

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических
препаратов им. М. П. Чумакова РАН»

На правах рукописи

Белялетдинова Ильмира Халитовна

Клинические особенности поражений нервной системы
при альфагерпесвирусной инфекции у детей

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Голосная Галина Станиславовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук
Малинникова Елена Юрьевна

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОРАЖЕНИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ АЛЬФАГЕРПЕСВИРУСАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
1.1. Поражения нервной системы, вызванные ВПГ 1 типа.....	9
1.2. Поражения нервной системы, вызванные ВПГ 2 типа.....	12
1.3. Поражения нервной системы вызванные ВВЗ.....	13
1.4. Диагностика герпетической инфекции	16
1.5. Диагностика поражений нервной системы, вызванных альфагерпесвирусами.....	17
1.6. Терапия альфагерпесвирусных поражений ЦНС.....	25
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	28
2.1.1. Пациенты с поражениями нервной системы при ВПГ-инфекции.....	29
2.1.2. Пациенты с поражениями нервной системы при ВВЗ-инфекции.....	30
2.2. Методы исследования.....	30
2.2.1. Клиническое обследование больных.....	30
2.2.1.1. Клинический анализ крови.....	31
2.2.1.2. Биохимический анализ крови.....	31
2.2.1.3. Клинический анализ ЦСЖ.....	31
2.2.2. Молекулярно-биологические методы.....	31
2.2.2.1. Полимеразная цепная реакция.....	31
2.2.2.2. Иммуноферментный анализ.....	32
2.2.3. Электрофизиологические и нейровизуализационные методы.....	32
2.2.3.1. Электроэнцефалографическое обследование.....	32
2.2.3.2. Электронейромиографическое обследование.....	32
2.2.3.3. Компьютерная томография головного мозга.....	33
2.2.3.4. Магнитно-резонансная томография головного мозга.....	33

2.3. Группы сравнения.....	34
2.4. Статистический анализ данных.....	35
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВПГ ИНФЕКЦИИ.....	36
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВВЗ ИНФЕКЦИИ.....	55
ОБСУЖДЕНИЕ.....	80
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Менингоэнцефалит, вызванный вирусом простого герпеса (ВПГ), является одной из самых распространенных причин летальности от менингоэнцефалита во всем мире [1]. 20 % всех случаев менингоэнцефалита вызваны ВПГ, заболеваемость составляет 2,3 случая на миллион населения в год, на ВПГ типа 1 приходится около 95 % всех случаев в США [1].

Среди пациентов, перенесших менингоэнцефалит, вызванный ВПГ, отмечается высокий уровень инвалидизации [2], а летальность при отсутствии этиотропной терапии может достигать 70 % [3]. Тяжесть течения ВПГ-менингоэнцефалита у детей связана с быстрым развитием жизнеугрожающих состояний, которые обуславливают летальный исход. Наиболее эффективным считается применение ацикловира в первые 48 часов с начала манифестации заболевания. Это обосновывает необходимость совершенствования ранней диагностики и тактики лечения. 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 [4; 5; 6].

Ветряная оспа является доброкачественно протекающим детским заболеванием [7], этиологическим агентом которого является альфагерпесвирус Варицелла – Зостер. После перенесенного заболевания развивается латентная инфекция в ганглиях черепно-мозговых 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).

Вирус Варицелла – Зостер (ВВЗ) — второй по распространенности этиологический фактор менингоэнцефалита после ВПГ и второй по

распространенности этиологический фактор вирусного менингита после энтеровирусов в США [1].

Неврологические осложнения ВВЗ-инфекции могут иметь различную клиническую картину. В литературе описаны случаи энцефалита, менингита, полинейропатии, ОДЭМ и ишемического инсульта у детей [8,9,10,11,12]. Частота неврологических осложнений при ветряной оспе составляет 2,5 % среди иммунокомпетентных детей в Европе [13]. В странах, где существуют национальные программы иммунизации против ветряной оспы, снизилась заболеваемость и, как следствие, сократилось количество неврологических осложнений [14].

Вакцинация против ветряной оспы не входит в национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации. По данным Роспотребнадзора, в 2016 г. у детей в возрасте до 17 лет было зарегистрировано более 750 тысяч случаев ветряной оспы, что делает ее одной из самых распространенных детских инфекций с аэрозольным механизмом передачи.

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

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

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 клиничко-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 исследования

1. Установлены на большой когорте иммунокомпетентных детей 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 %.

Теоретическая и практическая значимость

1. Разработан диагностический алгоритм для ВПГ-менингоэнцефалита у детей, который является основанием для начала применения этиотропной терапии до получения результатов лабораторного и инструментального обследования. Клиническими симптомами острого периода являются фебрильная температура, парезы/параличи, судороги. Для детей старшего возраста симптомами, указывающими на ВПГ-менингоэнцефалит, могут быть острое психическое расстройство и лихорадка.
2. Установлена важность клинических симптомов для 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.

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.

Положения, выносимые на защиту

1. Критериями, позволяющими заподозрить ВПГ-менингоэнцефалит и назначить 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 (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.

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 ФБГНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН», Москва.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы были 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. Мультидисциплинарный подход. От простого к сложному» (2017 г., г. Москва).

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

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.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ в отечественной литературе, 4 из них — в рецензируемых изданиях, включенных ВАК РФ в список изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах машинописи и иллюстрирована 29 таблицами, 9 рисунками и 5 описаниями клинических случаев. Состоит из введения, обзора современной медицинской литературы, описания клинического материала и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 174 работ, из которых 51 источников являются отечественными, а 123 — зарубежными.

Глава 1. Современные представления о поражении нервной системы альфагерпесвирусами (обзор литературы)

1.1. Поражения нервной системы, вызванные ВПГ 1 типа

Частота поражения ЦНС различными вирусами представлена в таблице 1.

Таблица 1. Частота поражения ЦНС различными вирусами [1]

Вирусный патоген	Доля от общего количества случаев вирусных энцефалитов
Вирус простого герпеса	11–22 %
Вирус Варицелла – Зостер	4–14 %
Энтеровирусы	1–4 %
Арбовирусы (вирусы японского энцефалита, Западного Нила, клещевого энцефалита, Зика)	Частота варьируется от географического положения и сезона
Другие вирусы герпеса (ЭБВ, ЦМВ, вирус герпеса человека 6 типа)	Редко*, чаще у иммунокомпрометированных больных
Вирус Джона Каннингема (возбудитель прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии)	Только у иммунокомпрометированных больных
Респираторные вирусы (грипп, аденовирус)	Редко*, в период вспышек
Вирусы кори, краснухи	Редко*

* не более 5 % от случаев соответствующей инфекции.

Известно, что вирусы вызывают поражение нервной системы, используя различные механизмы: прямую инфекцию и репликацию в ЦНС (приводящие к энцефалиту, менингиту, менингоэнцефалиту) или иммунные процессы, которые ведут к демиелинизации [1].

Заболевания, вызываемые вирусами семейства *Herpesviridae*, являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, которые приводят к

развитию широкого спектра клинических проявлений. По данным ВОЗ, смертность, обусловленная вирусами герпеса, занимает второе место после гриппа. Это определяет не только медицинскую, но и огромную социальную значимость проблемы [7].

Источником ГИ являются лица, инфицированные ГВ, даже при отсутствии клинических проявлений. При манифестной форме вирус обнаруживается в крови и моче (в период виремии), в различных биологических жидкостях (содержимом везикул, отделяемом эрозий и язв, носоглоточной слизи, конъюнктивальном секрете, слезной жидкости, менструальной крови, околоплодных водах, вагинальном и цервикальном секретах, сперме). При латентной форме инфекции вирусы герпеса также могут присутствовать в биологических материалах, но в меньшем количестве [17].

Основными путями передачи ГВ являются: трансплацентарный, половой, контактный и воздушно-капельный. Вирус проникает в организм человека через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки.

Первичная репликация ВПГ происходит в эпителиальных клетках кожи, слизистой ротоглотки и половых органов. В этой стадии болезни на коже и слизистых оболочках могут появиться характерные везикулы [17].

Механизм, по которому ВПГ проникает в ЦНС и вызывает менингоэнцефалит, при первичной инфекции и реактивации до сих пор не установлен. Склонность к развитию поражения на орбитальной поверхности лобной доли и медиальной поверхности височной доли заставляет думать о распространении вируса через обонятельную слизистую оболочку и далее через решетчатую пластинку решетчатой кости в переднюю черепную ямку. В экспериментальных исследованиях на животных ВПГ продемонстрировал способность инфицировать ЦНС через обонятельный тракт [18].

Что касается типов ВПГ, то известно, что 90 % случаев менингоэнцефалита у иммунокомпетентных пациентов вызвано ВПГ-1, в то время как ВПГ-2 имеет тенденцию вызывать менингит или менингоэнцефалит у людей с ослабленным иммунитетом и новорожденных [19].

Симптомы менингоэнцефалита включают лихорадку, головную боль, повышенную возбудимость или спутанное сознание, двигательный неврологический дефицит (парезы/параличи), афазию и судороги. Данный симптомокомплекс отражает стадию репликации вируса с сопутствующим воспалением медиальной части височной доли и орбитальной поверхности лобной доли большого полушария [20]. Прогрессирующий отек височной доли может привести к вклинению крючка височной доли, что вызывает тахикардию, гипервентиляцию, патологический тонус сгибателей и позже разгибателей, а также мидриаз (в большинстве случаев — на стороне вклинения). До внедрения в практику терапии ацикловиром большинство пациентов с менингоэнцефалитом, вызванным ВПГ-1, умирали. У выживших в исходе формируются стойкие неврологические расстройства, связанные с формированием неврологического дефекта в виде симптоматической эпилепсии, психических и двигательных нарушений [21; 22].

Особенности течения менингоэнцефалита, вызванного ВПГ, у детей

Менингоэнцефалит может манифестировать у людей любого возраста, но примерно треть всех случаев приходится на детей старше 6 месяцев и подростков [23]. Наиболее частыми проявлениями менингоэнцефалита являются нарушения когнитивных функций, различные степени угнетения сознания и симптомы локального неврологического дефицита, плеоцитоз и повышенное содержание белка в ЦСЖ, характерные признаки на КТ, МРТ и ЭЭГ [24].

Как правило, у детей менингоэнцефалит, вызванный ВПГ, протекает особенно бурно, с выраженными инфекционными и неврологическими проявлениями [23].

Исследователи отмечают, что патологические изменения в ЦСЖ у детей могут формироваться длительно, поэтому не стоит рассматривать оценку данных показателей в остром периоде как прогностически значимые [25].

1.2. Поражения нервной системы, вызванные ВПГ-2

ВПГ-2-энцефалит наиболее часто встречается у новорожденных и намного реже у взрослых пациентов с компрометированной иммунной системой. Около 5 % случаев менингоэнцефалитов, вызванных ВПГ, у иммунокомпетентных лиц также относят к ВПГ-2 [26]. У детей и иммунокомпрометированных взрослых ВПГ-2-менингоэнцефалит носит диффузный характер, в отличие от фокальных поражений при ВПГ-1 [27]. Тем не менее, судороги, нарушения сознания и очаговые неврологические симптомы характеризуют и инфекцию ВПГ-2. Проявления менингоэнцефалита, вызванного ВПГ-2, у иммунокомпетентных взрослых пациентов аналогичны подобным у ВПГ-1, но считается, что ВПГ-2-менингоэнцефалит протекает в менее агрессивной форме [28].

Патогенез и латентная инфекция

ВПГ-2 был выделен из крестцовых ганглиев человека, однако состояние ДНК ВПГ-2 в клетках-носителях и экспрессия генов вируса во время латентной инфекции изучены не так хорошо, как характеристики ВПГ-1 при латентной инфекции в тройничном узле. Латентная инфекция в поясничных и крестцовых ганглиях может быть смоделирована на мышах и морских свинках с помощью интравагинальной инфекции. У мышей реактивация происходит при рассечении седалищного нерва, у морских свинок — при ультрафиолетовом облучении [29].

Возвратный асептический менингит (доброкачественный возвратный лимфоцитарный менингит, менингит Молларе) — наиболее частое проявление поражения нервной системы при ВПГ-2 инфекции.

Симптомы менингита часто возникают во время первичной генитальной инфекции: у 36 % женщин и у 11 % мужчин [30]. Примерно у 20 % пациентов менингит, вызванный ВПГ-2, после первичного инфицирования в дальнейшем переходит в возвратную форму [31; 32]. Симптомы обычно исчезают после нескольких рецидивов заболевания, что занимает несколько лет. У некоторых пациентов наблюдаются временные неврологические нарушения, в виде припадков, нейропатий черепных нервов, патологических рефлексов. Данное заболевание является характерным больше для женщин, чем для мужчин, и

характеризуется рецидивирующими эпизодами лихорадки, менингизма и сильных головных болей (длительностью 2–5 дней), отделенными друг от друга бессимптомными периодами [33].

Большинство случаев менингита Молларе вызывается ВПГ-2 [34]. Частоту возвратного асептического герпетического менингита определить трудно. В исследованиях, в которых принадлежность менингита к герпетической этиологии основывалась на клинических и (или) серологических данных, частота его оценивалась в 1–3 %, что, скорее всего, ниже истинного значения [35; 36].

Пациенты с возвратным асептическим герпетическим менингитом обычно имели в анамнезе генитальный герпес [37; 38]. Однако, судя по последним подсчетам, 60% пациентов с ПЦР-подтвержденным возвратным асептическим менингитом в прошлом не имели генитальной инфекции [38; 39].

1.3. Поражения нервной системы, вызванные ВВЗ

Вирус Варицелла – Зостер (VZV, ВВЗ) вызывает ветряную оспу, после которой развивается латентная инфекция в ганглиях черепных нервов, дорсальных корешках и узлах автономной нервной системы вдоль всего спинного мозга [40]. Нейроны — единственное место, где ВВЗ, как и ВПГ, существует в виде латентной инфекции [41].

У людей, перенесших ветряную оспу, рецидив инфекции, вызванной вирусом ветряной оспы, протекает в форме опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*). Спустя несколько десятилетий у носителя снижается специфический иммунитет к ВВЗ, что приводит к реактивации вируса, вызывая данную патологию. Опоясывающий герпес характеризуется болью и сыпью в 1–3 дерматомах. Заболеваемость опоясывающим герпесом в США составляет 3,2 на 1000 человек (статистических данных по заболеваемости в России нет) [42].

Частота и тяжесть опоясывающего герпеса у лиц с иммунодефицитом различны: от снижения специфического иммунитета против ВВЗ с возрастом до серьезных иммунодефицитов онкологических больных, ВИЧ-инфицированных или у реципиентов после трансплантации органов [43; 44].

Реактивация ВВЗ в коленчатом узле (VII черепной нерв) может стать причиной синдрома Рамсея – Ханта (*Herpes zoster oticus*), сопровождаемого периферической слабостью мышц лица, односторонней потерей слуха и высыпаниями в наружном слуховом проходе [45].

