

*На правах рукописи*

Белялетдинова Ильмира Халитовна

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ  
ПРИ АЛЬФАГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
доцент

**Голосная Галина Станиславовна**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,  
доцент

**Малинникова Елена Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Котов Алексей Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры

**Нанкина Ирина Аркадьевна** – кандидат медицинских наук, Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы, врач-невролог

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.07 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): 119021, Москва, Зубовский б-р, 37/1 и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.

**Ученый секретарь**

диссертационного совета Д 208.040.07  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Дамулин Игорь Владимирович**

## Общая характеристика работы

### Актуальность темы исследования

Менингоэнцефалит, вызванный вирусом простого герпеса (ВПГ), является одной из самых распространенных причин летальности от этой формы заболевания во всем мире. Среди пациентов, перенесших менингоэнцефалит, вызванный ВПГ, отмечается высокий уровень инвалидизации (Virus Genes 2005;31(2):223-7), а летальность при отсутствии этиотропной терапии может достигать 70 % (J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63(3):321-6). В США, где ведется регистрация случаев инфекционных поражений ЦНС, заболеваемость ВПГ-менингоэнцефалитом составляет 2,3 случая на миллион населения в год и на ВПГ типа 1 приходится около 95% всех случаев (J Cent Nerv Syst Dis 2017;1;9:1179573517703342).

У детей тяжесть течения ВПГ-менингоэнцефалита связана с быстрым развитием жизнеугрожающих состояний, которые обуславливают летальный исход. Наиболее эффективным считается применение этиотропного лечения (ацикловир) в первые 48 часов с начала манифестации заболевания. Диагностика заболевания на ранних этапах затруднена и требует проведения современных клинических, вирусологических, иммунологических и нейровизуализационных исследований. В связи с этим, несмотря на имеющиеся активные противовирусные лекарственные средства, проблема эффективной терапии этого заболевания решена не полностью (Indian J Dermatol 2011;56(6):749-51; Bull Acad Natl Med 2010;94(6):915-22; J Child Neurol 2013;28(3):321-31). Это обосновывает необходимость совершенствования ранней диагностики и тактики лечения этого заболевания.

По данным Роспотребнадзора, в 2017 году зарегистрировано 858 353 случая ветряной оспы, показатель заболеваемости на 7,6 % выше уровня 2016 года. Это делает ее одной из самых распространенных детских инфекций с аэрозольным механизмом передачи. Как правило, ветряная оспа является доброкачественно протекающим детским заболеванием (<http://www.who.int/immunization/diseases/varicella/ru>), этиологическим агентом которого является альфагерпесвирус Варицелла–Зостер (ВВЗ). После перенесенного заболевания развивается латентная инфекция в ганглиях черепных нервов, дорсальных корешках и узлах автономной нервной системы вдоль всего спинного мозга. У людей, перенесших ветряную оспу, рецидив инфекции протекает в форме опоясывающего герпеса (Herpes zoster).

С другой стороны, ВВЗ — второй после ВПГ по распространенности этиологический фактор менингоэнцефалита и второй по распространенности этиологический фактор вирусного менингита после энтеровирусов, по данным статистики США (J Cent Nerv Syst Dis 2017;1;9:1179573517703342).

Неврологические осложнения ВВЗ-инфекции могут иметь различную клиническую картину. В литературе описаны случаи энцефалита, менингита, полинейропатии, ОДЭМ и ишемического инсульта у детей (J Child Neurol 2010;25(1):87-90; J Neurosci Rural Pract 2010;1(2):92-6; Clin Infect Dis 2010;51(5):525-30; J Infect Dis 2011;203(3):316-23; J Pediatr 2014;(4):779-85). Частота неврологических осложнений при ветряной оспе составляет 2,5 % среди иммунокомпетентных детей в Европе (Ned Tijdschr Geneesk 2006;150(48):2625-9). В странах, где существуют национальные программы иммунизации против ветряной оспы, снизилась заболеваемость и, как следствие, сократилось количество неврологических осложнений (Pediatr Infect Dis J 2010;29(9):884-6). Вакцинация против ветряной оспы не входит в национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации.

Обобщающих исследований, посвященных частоте различных поражений нервной системы при ВВЗ-инфекции у детей, практически нет. Также отсутствуют единые подходы к диагностике и лечению вызванной ВВЗ патологии нервной системы у детей.

Все вышесказанное определяет актуальность изучения клинических аспектов, а также улучшения стратегии ранней диагностики и подходов к терапии поражений нервной системы у детей при альфагерпесвирусной инфекции.

#### **Степень разработанности темы**

В литературе существует немало работ, посвященных поражениям нервной системы при альфагерпесвирусной инфекции. В 2005 году было установлено, что менингоэнцефалиты, вызванные ВПГ, могут быть излечены с помощью ацикловира. В том же году было показано, что только у 2,5 % перенесших данное заболевание, наблюдается полное восстановление функций (Virus Genes 2005;31(2):223-7). С появлением этиотропного лекарственного препарата снизился интерес к данной патологии, но ацикловир не решил всех проблем ВПГ-менингоэнцефалитов, так как даже при своевременном его назначении уровень инвалидизации очень высок. Пристальное внимание исследователей привлекает изучение патогенеза с целью разработки методов профилактики и выбора стратегии лечения, а также прогнозирование исходов заболевания. В настоящее время стали появляться работы, посвященные изучению иммунных процессов при менингоэнцефалитах, а также генетической предрасположенности к поражениям нервной системы при альфагерпесвирусной инфекции. Тем не менее, значимость клинических аспектов данного заболевания для ранней диагностики и своевременности этиотропной терапии проработана недостаточно. В литературе клинические описания случаев поражения нервной системы, вызванных ВВЗ, в первую очередь посвящены иммунокомпрометированным пациентам.

Остается открытым вопрос эффективности противовирусной терапии у пациентов с поражениями нервной системы, вызванных ВВЗ.

### **Цель исследования**

Изучить клинические особенности поражения нервной системы у детей при альфагерпесвирусной инфекции для разработки диагностического алгоритма и эффективной стратегии лечения.

