль). Рівень виразності їх був різним, проте особливості проявів носили однотипний характер. Особливо яскравою картина інфекційних змін мала місце в органах, що відрізнялись наявністю елементів мезенхімального походження: секретуючий епітелій (надниркові залози, нирки), лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, гіганто-клітинний метаморфоз нефротелію, явища каріорексису та маргіналізації хроматину, десквамація ендотелію судин, ентероцитів.

ВИСНОВКИ

Ретроспективний аналіз протоколів розтину дітей, померлих унаслідок захворювань, спричинених асоційованим впливом *HSV* та *Mycoplasma hominis*, довів, що найвищий рівень летальності становив у групі дітей до одного року; за нозологічними формами з нейросиндромом. Частота реєстрації морфологічних маркерів у 2016–2018 роках досягала вищих показників порівняно з періодом 2006–2008 року. Найбільш діагностично значимими виявлялись цитоплазматичні зміни (зернистість, метаморфоз), ядерного апарату (гіперхроматоз, маргіналізація хроматину, каріорексис) клітин мезенхімного походження.

Таргетний механізм асоційованої дії *HSV* та *Mycoplasma hominis* позначався на структурно-функціональній специфіці внутрішніх органів, залучених до етіопатогенетичної картини захворювань, спричинених ускладненнями (гострий нейросиндром) вірусно-бактеріальної інфекції. Макроскопічно останні факти проявлялись змінами у біомеханічних, морфометричних, син-, скелето- та голотопографічних показниках. Мікроскопічно: розвитком десквамаційних процесів, змінами ядерно-цитоплазматичних співвідношень, деструктивно-дегенеративних явищ, проліферативно-запальними феноменами, некрозом, тромбо-статичними проявами, порушеннями мікро циркуляції. Субмікроскопічно встановлено: наявність альтеративних змін, ушкоджень мембранних структур клітин мезенхімального походження, маргіналію хроматину, пікноз, каріорексис,

феномени дилатації мікросудин корозійних препаратів на тлі порушень холестеринового обміну в організмі.

АНОТАЦІЯ

Сьогодні етіопатогенетичний аналіз змішаних інфекцій, визначення лабораторно-діагностичні критерії ризику передачі збудників за умов виникнення суб- та екстрагоспітальних ареалів залишається недостатньо з'ясованим питанням. Його медико-соціальне значення посилюється проблемою неспинного росту кількості пацієнтів з ускладненнями та летальними наслідками нерозпізаної нозології. Отже, створення об'єктивного клініко-діагностичного профілю сучасної дитячої патології, зумовленої асоціаціями HSV (вірусу простого герпесу) з мікоплазмою, видається своєчасним. Проведений ретроспективний аналіз протоколів розтину дітей обоє статі від народження до п'ятнадцяти з половиною років, померлих унаслідок хвороб, спричинених асоційованим впливом HSV та мікоплазми людини. З урахуванням статево-вікової специфіки продемонстровано рівень летальності серед дітей м. Харкова та Харківської області в результаті ускладнень гострої вірусно-бактеріальної інфекції (гострий неврологічний синдром). Із залученням резервів комплексного клініко-морфологічного дослідження (рентгеноскопія, макромікроскопія, мікроскопія) з'ясовано роль асоційованого впливу вірусно-бактеріальних агентів на органи-мішені (головний мозок, його оболонки, судини) нервової системи померлих дітей. Проаналізовано структурно-функціональні зміни в епітеліальній, нервовій тканинах, їхня залежність від генезу, характеру, пролонгованості провокуючих етіогенних факторів (вірусу простого герпесу та мікоплазми людини). Для об'єктивізації започаткованого дослідження застосовано резерви серологічних та молекулярно-біологічних методів дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Інфекційні хвороби: підручник (ВНЗ IV р. а.) / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін.; за ред. О.А. Голубовської. 2-е вид. Київ : ВСВ «Медицина», 2018. 688 с. ISBN: 978-617-505-675-2.
2. Микоплазменная инфекция у детей: современная диагностика и терапия / Ф.С. Харламова и др. Детские инфекции. 2016. Т. 15(3) С. 54–57. DOI 10.22627/2072-8107-2016-15-3-50-57.
3. Роль нарушенной микробиоценоза ротоглотки и кишечника в формировании соматической патологии у детей при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции / Ф.С. Харламова и др. Детские инфекции. 2018. Т. 17(3). С. 5–10. DOI 10.22627/2072-8107-2018-17-3-5-10.

4. Bradshaw M.J., Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics*. 2016. 13(3). P. 493–508. DOI: 10.1007/s13311-016-0433-7.

5. Панасюк О.Л. Мікст-герпесвірусні нейроінфекції: особливості клініки, діагностики. *Scientific journal “ScinceRise”*. 2015. № 10/3(15). С. 164–170. URL : http://nbuv.gov.ua/UJRN/textsrm_2015_10%283%29__31.

6. Komaroff A.L., Jacobson S.T., Ablashi D.V., Yamanishi K. Highlights from 5th International Conference on HHV-6 and – 7. Herpes. 2006. Vol. 13. N. 3. P. 81–82.

7. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. 2-е изд., перераб. и доп. 670 с. ISBN 978-5-29-00454-0.

8. Tools for the Diagnosis of Herpes Simplex Virus 1/2: Systematic Review of Studies Published Between 2012 and 2018 / Z. Arshad et al. *JMIR Public Health Surveill*. 2019. Vol.5, N2. e14216. URL : <https://publichealth.jmir.org/2019/2/e14216>.

9. Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes*. 2004. Vol 11, Suppl. 1. P. 2–23.

10. Diagnostic and Therapeutic Management for Suspected Neonatal Herpes Simplex Virus Infection / S.M.I. Wolfert. et al. *J Clin Virol*. 2011. 51(1). P. 8–11. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.02.008.

11. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражении кожи у детей / Н.О. Кувардина и др. *Детские инфекции*. 2019. 18(3). С. 5–10. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-5-10

12. Tehmina Bharucha , Catherine F Houlihan , Judith Breuer . Herpesvirus Infections of the Central Nervous System. *Semin Neurol*. 2019. 39(3). P. 369-382. DOI: 10.1055/s-0039-1687837.

Information about authors:

Popova N. G.,

Candidate of Medical Sciences,
Senior Lecturer at Department of Microbiology, Virology
and Immunology named by D. P. Gryniov
Kharkiv National Medical University
4, Nauky Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

Torinyk I. I.,

Candidate of Medical Sciences,
Leader Research Scientists at Laboratory of Viral Infection
SI “Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”
14-16, Pushkinka Str., Kharkiv, 61057, Ukraine