Распространение опоясывающего герпеса по дерматомам, совпадающее с максимальными титрами ВВЗ в везикулах, является следствием реактивации вируса и распространением вирионов из нервных узлов с помощью ретроградного аксонального транспорта. Вместе с тем наличие ВВЗ в различных органах при распространенном поражении говорит и о гематогенной диссеминации. ВВЗ-ассоциированная виремия регистрируется при ветряной оспе, опоясывающем герпесе, постгерпетической невралгии и опоясывающем лишае без герпеса (*Zoster sine herpette*) даже у здоровых людей.

Вирус Варицелла – Зостер может стать причиной воспаления стенок мозговых артерий, что приводит к их утолщению и вызывает дисфункцию эндотелия и изменение метаболизма сосудистой стенки. Это приводит к развитию типичного васкулита, что в свою очередь обуславливает развитие ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА).

Ангиография сосудов головного мозга позволяет выявить стеноз артерий, чаще передней или средней мозговой артерий. При проведении нейровизуализации наиболее часто ишемические повреждения выявляются в области базальных ганглиев, области внутренней капсулы и таламуса.

Первые описания случаев гемипареза у детей после ветряной оспы принадлежат Eda I. и соавторам в 1983 г. [46].

Постветряночная ангиопатия (ПВА) является причиной 1/3 всех инсультов у детей [47]. В 2001 г. были опубликованы данные о том, что постветряночная ангиопатия встречается в 1 случае на 15 000 заболевших ветряной оспой [48].

По многочисленным данным, ПВА может развиваться в течение 6 месяцев после ВВЗ-инфекции [49; 50].

Важно отметить, что 37 % случаев ПВА не имеют характерной для ветряной оспы или опоясывающего герпеса сыпи [49].

У детей после ветряной оспы описаны случаи энцефалитов, менингитов, менингоэнцефалитов, полинейропатии, ОДЭМ и ишемических инсультов [10,11,12,13].

На момент начала настоящего исследования отсутствовали обобщающие труды на заданную тему.

Ряд авторов указывает, что наиболее часто после ветряной оспы у детей развивается энцефалит или церебеллит [51,52]. В последних публикациях данный симптомокомплекс обозначают как острую мозжечковую атаксию, ввиду отсутствия очагов поражения на МРТ и воспалительных изменений в ЦСЖ, [53,54].

Демиелинизирующие заболевания и вирусы герпеса

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) — аутоиммунное заболевание ЦНС. Оно является полиэтиологичным и ведет к поражению белого вещества головного и спинного мозга [55].

Важно отметить, что эпидемиологические данные и результаты определения различных классов антител в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости свидетельствуют о связи демиелинизации с вирусами герпеса, в частности с вирусами простого герпеса, Эпштейна – Барр и ВВЗ [56]. В настоящее время отсутствует однозначное мнение о роли вирусов семейства *Herpesviridae* в развитии демиелинизации.

Хотя наиболее распространенной формой поражения ЦНС ВПГ-1 является острый менингоэнцефалит, в литературе встречаются и описания менингита, ОДЭМ и стволового энцефалита. На примере трех больных японскими учеными была подтверждена герпетическая этиология ОДЭМ [57]. Такие случаи редки, но спорадически регистрировались разными исследователями, например, Koenig с соавт. и Abrasomson с соавт. [58; 59]. В большинстве своем случаи, приведенные этими учеными, регистрировали ОДЭМ как отдаленный постинфекционный исход. Но в работе Кајі описан остро развившийся герпесиндуцированный ОДЭМ, дифференциальный диагноз которого проводился с энцефалитами другой герпесвирусной этиологии (ВЭБ и ЦМВ) [57].

1.4. Диагностика герпетической инфекции

Достоверным подтверждением ГИ служит идентификация вируса в клиническом материале. Так, описаны случаи прижизненного выделения ВПГ из мозга при пункции и трепанации черепа на 12-й день заболевания энцефалитом, а на 39-й день (сразу же после летального исхода) в мозговой ткани вирус обнаружен не был. Возможно, что в данном случае развитие очагов некроза в определенной степени способствует гибели ВПГ [60].

В лабораторной диагностике ГИ используются вирусологические, серологические, молекулярно-генетические методы и электронная микроскопия.

Вирусологический метод основан на заражении исследуемым материалом (слезная жидкость, соскоб конъюнктивы, ликвор, кровь, моча, слюна, бронхиальный аспират, секционный материал и др.) монослойных культур фибробластов эмбриона человека, сосунков белых мышей, куриных эмбрионов и кроликов с последующим определением цитопатогенного действия вируса на клетки и дальнейшей идентификации вируса с помощью молекулярно-биологических методов. Вирусологическое исследование является практически неэффективным после 5-х суток заболевания. Также следует учитывать, что выделение вируса из мочи или слюны не является признаком острой инфекции, так как в этих биологических средах вирус можно обнаружить в течение нескольких месяцев или лет после выздоровления.

Серологические методы: реакция нейтрализации, реакция торможения гемагглютинации, реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), реакция связывания комплемента (РСК), иммуноферментный анализ (ИФА). Серологические методы направлены на выявление специфических антител классов М и G, что также позволяет оценить длительность и стадию заболевания [61].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является высокочувствительным и высокоспецифичным тестом. С помощью ПЦР определяют наличие ДНК вирусов герпеса в биологическом материале (кровь, слезная жидкость, соскоб

конъюнктивы, ликвор и др.), причем не только в фазе активной инфекции, но также и в латентной стадии [62; 63; 64].

Выявление большого количества копий ДНК вируса в ПЦР в сочетании с низкими титрами специфических антител может свидетельствовать о недостаточности противогерпетического иммунного ответа и являться показанием к назначению иммунотерапии [65].

Метод **микроскопии** не является специфическим, а чувствительность его невелика (50 %), так как идентификация возбудителя при данном методе затруднена [66].

1.5. Диагностика поражений нервной системы, вызванных альфагерпесвирусами

Клинические проявления

Менингоэнцефалит, вызванный ВПГ, связан с высоким риском смертности и инвалидизации, что диктует необходимость обозначить критерии для его ранней диагностики и лечения.

Клинические признаки ВПГ-менингоэнцефалита сходны с проявлениями энцефалитов иной этиологии и ОДЭМ и включают высокую температуру, нарушение сознания, судороги, расстройства психики.

Данные лабораторных исследований

Исследование ЦСЖ (клеточный, плазменный состав, ПЦР и специфические интратекальные антитела).

Исследование ЦСЖ при ВПГ-поражениях ЦНС может выявить повышенный уровень лейкоцитов и белка: у 85 % пациентов с менингоэнцефалитом, вызванном ВПГ, отмечается невысокий плеоцитоз (от 10 до 500 клеток/мм³), однако у 8 % пациентов количество лейкоцитов в ликворе не повышено [67; 68; 69].

Повышенное содержание белка (более 0,7 г/л) наблюдается у 80 % пациентов с ВПГ-менингоэнцефалитом [70]. У некоторых пациентов с ВПГ-менингоэнцефалитом наблюдаются эритроциты в ЦСЖ (10–500 единиц/мм³). В

редких случаях ЦСЖ содержит вирионы ВПГ: вирус может быть выделен на клеточных культурах [71].

Широкое внедрение ПЦР, его использование для амплификации РНК и ДНК вирусов значительно расширило диагностируемый спектр инфекций ЦНС, в том числе вызываемых вирусами герпеса.

В большинстве случаев ВПГ-менингоэнцефалита ДНК вируса присутствует в ЦСЖ и может быть выявлена в остром периоде заболевания при помощи ПЦР-диагностики [72,73,74]. В ряде крупных работ сравнивалась эффективность ПЦР-диагностики ЦСЖ по сравнению с биопсией головного мозга. Так, в работе Lakeman и соавт. ПЦР ЦСЖ была положительной у 53 из 54 пациентов (98 %) с подтвержденным биопсией диагнозом «ВПГ-менингоэнцефалит» и отрицательной в 94 % случаев (диагноз отклонен на основании отрицательных данных биопсии). На основе этих данных чувствительность ПЦР составляет 98 %, а специфичность — 94 %; положительная прогностическая значимость — 95 %, отрицательная прогностическая значимость — 98 % [73].

ДНК ВПГ определяется при помощи ПЦР в ЦСЖ в течение недели после возникновения первых симптомов у большинства пациентов с ВПГ-ассоциированной инфекцией ЦНС [75]. Эти сроки подтверждаются в работе Revello и соавт., где наблюдалась 100 % чувствительность при заборе образцов течение 10 дней от появления симптомов, 30 % — при заборе в дни с 11-го по 20-й и 19 % — для образцов, собранных в промежуток между 21-м и 40-м днем [75].

В последнее время появляются сообщения о ложноотрицательных результатах ПЦР при ВПГ-энцефалитах.

Существует ряд причин, при которых результаты ПЦР на ранних сроках болезни могут быть отрицательными у пациента с ВПГ-инфекцией ЦНС. Сюда относится слишком короткий промежуток времени между началом заболевания (менее 4 суток от появления первых симптомов) и проведением исследования [76,77,78]. В подобных ситуациях, по рекомендации Британской ассоциации неврологов, необходимо повторное исследование ликвора методом ПЦР через 24 часа [79]. Другая причина состоит в том, что основная часть процесса репликации

вируса протекает в тканях мозга и только малая доля вирионов может попасть в ЦСЖ, где ДНК можно определить с помощью ПЦР. Эти дополнения относятся по большей части к диагностике стертых форм заболевания, учитывая тот факт, что они наименее вероятно будут диагностированы с помощью ПЦР. Считается, что диагностическим порогом для ПЦР является наличие в анализируемом образце около 10 копий. Существуют описания отрицательных результатов ПЦР в более чем 25 % случаев из-за низкого уровня репликации вируса [80].

Sauerbrei и соавт. предложили определять антитела IgM в ЦСЖ в раннем периоде заболевания. Большая концентрация IgM, как предполагается, может вести к нейтрализации вируса, что в конечном итоге приводит к негативному результату ПЦР [81].

Еще одним состоянием, при котором возможен ложноотрицательный результат обнаружения ДНК ВПГ методом ПЦР в ЦСЖ, является наличие соединений порфиринов в ЦСЖ, получившихся в результате распада гема в эритроцитах [82]. Поэтому такой отрицательный результат ПЦР в образце ЦСЖ, содержащем кровь, следует интерпретировать с осторожностью [83].

Корреляция вирусной нагрузки и исходов

Метод количественной оценки вирусной нагрузки при помощи ПЦР может применяться для оценки прогноза ГЭ [84,85]. В исследовании R. B. Domingues и F. D. Lakeman от 1998 г. отдаленные исходы и смертность были выше среди пациентов, в ЦСЖ которых количество ДНК ВПГ была > 100 копий/мм³ (высокие значения) [85]. Также более высокое содержание вируса в ЦСЖ было сопряжено с более длительным течением болезни: пациенты с высокой концентрацией вируса имели продолжительность симптомов $6,5 \pm 3$ дня, а с низкой — всего $3,8 \pm 3$ дня. Тяжесть заболевания также различалась в зависимости от вирусной нагрузки в ЦСЖ: нарушения сознания регистрировались у всех пациентов с высокой вирусной нагрузкой, тогда как при низкой концентрации вируса сознание было нарушено только у 43 %. У всех пациентов с высокой концентрацией вируса в ЦСЖ отмечались поражения головного мозга, выявленные с помощью компьютерной томографии (КТ), а у пациентов с низким содержанием вируса

поражения головного мозга наблюдались в 15 % случаев [86,87]. Подводя итог, R. B. Domingues предположил, что пациенты с высоким содержанием ДНК вируса имеют значительно худший прогноз. Даже на фоне противовирусной терапии смертность среди них составила 11 %, а 63 % выживших имели умеренные или серьезные нарушения в последующие 3 месяца. Совершенно по-другому обстояло дело в группе с низкой концентрацией вируса: все пациенты в исследовании Domingues выжили, и у 86 % отсутствовали какие-либо неврологические нарушения в последующие 3 месяца [85]. Иные данные приводятся в исследовании Wildemann и соавт., где количество вируса не коррелировало с тяжестью клинических проявлений, КТ-картиной или исходом заболевания [84]. Поэтому вопрос о возможной корреляции вирусной нагрузки в ЦСЖ и связи этих данных с клиникой требует дополнительного изучения.

В случае отрицательных результатов ПЦР, но соответствующей ВПГ-менингоэнцефалиту клинической картине можно проводить определение специфических антител [88].

Анализ соотношения антител в ЦСЖ и сыворотке крови с применением специальных формул используется для диагностики рассеянного склероза; затем эти формулы были адаптированы для инфекционных агентов (HSV, *Toxoplasma*, *Boerelia*) с использованием тех же принципов. В то время как результат ПЦР наиболее часто становится положительным в острый период (с 4-го дня), антитела класса G становятся положительными во время формирования иммунного системного ответа, т.е. после 10-го дня начала болезни, и остаются положительными на протяжении длительного времени [77,81]. Действительно, Formsgaard обнаружил, что в то время как специфичность сохраняется на одном уровне как в раннем, так и в позднем периоде, чувствительность метода повышается до 90,5 % в том случае, если образец был собран более чем через неделю после наступления симптомов. Стоит обратить внимание на формулы для определения генеза IgG к ВПГ в ЦСЖ. Такая формула была разработана Tibbling и Link [89].

Если IgG показатель = (IgG ЦСЖ/Альбумин ЦСЖ) / (IgG плазмы/альбумин плазмы) больше 0,7, это означает, что IgG является интратекальным. Если значение менее 0,7, то это значит, что измеренные антитела попали в ЦСЖ из периферической крови.

Работы середины 1990-х гг. освещали вопрос раннего определения специфических интратекальных антител для диагностики ВПГ-менингоэнцефалита [74]. Например, в исследовании Formsgaard у 10 пациентов диагноз «ВПГ-менингоэнцефалит» был поставлен только на основании определения АТ к ВПГ, в то время как ПЦР была отрицательной. Для остальных 9 пациентов применялся и метод ПЦР, и определение АТ: в обоих случаях анализы были положительными. Это относительно старые работы, поэтому с приходом эры ПЦР определение интратекальных антител было забыто, и в современной медицинской литературе существует лишь незначительное количество таких исследований [76].

Диагностика поражений нервной системы при ВВЗ-инфекции затруднительна при отсутствии типичных высыпаний. Воспалительные изменения в ЦСЖ обнаруживаются в 2/3 образцов [49]. ПЦР ликвора является методом выбора при подозрении на ВВЗ-инфекцию нервной системы [21]. С другой стороны, обнаружение антител в ЦСЖ против ВВЗ представляет бóльшую диагностическую ценность по сравнению с ПЦР-диагностикой, которая может быть недостаточно чувствительной [49,90]. В самой большой серии вирусологически проверенных ВВЗ-васкулопатий (n = 30) 93 % пациентов имели IgG ВВЗ в ЦСЖ, и только у 30 % была обнаружена ДНК ВВЗ в ЦСЖ.