### **Задачи исследования**

1. Определить ранние клинико-диагностические критерии менингоэнцефалита, вызванного ВПГ.
2. Оценить информативность лабораторных и инструментальных методов диагностики ВПГ-менингоэнцефалита на разных этапах развития заболевания у детей.
3. Установить спектр и соотношение форм поражений нервной системы при ВВЗ-инфекции у детей.
4. Определить эффективность ацикловира при поражении нервной системы, обусловленном ВВЗ, у детей.

### **Научная новизна**

1. Установлены на большой когорте иммунокомпетентных детей, проживающих на территории, не охваченной специфической иммунопрофилактикой, все формы поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции, показано их соотношение;
2. Определена частота поражения отделов головного мозга при ВПГ-менингоэнцефалите у детей: височные доли в 95% случаев, теменные доли — в 85 %, лобные доли — в 80 %, затылочные доли — в 50 %.

### **Практическая значимость**

1. Установлена важность клинических симптомов для ранней диагностики ВПГ-менингоэнцефалита у детей, а также необходимость применения комплексного подхода в диагностике ВПГ-менингоэнцефалита у детей, который включает оценку клинических симптомов в сочетании с данными, полученными с помощью ПЦР, ИФА, МРТ.
2. Разработан диагностический алгоритм для ВПГ-менингоэнцефалита у детей, который позволяет обосновать применение этиотропной терапии до получения результатов лабораторного и инструментального обследования. Клиническими симптомами острого периода являются фебрильная температура, парезы/параличи, судороги, для детей старшего возраста – острое психическое расстройство и лихорадка.
3. Описаны формы поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции: острая мозжечковая атаксия, менингоэнцефалит, менингит, полирадикулонейропатия, ОДЭМ,

ишемический инсульт. Информация о форме поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции необходима для выбора тактики лечения.

4. Установлено, что применение ацикловира в стандартных дозировках целесообразно у детей с поражениями нервной системы на фоне ВВЗ-инфекции на всех сроках от начала заболевания.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Критериями, позволяющими заподозрить ВПГ-менингоэнцефалит и назначить этиотропное лечение (ацикловир), являются: фебрильная температура, судороги/психические расстройства, парезы/параличи, поражение лицевого нерва, изменение сознания.
2. Для диагностики ВПГ-менингоэнцефалита необходимо комплексное клинико-лабораторное обследование. Только отрицательные результаты трех исследований на наличие ВПГ-инфекции (ПЦР ЦСЖ, ИФА ЦСЖ и ИФА сыворотки крови), а также отсутствие при нейровизуализационном исследовании характерных изменений в головном мозге позволяют исключить ВПГ-этиологию процесса.
3. При ВВЗ-инфекции спектр форм поражения нервной системы у детей включает острую мозжечковую атаксию, менингоэнцефалит, менингит, полирадикулонейропатию, ОДЭМ, ишемический инсульт.

#### **Методология**

В исследовании осуществлен анализ случаев поражений нервной системы, вызванных ВПГ и ВВЗ, у пациентов детского возраста. Методика предусматривала сбор информации о пациентах в течение 15 лет, систематизацию собранных данных с последующим анализом полученного материала. В данную работу включены результаты обследования 105 пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет, госпитализированных в ИКБ №1 ДЗМ в период 2000–2014 гг. (с 2000–2008 гг. — ретроспективный анализ историй болезни ( $n = 35$ ), 2008–2014 гг. — собственные наблюдения ( $n = 70$ )).

#### **Достоверность научных положений и выводов**

Высокая степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы обусловлена использованием достаточного клинического материала с применением современных методов обследования и лечения пациентов с поражениями нервной системы при альфагерпесвирусной инфекции. Достоверность полученных данных основывается на тщательном отборе пациентов в соответствии с критериями включения и исключения и на использовании современных методов статистического анализа.

#### **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы представлены на III Всероссийской конференции с международным участием «Нейроинфекции» (2013 г., г. Москва), XIII Конгрессе детских инфекционистов (2014 г., г. Москва), III Московском Городском Съезде педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии (2017 г., г. Москва).

Апробация работы состоялась 21.12.2017 на заседании структурного подразделения ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов, протокол №3.

**Личный вклад автора** заключается в выборе направления работы, определении целей и задач исследования, разработке дизайна работы. Автором самостоятельно проводился отбор пациентов, клинико-неврологическое обследование. Весь материал был собран, проанализирован и обобщен в заключении и выводах автором лично.

#### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены и используются в отделении нейроинфекции у детей ГБУЗ «Инфекционной клинической больнице №1 Департамента здравоохранения г. Москвы», в научно-исследовательской работе клинического отдела ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», Москва.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.11 – нервные болезни, а именно: п.2. Детская неврология; п. 7. Инфекционные заболевания нервной системы; п. 19. Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии; п. 20. Лечение неврологических больных и нейрореабилитация.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 116 страницах машинописи и иллюстрирована 29 таблицами, 9 рисунками и 5 описаниями клинических случаев. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 174 работы (51 отечественный источник, 123 зарубежных).

#### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 4 печатных работы в рецензируемых изданиях, включенных ВАК РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Набор пациентов осуществлялся методом сплошной выборки среди больных отделения нейроинфекций ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1» в период 2000-2014 гг. Общий объем исследования - 105 пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет с поражением нервной системы при ВПГ-инфекции (21 пациент), ВВЗ-инфекции (84 пациента). Критериями исключения были: наличие органического поражения нервной системы (болезней накопления, митохондриальных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, ДЦП), наличие опухолей, наличие ВИЧ-инфекции, аспления, длительная иммуносупрессивная терапия, отсутствие подписанного добровольного информированного согласия на все исследования законных представителей (родителей, опекунов).

Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 1.

**Таблица 1.** Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту.

Нозологические формы	Всего, n	Мужской пол, n	Женский пол, n	Возраст, годы
Заболевания, ассоциированные с ВПГ	21	11	10	1 месяц –16 лет
Заболевания, ассоциированные с ВВЗ	84	49	35	2 – 16 лет

### Статистический анализ данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel 7.0 and Microcal Origin 8.0. Для каждой серии результатов асимметричного распределения вычисляли медиану с указанием минимального и максимального значения. Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся непараметрический тест Манна-Уитни (MW). Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с использованием теста  $\chi^2$  и точного критерия Фишера (ТКФ). За уровень достоверности статистических показателей было принято  $p < 0,05$ .