Только отрицательные результаты в обоих исследованиях могут достоверно исключить ВВЗ-этиологию процесса [49]. Важно отметить, что первый набор реагентов для выявления ДНК Varicella-Zoster virus (VZV) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в РФ был зарегистрирован только в 2012 г.

ЭЭГ, нейровизуализационные методы

Современные методы инструментальной диагностики, используемые при герпетических инфекциях ЦНС, включают: электроэнцефалографию (ЭЭГ), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ).

ЭЭГ

Обладает ограниченной диагностической пользой: в первые 5–7 дней заболевания наблюдается неспецифическая медленно-волновая активность, у некоторых пациентов наблюдаются периодические латерализованные эпилептиформные разряды (ПЛЭР) с частотой в 2-3 Hz, возникающие из височных долей [91,92]. Несмотря на то, что ПЛЭР не является патогномоничным признаком ВПГ-менингоэнцефалита, его наличие весьма характерно для этого заболевания. ПЛЭР могут отсутствовать в самом начале заболевания, что вовсе не исключает возможности этого заболевания. Нет строгой корреляции между разрешением клинических симптомов заболевания и ЭЭГ-признаками заболевания [93].

КТ

В ряде работ диагностические опции КТ мозга в аспекте ВПГ-менингоэнцефалита имеют чувствительность в 50 % [94]. Хотя дальнейшие повторные попытки проведения КТ улучшают чувствительность метода, все же исследованием выбора остается МРТ с чувствительностью в диапазоне 90–100 %. А. Riera-Mestre с коллегами не рекомендует повторять КТ при доступности МРТ [94].

МРТ

Нормальная картина МРТ наблюдается только в 10 % ПЦР-положительных в отношении ВПГ пациентов, тогда как у остальных наблюдаются аномалии в височных долях. Признаки патологии на МРТ при ВПГ-менингоэнцефалите обычно возникают рано и демонстрируют отек и некроз в височных долях [95]. Также на T2-взвешенном изображении наблюдаются характерные повреждения с повышением интенсивности сигнала медиальной и нижней поверхности височной доли с продолжением на островок. В случаях, когда в традиционных режимах

аномалии минимальны или вовсе отсутствуют, их можно обнаружить в диффузно-взвешенном режиме (DWI) [96]. Множественные исследования подчеркивают особую пользу режима DWI в качестве наиболее чувствительного метода нейровизуализации в остром периоде заболевания [5,96,97]. Также преимуществом DWI является возможность построения карты для измеряемого коэффициента диффузии (ИКД/ADC), т. н. ИКД-карту (ADC-map). Области с медленной диффузией будут иметь более интенсивный сигнал на DWI и более низкий сигнал на ИКД-карте. И наоборот, области быстрой диффузии будут обладать высокой интенсивностью на ИКД-картах. Ключ к анализу ИКД-карт состоит в сниженном сигнале в области поврежденных тканей на протяжении нескольких дней после появления симптомов, что становится результатом сниженного сигнала по ИКД-картам и пониженном сигнале в DWI-режиме [98]. В отдаленном периоде очаги повреждения становятся очевидными и в стандартных режимах [99]. Таким образом, DWI-режим более информативен в остром периоде, но в последствии все повреждения также видны и в T2, и в FLAIR. Этот факт важно учитывать при диагностике ВПГ-менингоэнцефалита в начале заболевания для раннего выявления возможного вазогенного отека и некротических процессов [99].

Отдаленные МРТ-признаки ВПГ-менингоэнцефалита были рассмотрены в известном исследовании середины 1990-х на примере ретроспективной оценки 10 клинических случаев. N. Karur с соавторами проследил динамику нейрофизиологического восстановления у больных с неврологическим дефицитом, который в первую очередь проявлялся частичным угнетением когнитивных функций, афазией и персистирующей амнезией, чаще антеградной [100].

Профиль анатомических повреждений мозга составлял уни- и билатеральные гиппокампальные повреждения, которые редко оказывались изолированными; часто они затрагивали парагиппокампальные извилины, миндалевидное тело, извилины височных долей. Область инсулы всегда имела патологические изменения, так же как и область неокортекса [100]. Передняя и

нижние извилины височной доли были повреждены более серьезно, чем задние и верхние. Также существуют данные о повреждениях свода мозга и сосцевидных тел ядер таламуса. Повреждение лобной доли чаще связано с медиальными областями, нежели с дорсолатеральными. Также существуют данные об изменениях стриатума, хотя они обычно унилатеральные и легкие. Мозжечок и ствол мозга никогда не затрагивались. И хотя N. Kapur с соавторами в своей работе во многом повторил исследование Hierons с соавторами, в его исследовании были выбраны более легкие случаи течения заболевания по сравнению с работой последнего [101].

Дифференциальная диагностика

По данным National institute of allergy and infectious diseases (NIAID; Национальный институт изучения аллергических и инфекционных заболеваний), около 193 пациентов из 432 (45%), перенесших биопсию мозга на предмет фокального энцефалопатического процесса, страдали менингоэнцефалитом, вызванным ВПГ-1,2 [102]. Остальные 55 % пациентов демонстрировали заболевания, которые были схожи с ВПГ-менингоэнцефалитом. Из них 57 пациентов (29,5%) страдали от заболеваний, которые были теоретически излечимы, сюда относится абсцесс мозга, туберкулез, криптококковая инфекция и опухоли мозга. Остальные пациенты в данном исследовании страдали от заболеваний, для которых на современном этапе нет лечения: это токсическая энцефалопатия, синдром Рея, различные вирусные заболевания, вызванные арбовирусами (энцефалит Св. Луи, западный и восточный лошадиный энцефалиты), вирус Эпштейна-Барр, прогрессирующая мультифокальная лейкодистрофия, лимфоцитарный хориоменингит, подострый склерозирующий панэнцефалит [102]. Их дифференциальная диагностика затруднительна и в настоящее время [79].

1.6. Терапия альфагерпесвирусных поражений ЦНС

В настоящее время пока не известны методы лечения, позволяющие элиминировать ВГ из организма человека. Лечение герпетической инфекции основано на противовирусной терапии, иммунокорректирующей терапии и вакцинопрофилактике.

Применение ацикловира, который был внедрен в практику в 1974 г., значительно снизило смертность от герпетических инфекций. Действие препарата направлено на подавление репликации вирусов герпеса, однако препарат не оказывает влияния на вирусы, находящиеся в латентном состоянии. В течение десятилетий это средство не только широко используется в терапии, но и служит базой для создания новых, более эффективных лекарств.

Валацикловир существует только для перорального приема. За счет модификации молекулы удалось повысить биодоступность до 54–70 %, что создает в 3–4 раза более высокие концентрации препарата, чем после перорального приема ацикловира. Однако Валацикловир не одобрен для применения у детей и подростков.

Фамцикловир обладает еще большей биодоступностью (около 77 %), а также более высокой селективностью по отношению к зараженным клеткам. Фамцикловир, как и Валацикловир, не одобрен для применения в детском и подростковом возрасте [40].

Фоскарнет — конкурентный ингибитор пирофосфата, угнетает ДНК-полимеразу и обладает широким спектром противовирусной активности. Рекомендован при резистентности ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ и ЦМВ к ацикловиру, ганцикловиру.

При ВПГ-менингоэнцефалите внутривенное введение ацикловира (10 мг/кг веса три раза в день на протяжении 14–21 дня) является стандартной схемой лечения [92]. Лечение должно быть начато при подозрении на герпетическую этиологию процесса, без ожидания результатов ПЦР-диагностики [79,92]. Лечение ВПГ-менингоэнцефалита включает в себя: этиотропную терапию,

иммунокорректирующую терапию, противосудорожную терапию, а также посиндромную терапию.

С целью коррекции нарушений неспецифического звена иммунитета используют иммуноглобулины, обладающие иммуномодулирующим и антитоксическим действием, активирующие опсонофагоцитарные реакции.

Однако, несмотря на наличие специфического противовирусного препарата, герпетическая инфекция до сих пор остается плохо контролируемой. Это может быть обусловлено и генотипическими особенностями возбудителя, и длительной персистенцией вируса в организме, и формированием вариантов вируса, устойчивых к терапии. Максимальный клинический эффект может быть получен только при рациональной комплексной терапии.

Лечения патологий нервной системы, вызванными ВВЗ, включает в себя применение Валацикловира или Фамцикловира, также возможно применение кортикостероидов для купирования острых симптомов воспаления и анальгезии. Польза кортикостероидов для анальгезии была подтверждена в двух крупных проспективных исследованиях, но, тем не менее, глюкокортикостероиды не снижают частоту или длительность постгерпетической невралгии у пациентов, которые их получали [103,104].

Согласно инструкции производителя, для лечения пациентов с тяжелыми формами ВВЗ-патологии (миелит, васкулит) рекомендуется применение ацикловира (10–15 мг/кг каждые 8 часов на протяжении 10–14 дней). Роль противовирусной терапии у пациентов с редкими осложнениями ВВЗ, например, мозжечковой атаксией, не были изучены в проспективных исследованиях, однако, применение внутривенного ацикловира представляется логичным средством лечения [52].

Заключение

ВПГ-менингоэнцефалиты при отсутствии противовирусного лечения заканчиваются летально в 70 % случаев. Наиболее благоприятным с точки зрения будущего прогноза считается применение ацикловира в первые 48 часов с начала манифестации заболевания. В связи с этим чрезвычайно важно вовремя

распознать клинику альфагерпесвирусных поражений нервной системы, которая может быть разнообразна.

В настоящее время ПЦР ЦСЖ стала золотым стандартом диагностики ВПГ-менингоэнцефалитов с положительной прогностической ценностью в 95 %. Но даже при правильной технике проведения реакции этот метод не является однозначным, т. к. может давать ложноотрицательные результаты до 5 % случаев. Таким образом, необходимо применение комплексного подхода в диагностике данного заболевания, включающем и ПЦР, ИФА, МРТ и ЭЭГ.

Из всех методов нейровизуализации наиболее предпочтительно для острого периода ВПГ-менингоэнцефалита использование МРТ в режиме DWI. По своей специфичности он превосходит прочие режимы, такие как T2 и FLAIR, так как уже в течение первых 72 часов в данном режиме может быть показан вазогенный отек и некротические изменения мозговых тканей.

Определение специфических интратекальных антител также может быть использовано наряду с ПЦР, но следует учитывать, что АТ появляются только после формирования иммунного ответа, на что требуется более недели с манифестации заболевания.

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить важность дальнейшего изучения вопросов диагностики и лечения поражений ЦНС альфагерпесвирусами.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на клинической базе ФБГНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН», Москва, Россия, которая располагается в 5-м отделении Инфекционной клинической больницы № 1, г. Москва.

В работе использован комплекс клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных, лабораторных и статистических методов исследования.

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

В данную работу включены результаты обследования 105 пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу г. Москвы в период 2000–2014 гг. (с 2000–2008 гг. — ретроспективный анализ историй болезни ($n = 35$), 2008–2014 гг. — собственные наблюдения ($n = 70$)).

В соответствии с поставленной целью все пациенты были разделены на две группы:

- 1 группа — 21 пациент с поражениями центральной нервной системы при ВПГ-инфекции;
- 2 группа — 84 пациента с поражениями нервной системы при ВВЗ-инфекции.

У 90 пациентов, которые поступали с подозрением на ВПГ-менингоэнцефалит, на основании клинического обследования, включающего лабораторную и нейровизуализационную диагностику, менингоэнцефалит, вызванный ВПГ был исключен.

Пациентам были поставлены следующие диагнозы: фебрильные судороги, грипп, объемное образование головного мозга, ОНМК, клещевой энцефалит, нейроборрелиоз, ОДЭМ, острая полинейропатия, X-сцепленная адренолейкодистрофия, синдром Краббе, акинетико-ригидный синдром, синдром Горнера.

Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту

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

2.1.1. Пациенты с поражениями нервной системы при ВПГ-инфекции

Критерии включения пациентов в группу исследования:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте до 16 лет;
- пациенты с остро возникшей неврологической симптоматикой;
- пациенты с лабораторно подтвержденным поражением ЦНС ВПГ;
- подписанное добровольное информированное согласие на все исследования и лечение законных представителей (родителей, опекунов).

Критерии исключения пациентов из группы исследования:

- наличие органического поражения центральной нервной системы (болезней накопления, митохондриальных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний);
- наличие ДЦП;
- наличие опухолей;
- наличие ВИЧ-инфекции;
- аспления;
- длительная иммуносупрессивная терапия;
- отсутствие подписанного добровольного информированного согласия законных представителей (родителей, опекунов) на все исследования.

2.1.2. Пациенты с поражениями нервной системы при ВВЗ-инфекции

Критерии включения пациентов в группу исследования:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте до 16 лет;
- пациенты с неврологической симптоматикой на фоне экзантемной формы ВВЗ-инфекции;
- подписанное добровольное информированное согласие законных представителей (родителей, опекунов) на все исследования и лечение.

Критерии исключения пациентов из группы исследования:

- наличие органического поражения центральной нервной системы (болезней накопления, митохондриальных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний);
- наличие ДЦП;
- наличие опухолей;
- наличие ВИЧ-инфекции;
- аспления;
- длительная иммуносупрессивная терапия;
- отсутствие подписанного добровольного информированного согласия законных представителей (родителей, опекунов) на все исследования.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клиническое обследование больных

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. 85 пациентам проведена люмбальная пункция. ЦСЖ 21 пациента не исследовалась в связи с отказом родителей от данной манипуляции. Пациентам выполнялись серологические ($n = 111$) и ПЦР ($n = 14$) исследования сыворотки

крови и ЦСЖ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, электрофизиологическое исследование.

2.2.1.1. Клинический анализ крови

Клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов в единице объема выполнялся на автоматизированной системе Advia-60 (Великобритания) с применением реагентов одноименной фирмы. Клинический анализ крови включал определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, включая лейкоцитарную формулу, а также скорость оседания эритроцитов. Исследование проводилось в клинической лаборатории ИКБ № 1 г. Москвы (заведующий лабораторией — Лева Валерий Григорьевич).

2.2.1.2. Биохимические методы исследования

Биохимическое исследование крови включало определение билирубина, активность аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой аминотрансфераз (АСТ), содержание общего белка и белковых фракций. Исследования проводили на многофункциональных биохимических анализаторах Olympus AU-480 и Olympus AU-400 (Япония) с применением соответствующих реагентов одноименной фирмы. Исследование проводилось в биохимической лаборатории ИКБ № 1 г. Москвы (заведующий лабораторией — Лева В. Г.).

2.2.1.3. Клинический анализ ЦСЖ

Клиническое исследование ликвора включало определение белка (г/литр) на фотометрическом анализаторе «Микролаб 600», глюкозы и лактата (ммоль/литр) на автоматическом анализаторе ABL 800. Определение общего количества клеток ликвора производилось с применением реактива Самсона в камере Фукса-Розенталя. Исследование проводилось в клинической лаборатории ИКБ № 1 г. Москвы (заведующий лабораторией — Лева В. Г.).

2.2.2. Молекулярно-биологические исследования

2.2.2.1. Полимеразная цепная реакция ЦСЖ

ПЦР ЦСЖ выполнялась с помощью наборов реагентов «АмплиСенс HSV I,II-Eph» (ООО «ИнтерЛабСервис», ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора) в 3 этапа: выделение ДНК из проб, проведение ПЦР-

амплификации в температурном режиме и детекция продуктов ПЦР-амплификации методом электрофореза в агарозном геле. Исследование проводилось в микробиологической лаборатории ИКБ № 1 г. Москвы (заведующий лабораторией — Маликов Владимир Евгеньевич).

2.2.2.2. Иммуноферментный метод определения серологических маркеров инфицирования и активности процесса ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ

Для серологического исследования использовали сыворотку венозной крови и ряде случаев ЦСЖ пациентов в начале заболевания и в динамике (1-я, 2-я, 3-я, 4-я недели заболевания и после 45-го дня). Для определения серологических маркеров инфицирования и активности процесса применялись диагностические тест-системы производства EUROIMMUN AG (Германия):

1. АТ класса IgM — Anti-HSV-1 (gC1) ELISA (IgM), Anti-HSV-2 ELISA (IgM), Anti-Varicella Zoster Virus (VZV) ELISA (IgM);
2. АТ класса IgG — Anti-HSV-1 (gC1) ELISA (IgG), Anti-HSV-2 ELISA (IgG), Anti-Varicella Zoster Virus (VZV) ELISA (IgG).

ИФА проводился согласно инструкции производителя.

Исследование проводилось в микробиологической лаборатории ИКБ № 1 г. Москвы (заведующий лабораторией — Маликов В. Е.).

2.2.3. Электрофизиологические и нейровизуализационные методы

2.2.3.1. Электроэнцефалографическое исследование проводилось для оценки биоэлектрической активности мозга

Электроэнцефалографическое исследование проводилось на аппарате «Мицар-ЭЭГ-05/70-201» («Мицар», Россия). Работа проведена совместно с врачом функциональной диагностики ИКБ № 1 Шахгильдян С. В. Полученные результаты интерпретировались согласно классификации Л. Р. Зенкова [105, стр. 108].

2.2.3.2. Электронейромиографическое обследование проводилось с целью определения характера поражения периферических нервов

Электронейромиография выполнялась на компьютерном многофункциональном комплексе «Нейро-МВП» («Нейрософт», Россия) при

подозрении на поражение периферических нервов, а также в динамике. При исследовании производились регистрация и анализ характеристик М-ответа и потенциала действия нерва, определение скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным и чувствительным нервным волокнам, а также исследовались параметры F-волны, Н-рефлекса (в том числе при парной стимуляции) (работа проведена совместно с врачом функциональной диагностики ИКБ № 1 Шахгильдян С. В.).

2.2.3.3. Компьютерная томография

Компьютерная томография головного мозга проводилась на мультиспиральном компьютерном томографе Somatom Emotion 16-срезовый (Siemens, Германия) с целью определения локализации и характера поражения головного мозга. Исследование проводилось в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы».

2.2.3.4. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась на томографе Excelart Vantage 1.5 T (Toshiba, Япония) с целью определения локализации и характера поражения головного мозга, а также оценки динамики процесса. Исследование проводилось в Детской городской клинической больнице № 9 им. Г. Н. Сперанского.

Компьютерные и магнитно-резонансные томограммы, приведенные в описаниях клинических случаев, описаны старшим научным сотрудником отделения лучевой диагностики ФГБНУ Научного центра неврологии, к.м.н. Коноваловым Р. Н.

В таблице № 3 представлено общее количество выполненных исследований и основных анализируемых документов.

2.3 Группы сравнения

Группу сравнения I составили пациенты с вирусологически подтвержденным энтеровирусным менингитом ($n = 11$). Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами, 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. Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами, которые переносили 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 ЭНМГ), у которых в процессе болезни были поражены черепные нервы ($n = 7$). Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами, которые переносили полирадикулонейропатию на фоне ВВЗ-инфекции. Группы сравнивались по частоте неврологических симптомов.

В таблице 3 приведено общее количество проведенных исследований и анализируемых документов.

Таблица 3. Общая таблица количества проведенных исследований

Показатели	Количество исследований,
Общий анализ крови	289
Биохимический анализ крови	52
Общий анализ ЦСЖ	148
ПЦР сыворотки крови	5
ПЦР ЦСЖ	12
ИФА ЦСЖ	42
ИФА сыворотки крови	69
Электроэнцефалографическое исследование	80
Электронейромиография	8
Компьютерная томография головного мозга	28
Магнитно-резонансная томография головного мозга	30
Истории болезни	231

2.4. 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 χ^2 и точный критерий Фишера. За уровень достоверности статистических показателей было принято $p < 0,05$.

ГЛАВА 3.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВПГ-ИНФЕКЦИИ

Частота выявления клинических форм поражения нервной системы ВПГ у детей ($n = 21$) приведена в таблице 4.

Таблица 4. 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 %)

Из таблицы видно, что у 20 пациентов был диагностирован острый менингоэнцефалит.

Для решения поставленной задачи больные были разделены на группы согласно общепринятым возрастным периодам детства (рисунок 1).

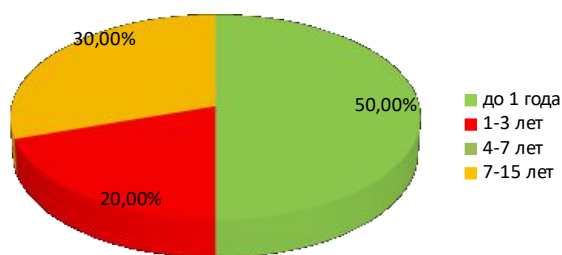


Рисунок 1. Распределение пациентов с энцефалитом, вызванным ВПГ, по возрасту, согласно общепринятым возрастным периодам детства ($n = 20$)

Ранние симптомы острого периода заболевания приведены в таблице 5

Таблица 5. Ранние симптомы острого периода при менингоэнцефалите, вызванном ВПГ

Симптомы	Дети до 1 года (n = 10)	Дети от 1 года до 3 лет (n = 4)	Дети от 7 до 15 лет (n = 6)
Фебрильная температура (выше 38,0)	10 (100 %)	4 (100 %)	6 (100 %)
Рвота	6 (60 %)	1 (25 %)	4 (66,7 %)
Судороги	10 (100 %)	4 (100 %)	4 (66,7 %)
Сознание (по ШКГ):			
• ясное;	3 (30 %)	0	3 (50 %)
• оглушение;	3 (30 %)	1 (25 %)	1 (16,7 %)
• сопор;	4 (40 %)	0	1 (16,7 %)
• кома 1;	0 0	3 (75 %)	1 (16,7 %)
• кома 2		0	0
Двигательные расстройства:			
• гемипарез;	6 (60 %)	3 (75 %)	5 (83,3 %)
• тетрапарез;	2 (20 %)	-	-
• парез лицевого нерва	6 (60 %)	4 (100 %)	5 (83,3 %)
Средние значения параметров ЦСЖ:			
• Ме белок (г/литр) [Q25; Q75];	0,33 [0,26; 0,66]	0,26 [0,16; 0,33]	0,33 [0,33; 0,49]
• глюкоза (ммоль/литр);	3,1 [2,1; 4,0]	3,4 [3,0; 3,7]	2,5 [1,9; 3,7]
• Ме лейкоциты (кл/мкл) [Q25; Q75];	64 [28; 114]	15 [6; 41]	172 [87; 339]
• Ме нейтрофилы (%) [Q25; Q75]	55 [50; 78]	47 [32; 80]	13 [8; 75]

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

Температура, как наиболее ранний симптом ВПГ-менингоэнцефалита, являлась обязательной для острого периода, поскольку в дебюте заболевания ее повышение выше 38 °С было отмечено у всех пациентов.

У детей в возрасте от 0 до 3 лет в остром периоде отмечались эпизоды жидкого стула (n = 2) и катаральные явления (n = 2).

В таблице 5 приведены результаты оценки уровня сознания в остром периоде, а также наличие судорог в дебюте болезни. Уровень сознания в остром периоде оценивался по шкале Глазго. Изменение сознания было отмечено у 11 (78,5 %) пациентов в возрасте от 0 до 3 лет, у детей в возрасте от 7 до 15 лет в состоянии измененного сознания находились лишь 3 (50 %) пациента.

У всех детей в возрасте от 0 до 3 лет в дебюте болезни отмечались генерализованные клонико-тонические судороги, у детей в возрасте от 7 до 15 лет судороги отмечались у 4 из 6 пациентов. У 2 детей, которые поступили в ясном сознании и не имели судорог, отмечались психические расстройства в виде дезориентации и нарушения памяти.

Нейропатия лицевых нервов, а также парезы и параличи являются частыми симптомами данной патологии вне зависимости от возраста. В таблице 5 описаны двигательные расстройства в остром периоде ВПГ-менингоэнцефалита.

Наши наблюдения позволили выявить наиболее распространенные симптомы острого периода ВПГ-менингоэнцефалита у детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет: фебрильная температура — 20/20 (100 %), судороги — 18/20 (90 %), парезы/параличи — 16/20 (80 %), нейропатия лицевого нерва — 15/20 (75 %), изменение сознания — 14/20 (70 %), рвота — 10/20 (50 %).

Всем пациентам была проведена люмбальная пункция в остром периоде, в среднем на 4-е [3; 8] сутки от дебюта заболевания. Средние значения показателей

ЦСЖ представлены в таблице 5. Из таблицы видно, что на этих сроках обнаруживались изменения в ликворе в виде лимфоцитарного цитоза. Следует отметить, что с возрастом отмечается тенденция к увеличению лимфоцитов в ЦСЖ при данном заболевании.

Средние значения показателей ЦСЖ совпали с описанными в литературе данными, характерными для менингоэнцефалитов, вызванных ВПГ-1 [106, стр. 47].

Эритроциты в ЦСЖ при первичной пункции обнаруживались у 4/20 (20 %) пациентов.

Общий анализ крови

Ниже приведены данные общего анализа крови в остром периоде заболевания относительно референсных значений (таблица 6).

Из таблицы 20 видно, что у 60 % детей в остром периоде отмечалось снижение гемоглобина до 90 г/л, в 80 % случаев — лейкоцитоз, из них в 87,5 % отмечался нейтрофильный сдвиг.

На этом этапе всем пациентам проведена рентгенография грудной клетки, клинический анализ мочи и посев ЦСЖ для исключения бактериальной этиологии процесса.

Биохимический анализ крови

В остром периоде (до назначения ацикловира) у пациентов исследован уровень активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ, АСТ). Повышение активности АСТ отмечено у 55% пациентов, 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 составляло $10,0 \pm 1,2$ мкмоль/л.

В динамике уровни АЛТ и АСТ на фоне лечения ацикловиром не превышали первоначального уровня.

Таблица 6. Изменения показателей клинического анализа крови у пациентов различных возрастов с менингоэнцефалитом, вызванным ВПГ (n = 20)

		Дети до 1 года	Дети от 1 года до 3 лет	Дети от 7 лет до 15 лет
Эритроциты 4,0–5,2 x 10 ¹² /л	↑	1 (10,0 %)	-	-
	=	4 (40,0 %)	4 (100,0%)	4 (66,6 %)
	↓	5 (50,0 %)	-	2 (33,3 %)
Гемоглобин 110–130 г/л	↑	-	-	-
	=	2 (20,0 %)	2 (50 %)	4 (66,6 %)
	↓	8 (80,0 %)	2 (50 %)	2 (33,3 %)
Тромбоциты 180–320 x 10 ⁹ /л	↑	1 (10,0 %)	-	1 (16,6 %)
	=	8 (80,0 %)	4 (100,0 %)	5 (83,3 %)
	↓	1 (10,0 %)	-	-
Лейкоциты 4,0–8,8 x 10 ⁹ /л	↑	8 (80,0 %)	4 (100,0 %)	4 (66,7 %)
	=	2 (20,0 %)	-	2 (33,3 %)
	↓	-	-	-
Нейтрофилы 45–60 %	↑	4 (46,15 %)	4 (100,0 %)	6 (100,0 %)
	=	4 (46,15 %)	-	-
	↓	2 (7,7 %)	-	-
Лимфоциты 28–44%	↑	2 (20,0 %)	-	-
	=	7 (70,0 %)	-	4 (66,7 %)
	↓	1 (10,0 %)	4 (100,0 %)	2 (33,3 %)
СОЭ 2–15 мм/ч	↑	1 (10,0 %)	1 (25,0 %)	1 (16,6 %)
	=	9 (90,0 %)	3 (75,0 %)	5 (83,4 %)
	↓	-	-	-

↑ обозначает повышение значения выше референса;

↓ обозначает понижение значения ниже референса;

= означает, что значение находится в пределах референса, определенного в общей популяции здоровых детей.

Магнитно-резонансная и компьютерная томография

Всем больным в острый (8 пациентам в среднем на 7-й день от начала болезни, 12 пациентам — на 16,5 сутки болезни) период проведены нейровизуализационные исследования (таблица 7).

Таблица 7. Частота обнаружения поражений ЦНС у пациентов с менингоэнцефалитом, вызванным ВПГ, при различных методах нейровизуализации на разных этапах болезни

	КТ	МРТ	Всего выявленных поражений ЦНС
Острый период	14	6	19
Отдаленный период	9	11	20

В остром периоде отмечалось поражение ЦНС у 19 из 20 пациентов: у 11 пациентов — двустороннее, у 8 пациентов — одностороннее (5 пациентов из них — дети старшего возраста). При компьютерной томографии описывались очаги пониженной плотности в зонах поражения. При магнитно-резонансной томографии в соответствующих зонах описаны участки повышения МР-сигнала в T2-режиме и понижения МР-сигнала в T1-режиме.

В динамике всем пациентам проводились исследования после 30-го дня от начала болезни. На этом этапе изменения отмечены у всех пациентов, при этом только у 3 сохранилось одностороннее поражение. Это были дети старшего возраста. У остальных поражение головного мозга носило двусторонний характер. В таблице 8 приведены сводные данные по областям поражения головного мозга в остром и отдаленном периодах.

Таблица 8. Частота поражения отделов головного мозга у пациентов с менингоэнцефалитом, вызванным ВПГ, в остром и отдаленном периоде заболевания

Области головного мозга (n = 20)	Острый период Абс.	После 30-го 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 %)

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, что не коррелировало с ранним назначением ацикловира.