### Методы исследования

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, которое включало оценку жалоб, эпидемиологического, преморбидного анамнеза, данных физикального обследования, клинического неврологического обследования.

Всем пациентам выполнялись стандартные клинические исследования, которые включали: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ

крови. 84 пациентам проведена люмбальная пункция, ЦСЖ 21 пациента не исследовалась в связи с отказом родителей от данной манипуляции. Пациентам выполнялись анализы ЦСЖ и сыворотки крови для выявления противовирусных антител с помощью ИФА («EUROIMMUN AG», Германия) и ДНК вируса с помощью ПЦР (ООО "ИнтерЛабСервис", Россия), компьютерная томография (Somatom Emotion 16-срезовый, Siemens, Германия), магнитно-резонансная томография (Excelart Vantage 1.5T, Toshiba, Япония), электрофизиологическое исследование («Мицар-ЭЭГ-05/70-201», Мицар, Россия; «Нейро-МВП», Нейрософт, Россия).

#### **Группы сравнения:**

Группу сравнения I составили пациенты с вирусологически подтвержденным энтеровирусным менингитом (n=11). Группа была сопоставима по полу и возрасту с группой пациентов, которые переносили ВПГ-менингоэнцефалит. Группы сравнивались по частоте выявления специфических антител к ВПГ в сыворотке крови и ЦСЖ.

Группу сравнения II составили пациенты с острой мозжечковой атаксией (n=18). У 14 из них симптомы атаксии возникли на фоне лихорадочного заболевания с катаральным синдромом, у 2 — на фоне лихорадочного заболевания с кишечным синдромом, у 2 — на фоне лихорадки неясной этиологии. Группа была сопоставима по полу и возрасту с группой пациентов, которые перенесли острую мозжечковую атаксию на фоне ВВЗ-инфекции. Группы сравнивались по частоте неврологических симптомов.

Группу сравнения III составили пациенты, которые были госпитализированы с 2000 по 2014 гг. с полирадикулонейропатией неясной этиологии (диагноз был подтвержден данными электронейромиографии (ЭНМГ)), у которых в процессе болезни были поражены черепные нервы (n=7). Группа была сопоставима по полу и возрасту с группой пациентов, которые переносили полирадикулонейропатию на фоне ВВЗ-инфекции. Группы сравнивались по частоте неврологических симптомов.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

С целью выявления ранних клинико-лабораторных признаков ВПГ-менингоэнцефалита у детей в период с 2000 по 2014 гг. было обследовано 111 детей с предполагаемыми инфекционными поражениями нервной системы. У 21 ребенка на основании комплексного обследования была подтверждена этиологическая роль вирусов простого герпеса в развитии поражения ЦНС. Частота выявления клинических форм поражения нервной системы при ВПГ-инфекции у детей (n=21) приведена в таблице 2.

**Таблица 2.** Частота выявления клинических форм поражения нервной системы ВПГ у детей (n=21)

Формы поражения нервной системы	Количество наблюдений Абс. (%)
Менингоэнцефалит	20 (95,2%)
Менингит Молларе	1 (4,8%)

Для решения поставленной задачи больные были разделены на группы согласно общепринятым возрастным периодам детства.

Среди пациентов с ВПГ-менингоэнцефалитом фебрильная температура являлась обязательным симптомом острого периода, поскольку в дебюте заболевания ее повышение выше 38°C было отмечено у всех пациентов.

Из анамнеза стало известно, что у всех детей в возрасте до 3 лет не отмечено проявлений экзантемной формы герпетической инфекции до настоящего заболевания. У детей старше 7 лет у всех детей отмечалось рецидивирующее течение экзантемной формы герпетической инфекции (Herpes labialis не более 2 эпизодов в год), но ни у кого из пациентов не отмечалось появления характерных высыпаний в дебюте настоящего заболевания.

У детей в возрасте от 0 до 3 лет (n=14) в остром периоде менингоэнцефалита, вызванного ВПГ, отмечались эпизоды жидкого стула (n=2), катаральные явления (n=2). У всех детей в возрасте от 0 до 3 лет (n=14) в дебюте болезни отмечены генерализованные клонико-тонические судороги. Изменение сознания было отмечено у 11 (78,5%) пациентов этого возраста (уровень сознания в остром периоде оценивался по шкале Глазго). У детей в возрасте от 7 до 15 лет (n=6) в состоянии измененного сознания находились лишь 3 пациента, судороги отмечались у 4 пациентов. У 2 детей, которые поступали в ясном сознании и не имели судорог, отмечались психические расстройства в виде дезориентации и нарушений памяти. Двигательные нарушения в виде поражения VII пары черепных нервов, парезы и параличи конечностей являлись частыми симптомами данной патологии и встречались в 80% случаев ВПГ-менингоэнцефалита у детей.

Всем пациентам была проведена люмбальная пункция в остром периоде, Me=4[3;8] сутки от дебюта заболевания, на этих сроках обнаруживались изменения в ликворе в виде лимфоцитарного цитоза. Следует отметить, что с возрастом ребенка отмечалась тенденция к повышению количества лимфоцитов в ЦСЖ. Эритроциты в ликворе при первичной пункции обнаруживали у 4/20 (20%) пациентов. Медиана показателей ЦСЖ, частота клинических симптомов представлены в таблице 3.

### Общий анализ крови

В у 60% детей в остром периоде отмечалось снижение гемоглобина до 90 г/л, а также повышение количества лейкоцитов в 80% случаев, из них в 87,5% наблюдали нейтрофильный сдвиг.

### Биохимический анализ крови

В остром периоде (до назначения ацикловира) у пациентов был исследован уровень активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ, АСТ). Повышение активности АСТ отмечено у 55%, АЛТ – у 30% пациентов. Средние значения АСТ –  $78,7 \pm 98,5$  Ед./л, среднее значения АЛТ –  $47,5 \pm 56,6$  Ед./л. Общий билирубин не повышался, его среднее значение было  $10,0 \pm 1,2$  мкмоль/л. В динамике уровень АЛТ, АСТ на фоне лечения ацикловиром не превышал первоначального уровня.