Электроэнцефалография

17 пациентам была проведена электроэнцефалография в остром и отдаленном периодах заболевания. Как распределились изменения биоэлектрической активности мозга (БЭА), продемонстрировано в таблице 9.

Таблица 9. Частота изменений биоэлектрической активности мозга при ВПГ-энцефалите у детей различных возрастов

	Дети до 1 года (n = 8)	Дети от 1 года до 3 лет (n = 3)	Дети от 7 до 15 лет (n = 6)
Вариант нормы	0	0	1/6
Легкие диффузные изменения БЭА	0	0	2/6
Умеренные диффузные изменения БЭА	0	0	1/6
Грубые диффузные изменения БЭА	8/8	3/3	2/6
Очаг эпилепсии	5/8	2/3	1/6

17 пациентам была проведена электроэнцефалография в остром и отдаленном периодах заболевания. У 76,5% пациентов отмечались грубые нарушения в 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 (эпилепсия) вне зависимости от возраста, и это необходимо учитывать при назначении противосудорожной терапии.

Лабораторные методы исследования

Для назначения этиотропной терапии необходимо лабораторное подтверждение этиологии заболевания.

В настоящем исследовании полимеразная цепная реакция ликвора проведена 12 пациентам. 7 пациентам ПЦР-исследование ЦСЖ проведено в 10-дневный срок 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 ПЦР 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 иммуноферментного анализа на антитела к ВПГ, 15 пациентам проводился ИФА ЦСЖ. В группе сравнения I исследована сыворотка крови ($n = 11$) и ЦСЖ ($n = 5$), которая также была исследована методом ИФА на антитела к ВПГ. Полученные нами данные серологических исследований у пациентов с менингоэнцефалитом, вызванным ВПГ, и энтеровирусным менингитом были объединены в таблицу 10 с обозначением частоты выявляемости.

Как видно из таблицы 10, IgM в ЦСЖ у некоторых пациентов из контрольной группы выявлялись на ранних сроках болезни, 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 методом ИФА к ВПГ не определялись ($n = 5$).

Наличие IgM в сыворотке крови свидетельствует о первичной ВПГ-инфекции. В сыворотке крови IgM выявлялись в 63 % образцах в разные сроки заболевания. 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.

Таблица 10. Частота выявления специфических антител у пациентов с менингоэнцефалитом, вызванным ВПГ, в зависимости от сроков исследования

Исследуемый материал	Класс иммуноглобулина		1-7 день	8-14 день	15-21 день	22-30 день	31-44 день	≥ 45 день
ЦСЖ	IgM	Пациенты (n = 15)	1/2*	1/2	1/2	2/4	4/4	3/10
		Группа сравнения (1–20 день) (n = 5)	0/5					
	IgG	Пациенты (n = 15)	1/2	1/2	1/1	2/4	4/5	12/12
		Группа сравнения (1–20 день) (n = 5)	0/5					
Сыворотка крови	IgM	Пациенты (n = 20)	1/3	3/3	6/9	4/7	4/4	9/17
		Группа сравнения (1–20 день) (n = 11)	0/11					
	IgG	Пациенты (n = 20)	3/3	3/3	8/8	6/6	4/4	15/17
		Группа сравнения (1–20 день) (n = 11)	4/11					

* В числителе — количество положительных результатов, в знаменателе — общее число проведенных исследований на данном отрезке времени.

Так, у 3 обследованных титр IgG в ЦСЖ превышал таковой в сыворотке крови.

У 4/20 пациентов в первую неделю заболевания отсутствовали серологические маркеры ВПГ-инфекции.

Таким образом, герпетическая этиология энцефалита была подтверждена: у 5 больных — обнаружение ДНК ВПГ в ПЦР ЦСЖ, у 8 больных — наличие IgM к ВПГ в ЦСЖ, у 3 больных — интратекальная выработка IgG, у 4 больных — IgM к

ВПГ в сыворотке крови. Важно отметить, что лабораторное подтверждение ВПГ-этиологии процесса (ПЦР, ИФА) может быть отрицательным в зависимости от сроков обследования, потому для исключения или подтверждения диагноза необходимо использовать оба метода. До получения результатов анализов и проведения нейровизуализации необходимо назначить терапию ацикловиром, опираясь на клинические симптомы.

Лечение

В настоящем исследовании этиотропная терапия назначалась на 5 суток (Ме) от начала болезни [1; 30].

Длительность терапии составила 19 суток (Ме) [7; 44].

Мы наблюдали больного, который стал получать ацикловир на 3 сутки болезни и получал его в течение 21-го дня, однако в значительно меньшей дозировке, чем рекомендуемая. В исходе болезни пациент имел субтотальное поражение головного мозга, хотя в остром периоде отмечалось только поражение правой височной доли.

Клинические примеры

В связи с малочисленностью описаний у детей случаев возвратного доброкачественного менингита (менингит Молларе), вызванного ВПГ 2 типа, нами проведено клиническое наблюдение ребенка с этой патологией.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Д. (12 лет) 11.05.2007 поступила в стационар ИКБ № 1 г. Москвы.

Анамнез заболевания: в течение 2 суток головная боль, повторная рвота, повышение температуры до 38,0 °С.

Жалобы на упорную головную боль.

Клинический осмотр: состояние средней тяжести. В сознании, адекватна, ориентирована. Кожа и видимые слизистые чистые. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, везикулярное. Тоны сердца ритмичные, звучные, ЧСС — 106. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

В неврологическом статусе: ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига. ЧН — норма. Двигательная сфера не изменена: объем активных движений полный, силы мышц — 5 баллов. Мышечный тонус физиологический. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, равные. Патологических рефлексов нет. В пробе Ромберга устойчива. ПНП выполняет. Чувствительных нарушений нет.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- клинический анализ крови от 11.05.2007: без патологии;
- клинический анализ мочи от 12.05.2007: без патологии;
- клинический анализ ЦСЖ от 11.05.2007: белок — 0,66 г/л, плеоцитоз — 567 в мкл, 89 % — лимфоциты, 11 % — нейтрофилы, глюкоза — 2,2 ммоль/литр.

Осмотр окулиста: глазное дно без патологии.

Поставлен диагноз «серозный менингит».

Назначена симптоматическая терапия.

Клинический анализ ЦСЖ от 28.05.2007: белок — 0,264 г/л, цитоз — 40 в мкл, 94 % — лимфоциты, 6 % — нейтрофилы, глюкоза — 2,1 ммоль/литр.

Пациентка была выписана с клиническим выздоровлением в удовлетворительном состоянии.

12.11.2007 пациентка вновь поступает в стационар.

Жалобы на головную боль, рвоту, не приносящую облегчения, повышение температуры до 38,6 °С.

Клинический осмотр: в соматическом статусе патологии не выявлено

Неврологический осмотр: ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига. ЧН — норма. Двигательная сфера не изменена: объем активных движений полный, силы мышц — 5 баллов. Мышечный тонус физиологический. Сухожильные рефлексы на руках и ногах живые, равные. Патологических рефлексов нет. В пробе Ромберга устойчива. ПНП выполняет. Чувствительных нарушений нет.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- клинический анализ крови от 12.11.2007: без патологии;
- клинический анализ мочи от 13.11.2007: без патологии;
- клинический анализ ликвора от 12.11.2007: белок — 0,33 г/л, цитоз — 243 в мкл, 75 % — лимфоциты, 25 % — нейтрофилы, сахар — 3,0 ммоль/л.

На этом этапе заподозрен рецидивирующий менингит Молларе. Проведено исследование крови методом ИФА.

Исследование сыворотки крови на обнаружение антител классов М и G к вирусу простого герпеса I, II типов (таблица 11).

Таблица 11. Титра антител разных классов к ВПГ в сыворотке крови пациентки Д.
(12 лет)

Дата	IgM	IgG I	IgG II
17.05.2007	2,402 (cut off — 0,36)	0,36 (cut off — 0,40)	0,38 (cut off — 0,38)
13.11.2007	0,484 (cut off — 0,40)	0,452 (cut off — 0,25)	0,60 (cut off — 0,28)
19.11.2007	0,777 (cut off — 0,44)	0,458 (cut off — 0,40)	0,724 (cut off — 0,40)

Компьютерная томография от 14.11.2007: патологии выявлено не было.

Проведенное лечение:

Ацикловир 800 мг/сутки, 13.11.2007 — 27.11.2007.

В динамике наблюдений состояние пациентки улучшалось, головной боли не отмечалось, угасли менингеальные симптомы.

Клинический анализ ЦСЖ от 28.11.2007: белок — 0,33 г/л, цитоз — 57 в мкл, 91 % — лимфоциты, 9 % — нейтрофилы, сахар — 2,9 ммоль/л.

Течение заболевания гладкое, пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Повторный менингит с благоприятным течением, отсутствием изменений при нейровизуализации и высокий титр IgM в дебюте заболевания с постепенным нарастанием IgG к ВПГ 2 типа позволили поставить диагноз: «рецидивирующий доброкачественный менингит Молларе».

Это единственный случай в нашем исследовании, когда поражение ЦНС было вызвано ВПГ 2 типа, что отражает известный факт, что роль ВПГ 2 типа как этиологического агента в структуре заболеваний ЦНС у детей старше 3 месяцев не существенна.

Ниже приведены клинические примеры пациентов с ВПГ-менингоэнцефалитом с ранним и поздним назначением ацикловира.

Клинический случай № 2

Пациент С. (12 лет) 11.02.2010 поступил в стационар ИКБ № 1 г. Москвы.

Анамнез заболевания: в течение 2 суток повышение температуры тела до 40 С°. Родители ребенка отмечают его дезориентацию. Жалобы: на головную боль.

Клинический осмотр: состояние тяжелое. Сознание на уровне оглушения. Кожа и видимые слизистые чистые. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, везикулярное. Тоны сердца ритмичные, звучные, ЧСС – 86. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: дезориентирован во времени и пространстве. Выявляется ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига. ЧН: зрачки D = S, не доводит правое глазное яблоко до наружной спайки. Асимметрия лица: парез лицевого нерва слева по центральному типу. Двигательная сфера: повышение мышечного тонуса в левых конечностях. Сухожильные рефлекс на руках и ногах вызываются, D < S. Патологические рефлекс: симптом Бабинского с 2 сторон. Положительный хоботковый рефлекс, кистевые знаки с 2 сторон. В пробе Ромберга неустойчив. Интенционное дрожание и адиадохокinez в левой руке. Чувствительных нарушений нет.

В отделении отмечались тонико-клонические судороги, купированные введением диазепама.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- клинический анализ крови от 11.02.2010: лейкоцитоз до 13,2, где 66 % — гранулоциты;
- клинический анализ мочи от 12.02.2010: без патологии;

- клинический анализ ЦСЖ от 11.02.2010: белок — 0,5 г/л, цитоз — 256 в мкл, 75 % — лимфоциты, 25 % — нейтрофилы, глюкоза — 3,9 ммоль/литр.

На этом этапе заподозрено течение ВПГ-менингоэнцефалита, назначен ацикловир 45 мг/кг/сутки.

ПЦР ЦСЖ от 15.02.2010: обнаружена ДНК ВПГ-1.

Биохимический анализ крови от 12.02.2010: АЛАТ — 74, АСАТ — 28. Осмотр окулиста: глазное дно без патологии.

Компьютерная томография от 25.02.2010: кровоизлияние в паренхиму мозга справа, поражение вещества правой гемисферы, возможное формирование кисты, патологическое воздействие на субарахноидальное пространство справа.

ЭЭГ от 04.03.2010: на фоне легких диффузных изменений биоэлектрической активности мозга выявляется заинтересованность правой лобно-височной центральной области и стволовых структур, а также эпилептиформная активность, исходящая из правой лобной области.

МРТ от 05.04.2010: в лобных, височных и теменных долях правой гемисферы определяется диффузное поражение белого и серого вещества за счет процессов энцефалолейкомаляции без выраженного масс-эффекта. Аналогичная по МР-характеристикам патологическая зона определяется в проекции островка и лучистого венца слева и предклинья справа. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система умеренно расширена, практически симметрична.

Заключение: МРТ-данные соответствуют очаговому изменению правых височной, теменной и лобной долей. Учитывая несоответствие очага сосудистым бассейнам, а также преимущественное поражение медиобазальных отделов височной доли, выявленные изменения соответствуют поствоспалительным изменениям вещества мозга (рисунок 2).

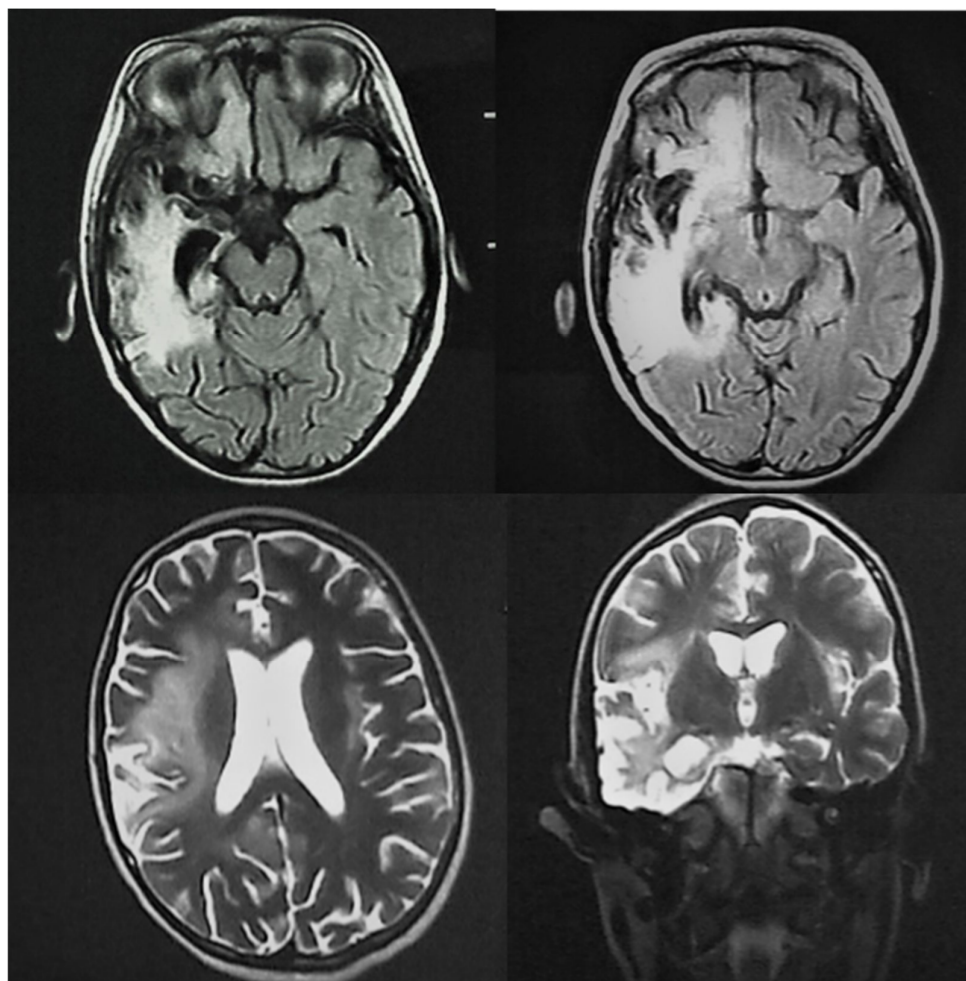


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента С. (12 лет).

Ниже представлена динамика показателей общего анализа ЦСЖ пациента С. (таблица 12).

Динамика титров антител к ВПГ в ЦСЖ пациента С. отражена в таблице 13.

Таблица 12. Общий анализ ЦСЖ пациента С.

Дата	Белок, г/литр	Глюкоза, ммоль/литр	Плеоцитоз, клетки	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %
15.02.10	1,2	3,7	380	12	88
09.03.10	0,33	3,2	52	90	10
19.03.10	0,495	3,2	80	94	6
25.03.10	0,495	3,4	43	89	11

Таблица 13. ИФА ЦСЖ на наличие антител к ВПГ пациента С.

Дата	IgM	IgG I	IgG II
09.03.10	0,818 (cut off — 0,68)	0,36 (cut off — 0,68)	0,002 (cut off — 0,21)
19.03.10	0,949 (cut off — 0,55)	0,433 (cut off — 0,30)	0,013 (cut off — 0,2)
25.03.10	0,434 (cut off — 0,55)	0,736 (cut off — 0,38)	0,013 (cut off — 0,2)

Состояние при выписке: активен, контактен. Нормальный режим сна и бодрствования. Менингеальных знаков нет. ЧН: зрачки D = S, не доводит правое глазное яблоко до наружной спайки, установочный нистагм при взгляде вправо. Лицо симметрично. Двигательная сфера: походка не нарушена. Умеренное повышение мышечного тонуса в левых конечностях. Сухожильные рефлексy D < S. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет. Чувствительных нарушений нет.

Проведенное лечение: ацикловир, 45 мг/кг/сутки, в/в, 44 дня, ВВИГ № 3, противосудорожная терапия, ноотропная терапия.

Данный клинический пример демонстрирует, благоприятный исход ВПГ-менингоэнцефалита у ребенка на фоне раннего назначения этиотропной терапии (2 сутки болезни).

Клиническое наблюдение № 3

Пациент К. (9 лет) поступил в стационар МО 08.08.2011.

Анамнез заболевания: в течение 4 суток — головная боль, повторная рвота, повышение температуры до 38,2 °С.

Жалобы: изменение сознания.

Клинический осмотр: состояние тяжелое. Сознание — кома 1. Кожа и видимые слизистые чистые. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, везикулярное. Тоны сердца ритмичные, звучные, ЧСС — 112. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига. ЧН: плавающие движения глазных яблок. Двигательная сфера: повышение мышечного тонуса в левых конечностях. Сухожильные рефлексy с

рук и ног вызываются, D < S. Патологические рефлексy: симптом Бабинского с 2 сторон. Положительный хоботковый рефлекс, сосательные движения. Статика и координация не проверялись по тяжести состояния.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- клинический анализ крови от 08.08.2011: без патологии;
- клинический анализ мочи от 09.08.2011: без патологии;
- компьютерная томография от 12.08.2011: диффузное снижение плотности вещества мозга в медиальных отделах правой височной области с отсутствием коры;
- клинический анализ ЦСЖ от 12.08.2011: белок — 0,33 г/л, цитоз — 177 в мкл, 84 % — лимфоциты, 16 % — нейтрофилы, глюкоза — 2,2 ммоль/литр.

Осмотр окулиста: плавающие движения глазных яблок, непостоянное расходящееся косоглазие. Реакция на свет живая. Венозное полнокровие.

ИФА сыворотки крови от 16.08.2011: IgM ВПГ — 1 : 800.

Клинический анализ ЦСЖ от 16.08.2011: белок — 0,33 г/л, цитоз — 8 в мкл, 60 % — лимфоциты, 40 % — нейтрофилы, глюкоза — 3,2 ммоль/литр.

На этом этапе заподозрено течение ВПГ-менингоэнцефалита, назначен ацикловир 30 мг/кг/сутки.

Компьютерная томография от 22.08.2011: диффузное снижение плотности вещества головного мозга в височной, нижних отделах лобной и теменно-затылочных областях справа.

До 05.09.2011 находился в ОРИТ.

К моменту перевода в отделение в неврологическом статусе: в сознании. Контакт формальный. В диалоге не заинтересован. Общая инактивность деятельности. Произвольная регуляция деятельности грубо нарушена. Непроизвольный уровень более сохранен. Критичность грубо снижена. Познавательные интересы не выражены. Способен кратковременно выполнять простую инструкцию. Близких родственников узнает частично. Явления

зрительной агнозии. В речи стереотипии. Эмоции не выражены. Навыки опрятности утрачены. Менингеальных знаков нет. ЧН: парез лицевого нерва слева по центральному типу. Двигательная сфера: голову держит, сидит самостоятельно. Ходит с поддержкой, правая нога активнее. Выраженные насильственные движения в правой руке. Активные движения ограничены в левых отделах. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по спастическому типу. Сухожильные рефлексy с рук и ног вызываются, D < S. Патологические рефлексy: симптом Бабинского с 2 сторон.

МРТ от 10.10.2011: множественные очаги в обоих полушариях (больше справа) разной степени давности: фиброз, некроз, кисты, геморрагии. Заключение: МРТ-данные соответствуют очаговому изменению серого и прилежащего белого вещества правых и левых височной, теменной и лобной долей. Учитывая несоответствие очагов сосудистым бассейнам, а также преимущественное поражение медиобазальных отделов височных долей, выявленные изменения соответствуют поствоспалительным изменениям вещества мозга (рисунок 3).

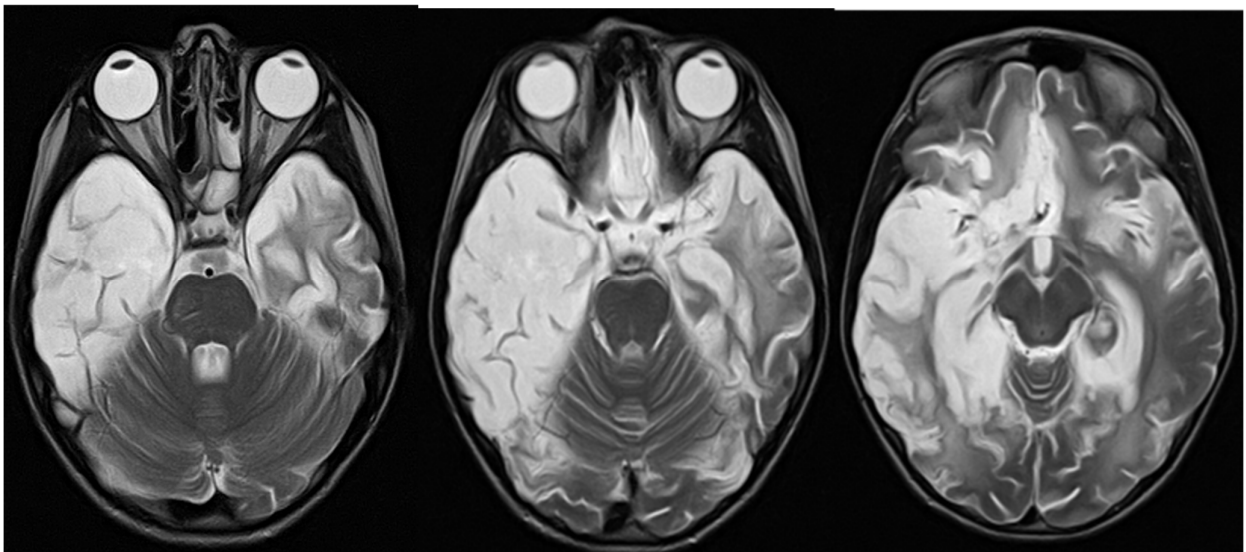


Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента К. (9 лет)

ЭЭГ от 20.12.2011 на фоне грубых диффузных изменений БЭА выявляется заинтересованность переднецентральных отделов и правой височной области.

Проведенное лечение: ацикловир 30 мг/кг/сутки, 30 дней, ВВИГ № 3, противосудорожная терапия, ноотропная терапия.

К моменту выписки 01.11.2011: в сознании. Вступает в речевой контакт, отвечает на простые вопросы, выполняет простые инструкции. Эмоциональность снижена. Произвольная деятельность нарушена. Периодически агрессивен. Навыки опрятности утрачены. Менингеальных знаков нет. ЧН: парез лицевого нерва слева по центральному типу. Двигательная сфера: голову держит, сидит, стоит у опоры, ходит с поддержкой. Неконтролируемые крупноразмашистые движения в правых конечностях. Тонус в левых конечностях несколько повышен, справа обычный. Сухожильные рефлексy с рук и ног вызываются, D < S. Патологических рефлексов нет.

В катамнезе, декабрь 2013 г.: в сознании. Доступен продуктивному контакту. В диалоге заинтересован. Выполняет простые инструкции. Гиперактивен. Произвольная деятельность нарушена. Критичность снижена. Познавательная деятельность выражена. Читает по слогам с ошибками. Письмо под диктовку прописными буквами. Устный счет прямой и обратный. Сохраняется плохая память на лица, слабая кратковременная память. Явления зрительной агнозии сохраняются. Речь разборчивая, фразовая. Эмоциональный фон несколько повышен. Навыки опрятности восстановились. Менингеальных знаков нет. ЧН: лицо симметрично. Слух сохранен. Двигательная сфера: самостоятельная ходьба. Тонус в левых конечностях несколько повышен, справа — обычный. Сухожильные рефлексy живые, равные. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет.

Данный клинический пример демонстрирует, неблагоприятный исход ВПГ-менингоэнцефалита у ребенка на фоне позднего назначения этиотропной терапии (9 суток).

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВВЗ- ИНФЕКЦИИ

Известно, что на фоне ВВЗ-инфекции возможно поражение нервной системы. В МКБ-10 существуют следующие диагнозы поражений нервной системы, ассоциированные с ВВЗ: В01.0 ветряная оспа с менингитом, В01.1 ветряная оспа с энцефалитом, В01.8 ветряная оспа с другими осложнениями.

В мировой литературе описаны случаи ОДЭМ, инсультов и полирадикулонейропатий при ветряной оспе, что требует дополнительного изучения данного вопроса [8,9,10,11]. В связи с вышесказанным возникла необходимость изучения неврологических осложнений при ВВЗ-инфекции у детей. В литературе нам встретился один обобщающий труд, показывающий соотношение форм поражения ЦНС у детей [12]. Более детальное изучение этого вопроса необходимо для понимания патогенеза и поиска возможности воздействия на патогенетические звенья процесса.

В ряде исследований показано, что ацикловир оказывает действие на ранней стадии ветряной оспы/опоясывающего герпеса, но отсутствуют сведения об эффективности препарата после 96 часов от начала заболевания [49,50]. Валацикловир — препарат, который может применяться на любой стадии ВВЗ-инфекции у взрослых; у детей до 12 лет Валацикловир не применяется. Таким образом, вопрос этиотропной терапии на поздних сроках течения ВВЗ-инфекции у детей остается открытым. Нашей задачей было описать клинические формы поражения нервной системы у детей при ВВЗ-инфекции и оценить эффективность противовирусной терапии.

В период с 2000 по 2014 гг. в Инфекционной клинической больнице № 1 г. Москвы наблюдались 84 пациента в возрасте от 2 до 16 лет, которые поступали в стационар с неврологическими симптомами после экзантемной формы ветряной оспы ($n = 82$) или опоясывающего герпеса ($n = 2$). При тщательном сборе анамнеза было уточнено, что все пациенты перенесли ветряную оспу в среднетяжелой форме.

Период от начала ветряной оспы до появления неврологической симптоматики составил: 6 [1; 14] дней.

Корреляции между возрастом и клинической формой поражения выявлено не было.

При поступлении в стационар у больных отмечались следующие жалобы: головная боль, рвота, повторный подъем температуры, шаткость походки, нарушения речи, генерализованные судороги.

Частота встречаемости симптомов/жалоб представлена в таблице 14.

Таблица 14. 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(%)
Повторный подъем температуры	32	39,0 %
Головная боль	51	62,2 %
Рвота	54	65,9 %
Генерализованные судороги	5	6,1 %
Менингеальные знаки	29	35,4 %
Атаксия	73	86,9 %
Интенционный тремор	33	40,2 %
Диффузная мышечная гипотония	46	56,0 %
Нарушение речи	26	31,7 %
Нистагм	16	19,5 %

Пациенты были разделены на группы в соответствии с поставленным диагнозом: мозжечковая атаксия, менингит, менингоэнцефалит, полирадикулонейропатия, острый диссеминированный энцефаломиелит, ишемический инсульт.

В таблице 15 и на рисунке 4 представлено распределение исследуемых больных по клиническим формам поражения нервной системы.

Таблица 15. Частота клинических форм поражения нервной системы у пациентов, инфицированных ВВЗ (n = 84)

Клинические формы поражения нервной системы	Количество больных, Абс. (%)	Средний возраст, лет	Сроки появления неврологической симптоматики, от начала высыпаний, 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]
Полирадикулонейропатия	4 (4,8 %)	7 [2; 11]	8 [3; 14]
ОДЭМ	1 (1,2 %)	6	6
Ишемический инсульт	1 (1,2 %)	12	9

[] — указаны минимальное и максимальное значение в группе.

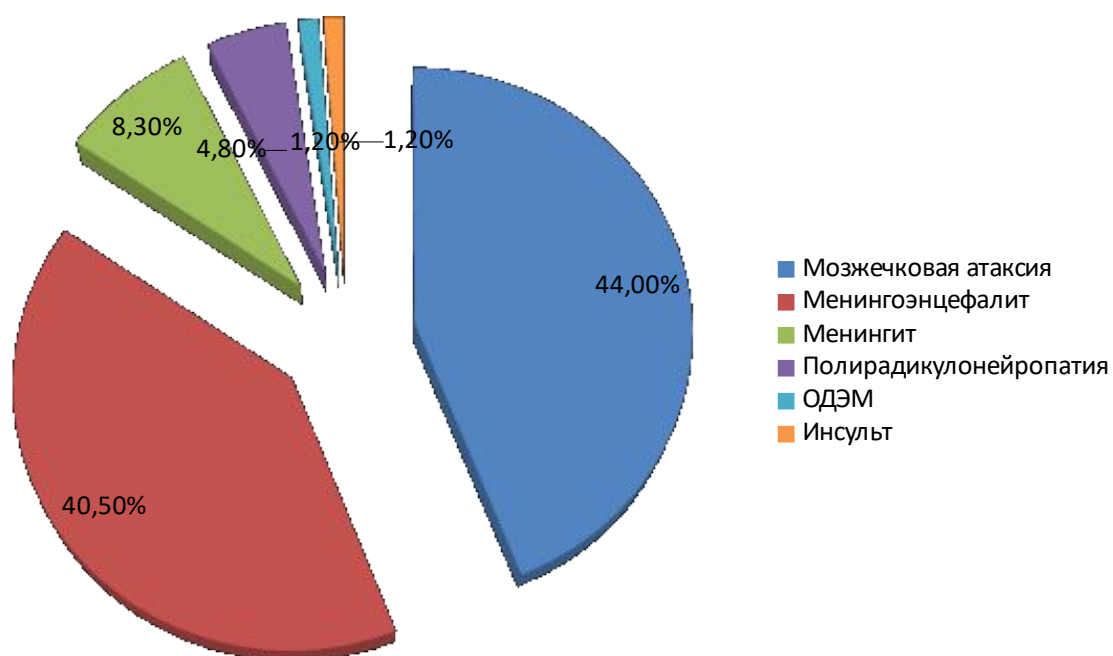


Рисунок 4. Частота клинических форм поражения нервной системы у пациентов, инфицированных ВВЗ (n = 84).