**Таблица 3.** Частота симптомов в остром периоде менингоэнцефалита, вызванном ВПГ, у детей

Симптомы	Дети до 1 года n - 10	Дети от 1 года до 3 лет n - 4	Дети от 7 лет до 15 лет n - 6
Фебрильная температура (выше 38°C)	10 (100%)	4 (100%)	6 (100%)
Рвота	6 (60%)	1 (25%)	4 (66,7%)
Судороги	10 (100%)	4 (100%)	4 (66,7%)
Сознание			
1) Ясное	3 (30%)	0	3 (50%)
2) Оглушение	3 (30%)	1 (25%)	1 (16,7%)
3) Сопор	4 (40%)	0	1 (16,7%)
4) Кома 1	0	3 (75%)	1 (16,7%)
5) Кома 2	0	0	0
Двигательные расстройства:			
а) Гемипарез	6 (60%)	3 (75%)	5 (83,3%)
б) Тетрапарез	2 (20%)	0	0
в) Парез лицевого нерва	6 (60%)	4 (100%)	5 (83,3%)
Медиана (Me) параметров ЦСЖ:			
Белок, г/л, [min;max]	0,33 [0,26;0,66]	0,26 [0,16;0,33]	0,33 [0,33;0,49]
Глюкоза, ммоль/л, [min;max]	3,1 [2,1;4,0]	3,4 [3,0;3,7]	2,5 [1,9;3,7]
Плеоцитоз, клетки, [min;max]	64 [28;114]	15 [6;41]	172 [87;339]
Нейтрофилы, %, [min;max]	55 [50;78]	47 [32;80]	13 [8;75]

### Магнитно-резонансная и компьютерная томографии

Всем больным в острый период проведены нейровизуализационные исследования. При исследовании отмечали поражение головного мозга у 19 из 20 пациентов: у 11 пациентов – двустороннее, у 8 пациентов – одностороннее (5 пациентов из которых дети старшего возраста). При компьютерной томографии были отмечены очаги пониженной плотности в зонах поражения. При магнитно-резонансной томографии в соответствующих

зонах были описаны участки повышения МР-сигнала в T2 режиме и понижения МР-сигнала в T1-режиме.

Всем пациентам проводились нейровизуализационные исследования после 30 дня от начала заболевания. На этом этапе изменения отмечены у всех пациентов, при этом только у 3 сохранилось одностороннее поражение (у детей в возрасте 7-15 лет). У остальных поражение головного мозга носило двусторонний характер. В таблице 4 приведены сводные данные по областям поражения головного мозга в остром и отдаленном периодах.

Наиболее часто поражались височные и теменные доли, однако, лобные и затылочные также имели характерные поражения в остром периоде в половине случаев. Через 30 дней от начала заболевания обширность поражения головного мозга превалировала над изменениями в остром периоде у всех пациентов.

**Таблица 4.** Частота поражения отделов головного мозга у пациентов с менингоэнцефалитом, вызванным ВПГ, в остром и отдаленном периоде заболевания

Пораженные области головного мозга у пациентов с ВПГ-менингоэнцефалитом (n - 20)	Острый период Абс. (%)	После 30 дня болезни Абс. (%)
Височные доли	16 (84,2%)	19 (95%)
Теменные доли	12 (63,2%)	17 (85%)
Лобные доли	9 (47,4%)	16 (80%)
Затылочные доли	7 (36,9%)	10 (50%)

### **Электроэнцефалография**

17 пациентам была проведена электроэнцефалография в остром и отдаленном периодах заболевания. У 76,5% пациентов отмечались грубые нарушения биоэлектрической активности: в группе детей младшего возраста (от 0 до 3 лет, n=11) этот показатель равен 100%, у детей старшего возраста (от 7 до 15 лет, n=6) только у 33%, причем отмечались и умеренные, и легкие формы поражения. Частота грубых нарушений биоэлектрической активности мозга достоверно чаще встречалась у детей в возрасте от 0-3 лет ( $p < 0,05$ , ТКФ). У половины пациентов зарегистрированы комплексы пик-волна (эпиактивность) вне зависимости от возраста, и это необходимо учитывать при назначении противосудорожной терапии.

### **Лабораторные методы исследования**

В настоящей работе анализ ЦСЖ с помощью ПЦР проведен 12 пациентам. 7 пациентам исследование было проведено в период 10-дневного срока от начала болезни: ДНК ВПГ обнаружена только в 5 образцах. После 10 дней от начала болезни ПЦР-исследование ЦСЖ было проведено 5 пациентам: ДНК ВПГ не обнаружена ни в одном

образце. Для 2 пациентов, которые имели отрицательный результат при ПЦР-исследовании ЦСЖ в 10-дневный срок от начала болезни, диагноз был подтвержден серологическим исследованием методом ИФА на обнаружение противовирусных IgM, IgG в ЦСЖ или IgM в сыворотке крови.

У всех пациентов была исследована сыворотка крови методом ИФА на присутствие антител к ВПГ, 15 пациентам проводился ИФА ЦСЖ. В группе сравнения I исследована сыворотка крови (n = 11) и ЦСЖ (n = 5).

Наличие противовирусных антител класса IgM в сыворотке крови свидетельствует о первичной ВПГ- инфекции. В сыворотке крови IgM выявлялись в 63% образцах в разные сроки заболевания в группе пациентов с ВПГ-менингоэнцефалитом (n=20). Обнаружение IgG в сыворотке крови не является диагностическим критерием для постановки диагноза «менингоэнцефалит, вызванный ВПГ», и тем не менее, антитела этого класса обнаруживались у всех пациентов (n = 20) на разных сроках заболевания, а в группе сравнения — только у 4 из 11 обследованных. IgM в ЦСЖ у пациентов с ВПГ-менингоэнцефалитом выявлялись на ранних сроках болезни в 50% случаев, а с 31-го по 44-й день — у всех обследованных. IgG в ЦСЖ на разных сроках болезни выявлялись в 80 % образцах ЦСЖ, а после 45-го дня болезни — во всех пробах.

У пациентов из группы сравнения антитела обоих классов методом ИФА к ВПГ не были выявлены (n = 5).