Острая мозжечковая атаксия

Диагноз «мозжечковая атаксия» был поставлен пациентам, имевшим симптомы поражения мозжечка при отсутствии менингеальных знаков.

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями (протоколы) по диагностике и лечению вирусных энцефалитов у детей, 16 пациентам была проведена люмбальная пункция. В клиническом анализе ликвора изменений выявлено не было. 21 пациенту люмбальная пункция не проводилась в связи с отказом родителей от процедуры. Течение заболевания было благоприятным, и все пациенты выписаны с полным купированием очаговой неврологической симптоматики. Клинические признаки поражения нервной системы у пациентов с диагнозом «мозжечковая атаксия» представлены в таблице 16.

Таблица 16. Частота клинических симптомов у пациентов с мозжечковой атаксией при ВВЗ инфекции (n = 37)

Жалобы/симптомы при поступлении	Количество пациентов, Абс.(%)
Повторный подъем температуры	13 (35,1 %)
Уровень сознания:	
• ясное,	34 (91,9 %)
• оглушение,	2 (5,4 %) 0
• сопор,	0
• кома 1,	1 (2,7 %)
• кома 2	
Общемозговые:	
• головная боль,	16 (43,2 %)
• рвота,	27 (73,0%)
• генерализованные судороги	1 (2,7 %)
Менингеальные знаки	1 (2,7 %)
Диффузная мышечная гипотония	31 (83,8 %)
Очаговые:	
• атаксия,	36 (97,3 %)
• тремор,	15 (40,5 %)
• нистагм,	10 (27,0 %)
• скандированная речь	16 (43,2 %)

В группе сравнения II пациентам (n = 9) была проведена люмбальная пункция, как и при поражении мозжечка на фоне ВВЗ-инфекции. В клиническом анализе ликвора изменений выявлено не было. Частота клинических симптомов при острой мозжечковой атаксии, возникшей на фоне лихорадочного заболевания, представлена в таблице 17.

Таблица 17. Частота клинических симптомов у пациентов с мозжечковой атаксией на фоне лихорадочного заболевания (n = 18)

Жалобы/симптомы при поступлении	Количество пациентов, Абс.(%)
Уровень сознания: • ясное, • оглушение, • сопор, • кома 1, • кома 2	18 (100 %) 0 0 0 0
Общемозговые: • головная боль, • рвота, • генерализованные судороги	9 (47,4 %) 4 (21,0 %) -
Менингеальные знаки	7 (37 %)
Диффузная мышечная гипотония	2 (10,5 %)
Очаговые: • атаксия, • тремор, • нистагм, • скандированная речь	19 (100 %) 4 (21,0 %) 2 (10,5 %) 8 (44 %)

Из вышеприведенных таблиц следует, что достоверной разницы в частоте очаговых симптомов поражения нервной системы при острой мозжечковой атаксии, развившейся на фоне ВВЗ-инфекции и на фоне лихорадочного заболевания, нет.

Менингоэнцефалит

Диагноз «менингоэнцефалит» был поставлен пациентам, у которых отмечалась очаговая неврологическая симптоматика в виде поражения мозжечка и экстрапирамидного пути, а также были выявлены воспалительные изменения в ЦСЖ. Группа пациентов с менингоэнцефалитом на фоне ВВЗ-инфекции оказалась также многочисленной, и прогноз в данной группе пациентов также был благоприятным. В таблице 18 представлены данные различных неврологических симптомов, выявленных у детей с менингоэнцефалитом.

Таблица 18. 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:	
• ясное,	28 (82,3 %)
• оглушение,	3 (8,8 %)
• сопор,	2 (5,9 %)
• кома 1,	0
• кома 2	1 (2,9 %)
Общемозговые:	
• головная боль,	26 (76,5 %)
• рвота,	22 (64,7 %)
• генерализованные судороги	4 (11,7 %)
Менингеальные знаки	19 (55,9 %)
Диффузная мышечная гипотония	15 (44,1 %)
Очаговые:	
• атаксия,	31 (91,2 %)
• тремор,	16 (47,0 %)
• нистагм,	5 (14,7 %)
• скандированная речь	9 (26,5 %)

Как видно из таблицы, в этой группе пациентов менингеальные знаки определялись более чем в половине случаев — у 19 из 34 наблюдаемых (55,9 %),

у остальных же отмечалось более тяжелое течение атактического синдрома, чем в группе пациентов с мозжечковой атаксией. Всем проводилась люмбальная пункция. Средние значения ликворограмм представлены в таблице 19.

Из таблицы 19 видно, что для менингоэнцефалитов, вызванных ВВЗ, характерен невысокий плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов при нормальном содержании глюкозы и белка.

Таблица 19. Средние значения показателей ликворограмм в острый период у детей с менингоэнцефалитом при ВВЗ инфекции

Показатели	Белок, г/литр	Глюкоза, ммоль/литр	Плеоцитоз, клетки	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %
Значения	0,26 [0,26; 0,33]	2,6 [1,0; 4,3]	86 [30; 233]	32 [0; 84]	68 [16; 100]

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.

В таблице 20 представлены данные клинических симптомов, выявленных в остром периоде у детей с менингитом.

Таблица 20. Частота клинических симптомов у пациентов с менингитом при ВВЗ инфекции (n = 7)

Клинические симптомы	Количество пациентов, Абс. (%)
Повторный подъем температуры	2 (28,6 %)
Общемозговые:	
• головная боль,	7 (100 %)
• рвота	4 (57 %)
Менингеальные знаки	5 (71,4 %)

Следует отметить, что у 5 пациентов жалобы возникли на фоне ветряной оспы, а у 2 — 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, а во втором — в сегментах S2-S3, была обнаружена во время врачебного осмотра наряду с положительными менингеальными знаками. В данной ситуации нельзя сказать, что появляется раньше, менингит или сыпь. Всем больным была проведена диагностическая люмбальная пункция. Средние значения показателей ликворограммы представлены в таблице 21.

Таблица 21. Средние значения ликворограммы в острый период у детей с менингитом при ВВЗ инфекции

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

Состав ликвора у пациентов с менингитом после ветряной оспы и на фоне опоясывающего герпеса не отличался. При данной форме поражения ЦНС отмечался невысокий плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов при нормальном содержании глюкозы и белка. Достоверной разницы в составе ЦСЖ при менингитах и менингоэнцефалитах ВВЗ-этиологии нет (U-критерий Манна – Уитни).

Полирадикулонейропатия

Мы наблюдали 4 пациентов с полирадикулонейропатией, у которых после ветряной оспы отмечалось появление интенсивной боли в ногах, мышечной слабости в конечностях, головной боли, рвоты. Частота выявления этих симптомов представлена в таблице 22. По данным электромиографии (ЭНМГ), было установлено наличие аксонально-демиелинизирующего процесса (n. medianus, n. tibialis).

Таблица 22. Частота клинических симптомов у пациентов с полирадикулонейропатией при ВВЗ инфекции (n = 4)

Клинические симптомы	Количество пациентов Абс. (%)
Общемозговые:	
• головная боль,	3 (75,0 %)
• рвота.	2 (50,0 %)
Болевой радикулярный синдром	4 (100,0 %)
Симптомы натяжения	4 (100,0 %)
Нейропатия лицевого нерва	4 (100,0 %)
Парез мягкого неба	3 (75,0 %)
Снижение мышечной силы до 3 баллов:	
• верхние конечности,	4 (100,0 %)
• нижние конечности,	4 (100,0 %)
• шея	2 (50,0 %)
Очаговые:	
• атаксия,	4 (100,0 %)
• тремор	4 (100,0 %)

Во время госпитализации больные находились в ясном сознании. Всем пациентам с полинейропатией была проведена люмбальная пункция: белково-клеточная диссоциация отмечена лишь у двух пациентов.

Все пациенты получили патогенетическую терапию и выписаны из стационара с выздоровлением.

В таблице 23 представлена частота клинических симптомов при полирадикулонейропатии на фоне ВВЗ-инфекции и полирадикулонейропатии неясной этиологии (группа сравнения III).

Таблица 23. Частота клинических симптомов у пациентов с полирадикулонейропатией при ВВЗ-инфекции (n = 4) и полирадикулонейропатией неясной этиологии (n = 7)

Клинические симптомы	Пациенты с полирадикулонейропатией при ВВЗ-инфекции (n = 4)	Пациенты с полирадикулонейропатией неясной этиологии (n = 7)
Общемозговые: • головная боль, • рвота	3 (75,0 %) 2 (50,0 %)	0 0
Очаговые: • атаксия, • тремор	4 (100,0 %) 4 (100,0 %)	1 (14,3 %) 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: • верхние конечности, • нижние конечности, • шея	4 (100,0 %) 4 (100,0 %) 2 (50,0 %)	1 (14,3 %) 1 (14,3 %) 1 (14,3 %)
Снижение мышечной силы ниже 3 баллов: • верхние конечности, • нижние конечности, • шея		6 (85,7 %) 6 (85,7 %) 6 (85,7 %)

Группы пациентов сравнивались с применением точного критерия Фишера ($p < 0,05$). В группе пациентов, у которых на фоне ветряной оспы возникла полирадикулонейропатия, 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. В группе сравнения: поражение черепных нервов возникало на фоне грубых парезов мышц конечностей и туловища (2 и менее баллов). Атаксия и тремор также

встречались у всех детей с полирадикулонейропатией на фоне ВВЗ-инфекции, а в группе сравнения атаксия отмечена лишь у 1 пациента. Тремора не было ни у кого.

Клинические примеры

Ишемический инсульт и ОДЭМ — редкие заболевания в детском возрасте. Ниже приведено клиническое описание пациента с ОДЭМ после ветряной оспы ввиду того, что это единичный случай. В литературе подобные сообщения малочисленны и в основном относятся к пациентам старшей возрастной группы [9].

Клинический случай № 4

Пациент К. (6 лет) поступил в ИКБ № 1 г. Москвы 18.11.2002.

Анамнез заболевания: с 12.11.2002 ребенок переносил типичную форму ветряной оспы, получал симптоматическую терапию. 18.11.2002 отмечен подъем температуры до 38,0 °С, появилась головная боль и шаткость походки.

Жалобы: головная боль, шаткость походки.

Клинический осмотр: состояние средней тяжести. В сознании, адекватен. Кожа розовая, умеренное количество везикулярных элементов. Видимые слизистые чистые. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, везикулярное. Тоны сердца ритмичные, звучные, ЧСС — 95. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига. ЧН — норма. Двигательная сфера: диффузное снижение мышечного тонуса. Сухожильные рефлексы с рук и ног оживлены, равные. Патологических рефлексов нет. В пробе Ромберга неустойчив, тремора нет.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- клинический анализ крови при поступлении выявил лейкоцитоз до 20,8 $\times 10^9/\text{л}$;

- клинический анализ ликвора от 20.11.2002: белок — 0,264 г/л, цитоз — 39 в мкл, 47 % — лимфоциты, 53 % — нейтрофилы, глюкоза — 2,2 ммоль/л.

Осмотр окулиста: глазное дно без патологии.

Поставлен диагноз «менингоэнцефалит». Назначена симптоматическая терапия.

03.12.2002 состояние пациента ухудшилось: жалобы на головокружение, двоение в глазах. При осмотре: выраженная вялость, сонливость. Грубый нистагм, лицо симметрично. Снижение мышечного тонуса, сухожильные рефлексы оживлены с расширением рефлексогенных зон, неугасающий клонус правой стопы. Тазовых расстройств нет. В вертикальном положении — грубая атаксия.

04.12.2002 проведена компьютерная томография: срединные структуры не смещены. Желудочки не расширены. Участков патологической плотности в веществе мозга не выявлено.

Магнитно-резонансная томография от 10.12.2002: определяются множественные очаги гиперинтенсивного сигнала в T2 и изоденсивного в T1 с нечеткими контурами и размером от 5 до 13 мм, местами сливающиеся между собой. После введения контрастного вещества вышеуказанные очаги контраст не накапливали.

Заключение: МРТ-данные соответствуют многоочаговому поражению вещества головного мозга, вероятнее всего демиелинизирующего генеза. Учитывая диссеминацию процесса в пространстве, но отсутствие диссеминации во времени, данные изменения соответствуют острому диссеминированному энцефаломиелиту (рисунок 5).

Клинический анализ ликвора от 11.12.2002: белок — 0,264 г/л, цитоз — 3 в мкл, глюкоза — 3,1 ммоль/л.

Исследование ликвора методом ИФА на вирус Варицелла – Зостер от 16.12.2002: обнаружены антитела класса IgM, IgG — в сомнительном титре.

На основании жалоб, собранного анамнеза и данных лабораторно-инструментальных исследований был выставлен диагноз «острый диссеминированный энцефаломиелит».