\* \* \*

Менингоэнцефалит может манифестировать у людей любого возраста, но примерно треть всех случаев приходится на детей старше 6 месяцев и подростков. В нашем исследовании 50 % пациентов составили дети в возрасте от 3 до 12 месяцев, 20 % – дети от 1 до 3 лет, 30 % – дети в возрасте 7 до 15 лет. За 15 лет наблюдений пациенты с ВПГ-менингоэнцефалитом в возрасте от 3 до 7 лет нам не встречались.

Наиболее эффективным, с точки зрения прогноза, считается применение ацикловира в первые 48 часов с начала манифестации заболевания. Это обосновывает необходимость совершенствования ранней диагностики и тактики лечения. При этом диагностика заболевания на ранних этапах затруднена и в условиях современного здравоохранения лабораторная и инструментальная диагностика может занять от 2 до 7 дней. В настоящее время нейровизуализация и исследование ЦСЖ с помощью ПЦР стали золотым стандартом диагностики ВПГ-менингоэнцефалитов. Тем не менее в последнее время появились данные о том, что ПЦР ЦСЖ может иметь ложноотрицательный результат в первые 3-4 дня болезни, и ее информативность существенно снижается после 10 дня болезни. В настоящем

исследовании в 10-дневный срок от начала заболевания ДНК ВПГ в ЦСЖ не была выявлена в 30% образцов, после 10-дневного срока ДНК в ЦСЖ не определялась ни в одном образце.

Наряду с ПЦР диагностикой можно проводить серологические исследования ЦСЖ и сыворотки крови. Диагностически значимыми считается обнаружение IgM в ликворе или интратекальная выработка специфических IgG. В данной работе ИФА ЦСЖ с целью выявления противовирусных антител класса IgM также в 10% случаев было отрицательным.

Нейровизуализационные методы информативны на ранних сроках заболевания. Нами установлено, что изменения в головном мозге у пациентов с менингоэнцефалитом, вызванным ВПГ, выявляются при нейровизуализации, уже в первую неделю болезни независимо от используемого метода. У детей старшего возраста изменения могут носить односторонний характер, как правило, поражается правая гемисфера, у детей младшего возраста поражение носит двухсторонний характер. По данным литературы, в первые дни болезни предпочтительно проведение МРТ в режиме DWI, так как в течение первых 72 часа может показать вазогенный отек мозга.

Противовирусное лечение должно быть начато уже при подозрении на ВПГ-этиологию процесса.

В результате проведенного исследования нами был разработан диагностический алгоритм ВПГ-менингоэнцефалита у детей (стр.23).

Согласно этому алгоритму, назначать терапию ацикловиром необходимо при наличии у ребенка фебрильной температуры в сочетании хотя бы с 2-мя из 3 критериев:

1. судорожный приступ/ острое психическое расстройство;
2. парезы/параличи (в том числе нейропатия лицевого нерва);
3. изменение сознания

Таким образом, нами представлены данные, показывающие, что в первые дни ВПГ-менингоэнцефалита, до получения результатов лабораторного обследования, основными критериями диагностики являются клиническая картина заболевания, а также данные нейровизуализационных методов. Только отрицательные результаты во всех исследованиях: ПЦР ЦСЖ, ИФА ЦСЖ и сыворотки крови, а также отсутствие при нейровизуализационном исследовании характерных изменений в головном мозге, позволяют исключить ВПГ-этиологию процесса и отменить противовирусную терапию. Предложенный диагностический алгоритм должен обеспечить своевременное назначение адекватной терапии, что существенно снизит уровень инвалидизации после ВПГ-менингоэнцефалита у детей.

### Клинико-лабораторная характеристика пациентов с поражениями нервной системы при ВВЗ-инфекции

Набор пациентов осуществлялся методом сплошной выборки среди больных отделения нейроинфекций ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1» в период 2000-2014 гг. В исследование включены 84 пациента в возрасте от 2 до 16 лет с признаками поражения нервной системы на фоне ВВЗ-инфекции. Частота клинических форм поражения нервной системы при ВВЗ инфекции у пациентов (n=84) представлена в таблице 5.

**Таблица 5.** Частота клинических форм поражения нервной системы у пациентов при ВВЗ-инфекции (n=84)

Клинические формы поражения нервной системы	Количество больных, Абс. (%)	Средний возраст, Ме [min;max], годы	Сроки появления неврологической симптоматики, от начала высыпаний, Ме [min;max], сутки
Мозжечковая атаксия	37 (44,0%)	6 [3;14]	7 [5;8]
Менингоэнцефалит	34 (40,5%)	7 [2;14]	6 [3; 12]
Менингит	7 (8,3%)	7 [3;15]	4 [1; 9]
Полирадикуло-нейропатия	4 (4,8%)	7 [2;11]	8 [3; 14]
ОДЭМ	1 (1,2%)	6	6
Ишемический инсульт	1 (1,2%)	12	9

Развитие той или иной клинической формы поражения нервной системы и тяжесть течения заболевания не зависели от возраста. Частота встречаемости симптомов при поступлении у больных с поражениями нервной системы на фоне ветряной оспы (n=82) и опоясывающего герпеса (n=2) представлена в таблице 6.

**Таблица 6.** Частота встречаемости симптомов при поступлении у больных с поражениями нервной системы на фоне ветряной оспы (n=82) и опоясывающего герпеса (n=2).

Жалобы/симптомы при поступлении	Количество больных с жалобами/симптомами (Абс.)	Частота выявления (%)
Атаксия	73	86,9%
Рвота	54	65,9%
Головная боль	51	62,2%
Диффузная мышечная гипотония	46	56,0%
Интенционный тремор	33	40,2%
Повторный подъем температуры	32	39,0%
Менингеальные знаки	29	35,4%
Нарушение речи	26	31,7%
Нистагм	16	19,5%
Генерализованные судороги	5	6,1%

**Острая мозжечковая атаксия.** Диагноз мозжечковая атаксия был поставлен пациентам, имевшим симптомы поражения мозжечка при отсутствии изменений в клиническом анализе ЦСЖ. Это форма поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции у детей явилась самой распространенной (таблица 5). Исходы заболевания в этой группе пациентов были благоприятными. Сравнение клинических симптомов при острой мозжечковой атаксии, возникшей на ВВЗ-инфекции и на фоне лихорадочного заболевания, представлена в таблице 7. В группе сравнения II пациентам проведена люмбальная пункция, как и в группе пациентов с острой мозжечковой атаксией на фоне ВВЗ-инфекции, в клиническом анализе ликвора изменений выявлено не было.

**Таблица 7.** Частота клинических симптомов у пациентов с мозжечковой атаксией при ВВЗ инфекции и на фоне лихорадочного заболевания.

Жалобы/симптомы при поступлении	Частота клинических симптомов у пациентов с мозжечковой атаксией при ВВЗ инфекции (n = 37) Количество пациентов, Абс.(%)	Частота клинических симптомов у пациентов с мозжечковой атаксией на фоне лихорадочного заболевания (n = 18) Количество пациентов, Абс.(%)
Повторный подъем температуры	13 (35,1%)	18 (100,0%)
Уровень сознания:		
а) ясное	34 (91,9%)	18 (100,0%)
б) оглушение	2 (5,4%)	0
в) сопор	0	0
г) кома 1	0	0
д) кома 2	1 (2,7%)	0
Общемозговые:		
а) головная боль	16 (43,2%)	9 (47,4%)
б) рвота	27 (73,0%)	4 (21,0%)
в) генерализованные судороги	1 (2,7%)	0
Менингеальные знаки	1 (2,7%)	7 (37,0%)
Диффузная мышечная гипотония	31 (83,8%)	2 (10,5%)
Очаговые:		
а) атаксия	36 (97,3%)	18 (100,0%)
б) тремор	15 (40,5%)	4 (21,0%)
в) нистагм	10 (27,0%)	2 (10,5%)
г) скандированная речь	16 (43,2%)	8 (44,0%)

Из таблицы видно, что по частоте очаговых симптомов поражения нервной системы группа пациентов с мозжечковой атаксией на фоне ВВЗ-инфекции и группа пациентов с мозжечковой атаксией на фоне лихорадочного заболевания в целом не отличаются.

**Менингоэнцефалит.** Диагноз менингоэнцефалит был установлен пациентам, у которых отмечалась очаговая неврологическая симптоматика в виде поражения мозжечка и экстрапирамидного пути, и были выявлены воспалительные изменения в ЦСЖ. Группа пациентов с менингоэнцефалитом на фоне ВВЗ-инфекции оказалась также многочисленна (таблица 5) и прогноз в данной группе пациентов также был благоприятным.

**Таблица 8.** Частота клинических симптомов у пациентов с менингоэнцефалитом при ВВЗ инфекции (n = 34)

Жалобы/симптомы при поступлении	Количество пациентов, Абс.(%)
Повторный подъем температуры	17 (50,0 %)
Уровень сознания:	
а) ясное	28(82,3%)
б) оглушение	3 (8,8 %)
в) сопор	2 (5,9 %)
г) кома 1	0
д) кома 2	1 (2,9 %)
Общемозговые:	
а) головная боль	26(76,5%)
б) рвота	22(64,7%)
в) генерализованные судороги	4 (11,7 %)
Менингеальные знаки	19 (55,9 %)
Диффузная мышечная гипотония	15 (44,1 %)
Очаговые:	
а) атаксия	31 (91,2 %)
б) тремор	16 (47,0 %)
в) нистагм	5 (14,7 %)
г) скандированная речь	9 (26,5 %)
Медиана (Me) параметров ЦСЖ:	
Белок, г/л, [min;max]	0,26 [0,26;0,33]
Глюкоза, ммоль/л, [min;max]	2,6 [1,0;4,3]
Плеоцитоз, клетки, [min;max]	86 [30; 233]
Нейтрофилы,%, [min;max]	32 [0;84]

**Менингит.** Диагноз менингит был выставлен по результатам клинического исследования ликвора 7 пациентам, не имевшим очаговой симптоматики при наличии менингеального синдрома. Все больные поступали в ясном сознании.

Следует отметить, что у 5 пациентов жалобы возникли на фоне ветряной оспы, а у 2-х на фоне текущего опоясывающего герпеса. В последних двух наблюдениях больные госпитализировались в связи с повышением температуры, интенсивной головной болью, рвотой. Сыпь, располагавшаяся в одном случае в сегменте D7, во втором случае – в сегментах S2-S3, обнаружена во время врачебного осмотра наряду с положительными менингеальными знаками. В данной ситуации нельзя сказать, что появляется раньше: менингит или сыпь.

Всем больным проведена диагностическая люмбальная пункция. Медиана показателей ликворограммы представлены в таблице 9.

**Таблица 9.** Медиана показателей ликворограммы в острый период у детей с менингитом, ассоциированным с ВВЗ

Показатели	Белок г/л	Глюкоза ммоль/л	Плеоцитоз клетки	Нейтрофилы %	Лимфоциты %
Медиана [min;max]	0,33 [0,26; 0,33]	2,0 [1,4;3,1]	612 [153; 1084]	35 [7;75]	65 [25;93]

По составу ЦСЖ пациенты с менингитом после ветряной оспы и на фоне опоясывающего герпеса не отличались. При данной форме поражения ЦНС отмечался невысокий плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов при нормальном содержании глюкозы и белка. Достоверной разницы показателей ЦСЖ при менингитах и менингоэнцефалитах ВВЗ-этиологии не выявлено (ТКФ).

**Полирадикулонейропатия.** Мы наблюдали 4-х пациентов с полирадикулонейропатией, у которых после ветряной оспы отмечалось появление интенсивной боли в ногах, мышечной слабости, головной боли, рвоты. По данным ЭНМГ у всех пациентов было установлено наличие аксонально-демиелинизирующего процесса (n.medianus, n.tibialis).

В таблице 10 представлена частота клинических симптомов при полинейропатии на фоне ВВЗ-инфекции и полинейропатии неясной этиологии (группа сравнения III).

Можно сказать, что общемозговые симптомы, такие как головная боль, рвота не встречались в группе сравнения III. Атаксия отмечена лишь у 1 пациента, тремора не было ни у кого. В группе сравнения поражение черепных нервов возникало на фоне грубого снижения силы в конечностях и туловище (2 и менее балла). В группе пациентов, у которых возникла полирадикулонейропатия на фоне ветряной оспы, при поступлении в стационар и дальнейшем наблюдении мышечная сила в конечностях была не ниже 3 баллов, однако у всех наблюдаемых детей в процесс были вовлечены 1 и более краниальных нервов. Атаксия и тремор также встречались у всех детей с полирадикулонейропатией на фоне ВВЗ-инфекции.

**Таблица 10.** Частота клинических симптомов при полинейропатии на фоне ВВЗ-инфекции и полинейропатии неясной этиологии

Клинические симптомы	Пациенты с полирадикулонейропатией при ВВЗ-инфекции (N = 4)	Пациенты с полирадикулонейропатией неясной этиологией (N = 7)
Общемозговые:		
а) головная боль	3 (75,0%)	0
б) рвота	2 (50,0%)	0
Очаговые:		
а) атаксия	4 (100,0%)	1 (14,3%)
б) тремор	4 (100,0%)	0
Симптомы натяжения	4 (100,0%)	7 (100,0%)
Болевой радикулярный синдром	4 (100,0%)	7 (100,0%)
Нейропатия лицевого нерва	4 (100,0%)	2 (28,6%)
Парез мягкого неба	3 (75,0%)	5 (71,4%)
Снижение мышечной силы до 3 баллов		
а) верхние конечности	4 (100,0%)*	1 (14,3,0%)*
б) нижние конечности	4 (100,0%)*	1 (14,3%)*
в) шеи	2 (50,0%)*	1(14,3%)*
Снижение мышечной силы ниже 3 баллов		
а) верхние конечности		6 (85,7%)
б) нижние конечности		6 (85,7%)
в) шеи		6 (85,7%)

\*  $p < 0,05$ , ТКФ

### *Лечение.*

Первая группа пациентов (n=48), в которую вошли пациенты с мозжечковой атаксией, менингоэнцефалитом, полирадикулонейропатией, менингитом, получала симптоматическое лечение. Вторая группа (n=29), в которую также вошли пациенты с мозжечковой атаксией, менингоэнцефалитом, полирадикулонейропатией, менингитом, наряду с симптоматическим лечением получала ацикловир. Ацикловир назначался при пероральном приеме 200-400 мг, 5 раз в сутки или в дозе 30 мг/кг/сутки при внутривенном введении (Таблица 11).

Эффективность терапии оценивалась по длительности неврологической симптоматики (сутки) с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Нами установлены статистически достоверные отличия ( $p < 0,01$ ) между длительностью неврологических симптомов в группе пациентов, получавших ацикловир и в группе пациентов, которые ацикловир не получали. Из этого следует, что даже позднее

назначение ацикловира при поражениях нервной системы при ВВЗ-инфекции эффективно и влияет на длительность неврологических симптомов.

**Таблица 11.** Продолжительность неврологической симптоматики у пациентов с различными формами поражения нервной системы при ВВЗ инфекции на фоне базисной терапии с применением ацикловира (группа I) и без ацикловира (группа II)

	Группа I (n=29)	Группа II (n=48)
Возраст, Ме [Min; Max], годы	6 [3; 14]	6 [2; 15]
Пол муж./жен.	22/26	19/10
Продолжительность неврологической симптомов у пациентов,сутки, Ме [Min; Max]	13 [10; 20]*	20 [13; 23]*

\* $p < 0,01$ , U-критерий Манна – Уитни

\*\*\*

Известно, что неврологические осложнения ВВЗ-инфекции у детей могут иметь различную клиническую картину. Информация о частоте встречаемости различных форм поражения нервной системы ВВЗ важна для выбора тактики ведения больного и при проведении эпидемиологических исследований для оценки эффективности профилактических мероприятий, в том числе вакцинации.

Впервые было установлено, что спектр форм поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции в РФ включает в себя: острую мозжечковую атаксию, менингоэнцефалит, менингит, полирадикулонейропатию, острый диссеминированный энцефаломиелит, ишемический инсульт в соотношении 37:34:7:4:1:1, соответственно.

В официальной инструкции к препарату ацикловир отсутствуют данные о применении у детей с поражениями нервной системы, обусловленной ВВЗ. Считается, что ацикловир эффективен только в отношении альфагерпесвирусов в стадии репликации. В федеральных клинических рекомендациях использование ацикловира рекомендовано при тяжелых формах ветряной оспы у детей в первые 72 часа. В ходе данного исследования показано, что применение ацикловира в стандартных дозировках сокращало длительность неврологических симптомов у детей с поражениями нервной системы при ВВЗ инфекции.

Дальнейшее изучение поражений нервной системы при ВВЗ-инфекции представляется крайне важным. Диагностически необходимым является проведения МРТ головного мозга всем пациентам с симптомами поражения нервной системы при ВВЗ инфекции. Необходимы масштабные эпидемиологические исследования для выявления редких форм поражения нервной системы, связанных с ВВЗ.

## Выводы

1. Для ВПГ-менингоэнцефалита у детей характерны фебрильная температура (100%), клонико-тонические судороги (90%), парезы/параличи (80%), нейропатия лицевого нерва (75%), изменение сознания (70%). В возрасте 7 лет и старше ВПГ-менингоэнцефалит может проявляться острым психическим расстройством и повышением температуры.

2. При ВПГ-менингоэнцефалите необходима комплексная диагностика. Только отрицательные результаты во всех исследованиях (ПЦР ЦСЖ, ИФА ЦСЖ и сыворотки крови), а также отсутствие при нейровизуализационном исследовании характерных изменений в головном мозге позволяют исключить ВПГ-этиологию процесса.

3. По данным нейровизуализации, через 30 дней от начала ВПГ-менингоэнцефалита характерно обширное поражение головного мозга даже при своевременном (в первые сутки) назначении ацикловира. При ВПГ-менингоэнцефалите височные доли поражаются в 95% случаев, теменные доли — в 85%, лобные доли — в 80%, затылочные доли — в 50%.

4. При ВВЗ-инфекции возможны следующие формы поражения нервной системы: острая мозжечковая атаксия (44%), менингоэнцефалит (40,5%), менингит (8,3%), полирадикулонейропатия (4,8%), ОДЭМ (1,2%), ишемический инсульт (1,2%). Не найдено корреляции между возрастом и клинической формой поражения нервной системы. Развитие неврологической симптоматики возможно у детей в первые сутки от начала ветряной оспы.

5. Применение ацикловира в стандартных дозировках достоверно сокращает длительность неврологических симптомов у детей с поражениями нервной системы, обусловленными ВВЗ.

### Практические рекомендации

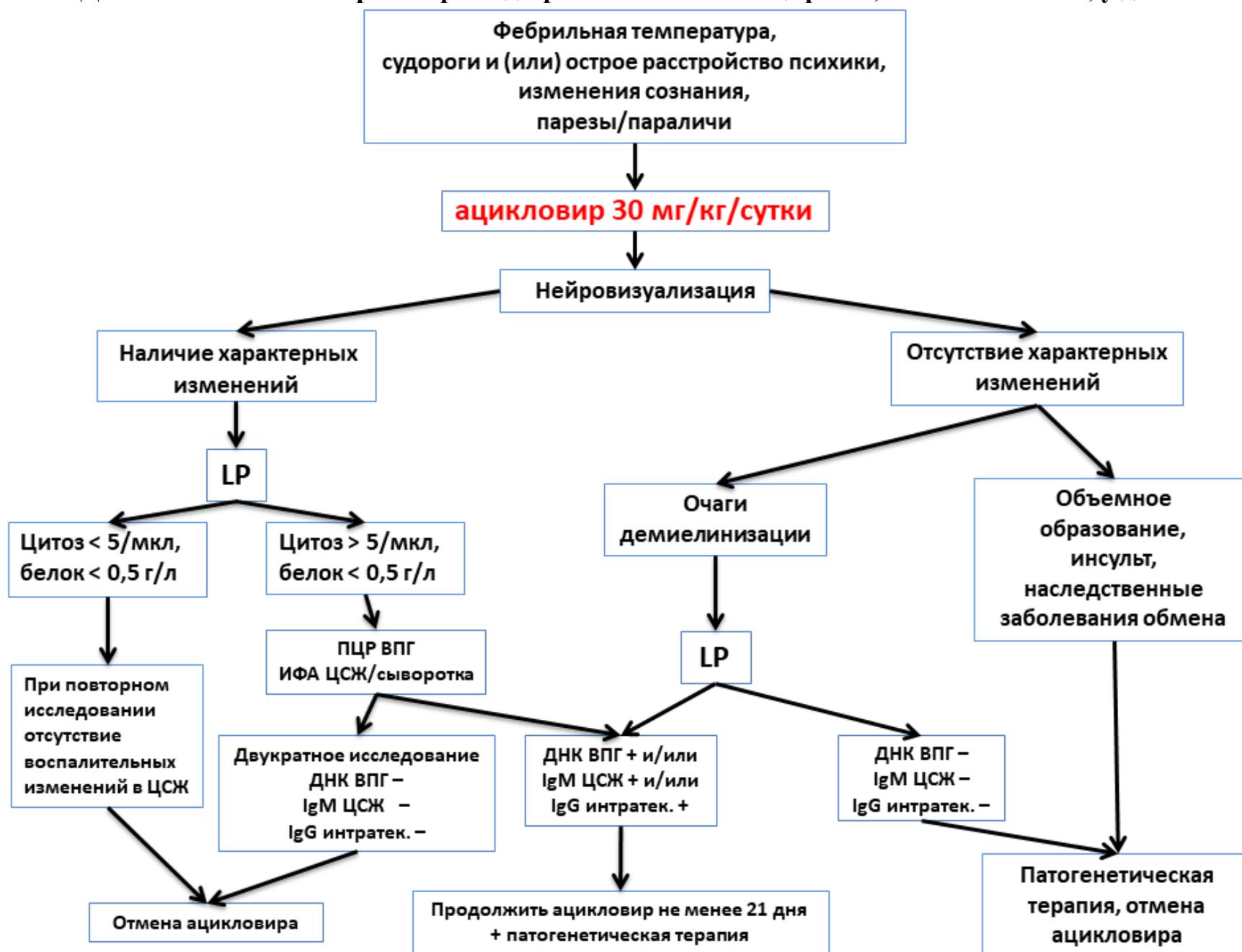
1. Ацикловир следует назначать незамедлительно при подозрении на менингоэнцефалит, вызванный ВПГ, в дозе 30 мг/кг/сутки внутривенно. Клиническими симптомами острого периода являются: фебрильная температура, парезы/параличи, судороги. Для детей старшего возраста симптомами, указывающими на ВПГ-энцефалит, могут быть острое психическое расстройство и лихорадка.

2. Необходимо применение комплексного подхода в диагностике ВПГ-менингоэнцефалита у детей, который включает оценку клинических симптомов, исследование сыворотки крови и ЦСЖ с помощью ПЦР, ИФА, а также МРТ.

3. Формы поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции включают: острую мозжечковую атаксию, менингоэнцефалит, менингит, полирадикулонейропатию, ОДЭМ, ишемический инсульт.

4. Применение ацикловира при ВВЗ-инфекции в стандартных дозировках целесообразно у детей с поражениями нервной системы на фоне ВВЗ-инфекции.

## Диагностический алгоритм при подозрении на менигоэнцефалит, вызванный ВПГ, у детей



**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Деконенко Е.П., Рудометов Ю.П., Русанова С.А., Соколова М.В., **Белялетдинова И.Х.** Менингоэнцефалит, ассоциированный с цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса и вирусом варицелла-зостер. // **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова**. 2011. – №7. С. 66-77.
2. Деконенко Е.П., **Белялетдинова И.Х.**, Шакарян А.К., Митрофанова И.В., Леонтьева И.Я., Прыткова М.И., Соколова М.В., Шахгильдян С.В., Туркот Н.В.. Атипичное течение герпетического энцефалита у подростка // **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова**. 2012. – №2. С. 67-69.
3. **Белялетдинова И.Х.**, Малинникова Е.Ю., Митрофанова И.В., Прыткова М.И. Поражения нервной системы, вызванные вирусом Варицелла-зостер, у детей. / // **Детские инфекции**. 2016. – №3.С. 10-14.
4. **Белялетдинова И.Х.**, Голосная Г.С., Митрофанова И.В., Прыткова М.И.. Клинико-лабораторная характеристика энцефалитов, вызванных вирусом простого герпеса у детей. // **Лечение и профилактика**. 2016. – № 4. С. 64-68.