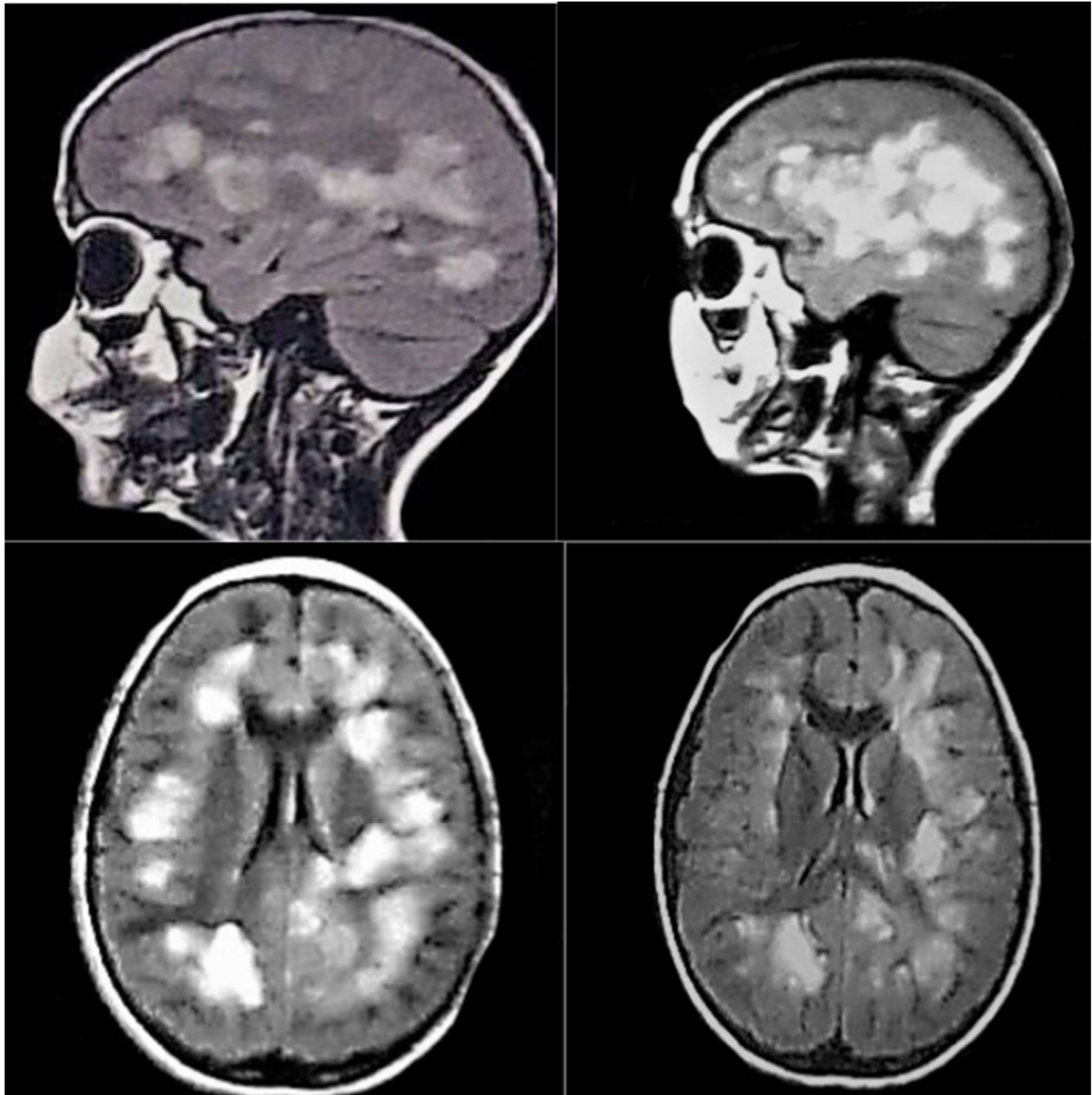


Рисунок 5. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента П. (6 лет)

Проведенное лечение: дексаметазон (из расчета 1,5 мг/кг/сутки по преднизолону) с 04.12.2002 по 14.12.2002.

На фоне проводимого лечения состояние с положительной динамикой: неврологическая симптоматика полностью купирована.

В удовлетворительном состоянии пациент выписан под наблюдение невролога по месту жительства.

Данный клинический пример демонстрирует способность ВВЗ провоцировать демиелинизирующие процессы в ЦНС.

Ишемический инсульт — известное осложнение после ВВЗ-инфекции. В объемном исследовании детей после ВВЗ-инфекции отмечено, что ишемический инсульт возникает в период от 2 недель до 6 месяцев после перенесенной ветряной оспы [10]. Мы наблюдали одного пациента с ишемическим инсультом, развившимся на 7-е сутки от начала ветряной оспы.

Клинический случай №5

Пациент Х. (12 лет) поступил в ИКБ № 1 г. Москвы 15.05.2011.

Анамнез заболевания: 06.05.2011 на фоне нормальной температуры возникла везикулярная сыпь, самочувствие пациента было удовлетворительным. С 09.05.2011 отмечалось повышение температуры до 39,0 °С, длительность лихорадки — до 4 дней. 14.05.2011 температура нормализовалась, но отмечалось появление головной боли и повторной рвоты. 15.05.2011 отмечались эпизоды психомоторного возбуждения, ребенок перестал быть доступным продуктивному контакту.

Жалобы: угнетение сознания

Клинический осмотр: состояние тяжелое. Сознание угнетено до уровня сопора. Кожа розовая, умеренное количество постветряночных элементов. Видимые слизистые чистые. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, везикулярное. Тоны сердца ритмичные, звучные, ЧСС — 105. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: грубая ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига. ЧН — норма. Двигательная сфера: повышение мышечного тонуса в левых конечностях. Сухожильные рефлексy с рук и ног вызываются, D < S. Патологических рефлексов нет. Статика и координация не проверялись по тяжести состояния.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

Клинический анализ крови при поступлении выявил лейкоцитоз до 13,4, где 87 % — гранулоциты;

Клинический анализ ликвора от 15.05.2011: белок — 0,264 г/литр, цитоз — 217 в мкл, 85 % — лимфоциты, сахар — 3,2 ммоль/литр.

Компьютерная томография от 15.05.2011: диффузный отек мозга.

Клинический анализ ликвора от 25.05.2011: белок — 0,264 г/литр, цитоз — 7 мкл, лимфоциты — 98 %, нейтрофилы — 2 %, сахар — 3,0 ммоль/литр.

Компьютерная томография от 07.06.2011: слева определяется очаг клиновидной формы в сером и прилежащем белом веществе, вероятнее всего сосудистого генеза. Умеренная асимметричная вентрикулодилатация (рисунок 6).

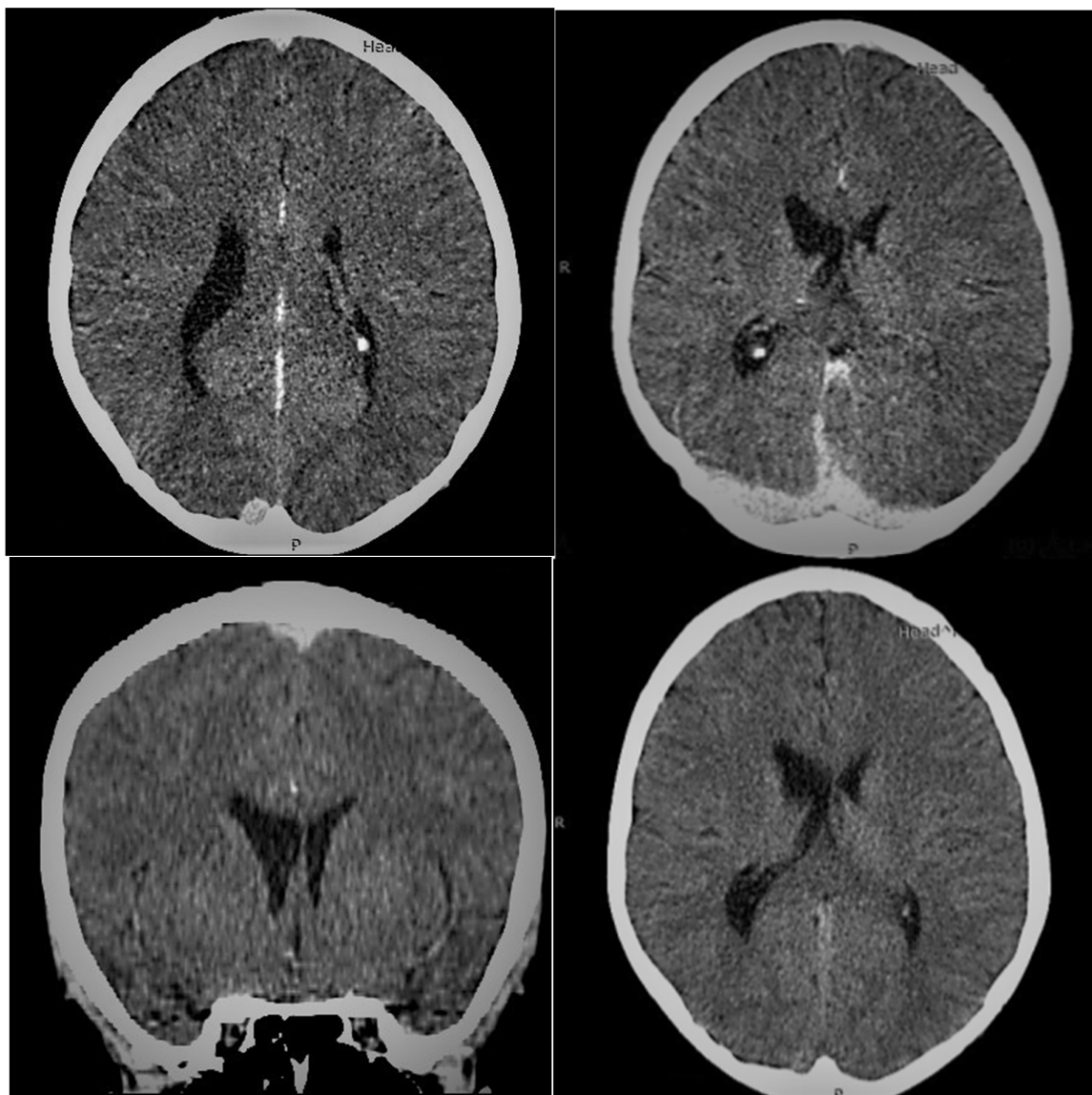


Рисунок 6. Компьютерная томография головного мозга пациента X. (12 лет)

Ниже приведены результаты иммуноферментного анализа ЦСЖ и сыворотки в динамике (рисунок 7, 8).

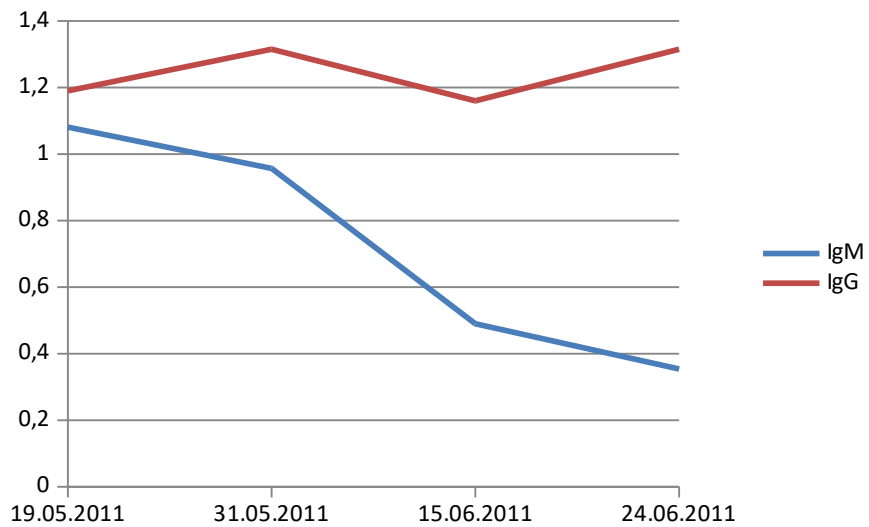


Рисунок 7. Динамика титров антител к ВВЗ в сыворотке крови

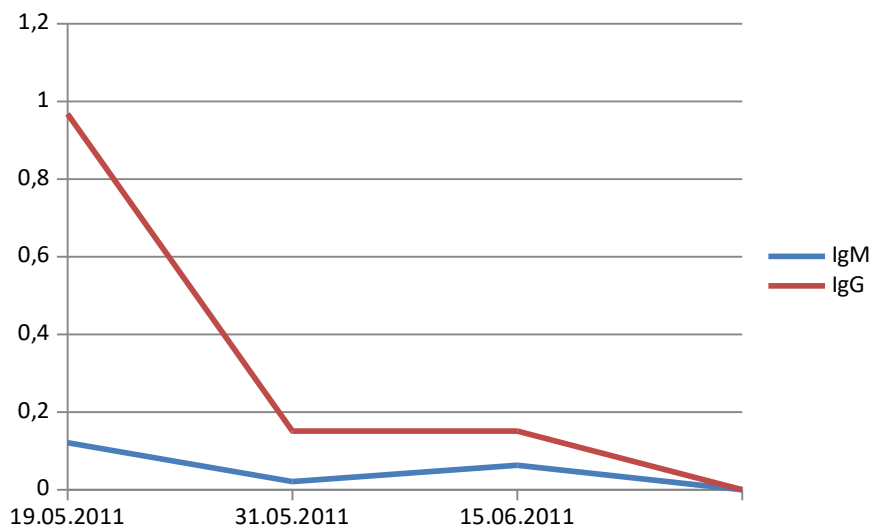


Рисунок 8. Динамика титров антител к ВВЗ в ликворе

Проведенное лечение: ацикловир (30 мг/кг/сутки) с 18.05.2015 в течение 30 дней, ВВИГ (2 г/кг/курс).

На фоне проводимого лечения состояние с положительной динамикой: неврологическая симптоматика полностью купирована. В удовлетворительном состоянии пациент выписан под наблюдение невролога по месту жительства.

Повторное МРТ от 24.08.2017: патологических изменений интенсивности МР-сигнала в веществе головного мозга не выявлено. Интраселлярное

Общий анализ крови

В остром периоде проведен клинический анализ крови всем пациентам. В таблице 24 представлены изменения показателей клинического анализа крови в зависимости от формы поражения нервной системы.

Таблица 24. Изменения показателей клинического анализа крови у пациентов с различными формами поражения нервной системы при ВВЗ инфекции

		Атаксия	Менингоэнцефалит	Менингит	Полинейропатия
Эритроциты 4,0–5,2 x 10 ¹² /л	↑	0	0	0	1 (25,0 %)
	=	37 (100,0 %)	35 (100,0 %)	7 (100,0 %)	3 (75,0 %)
Тромбоциты 180–320 x 10 ⁹ /л	↓	0	0	0	0
	↑	0	3 (8,6 %)	2 (28,6 %)	0
	=	37 (100,0 %)	32 (91,4 %)	5 (71,4 %)	4 (100,0 %)
Лейкоциты 4,0–8,8 x 10 ⁹ /л	↓	0	0	0	0
	↑	4 (10,8 %)	16 (45,7 %)	3 (42,9 %)	2 (50,0 %)
	=	33 (89,2 %)	19 (54,3 %)	4 (57,1 %)	2 (50,0 %)
Нейтрофилы 45–60 %	↓	0	0	0	0
	↑	0	6 (17,1 %)	0	0
	=	37 (100,0 %)	29 (82,9 %)	7 (100,0 %)	4 (100,0 %)
Лимфоциты 28–44 %	↓	0	0	0	0
	↑	1 (2,7 %)	1 (2,9 %)	0	0
	=	36 (97,3 %)	34 (97,1 %)	7 (100,0 %)	4 (100,0 %)
СОЭ 2–15 мм/ч	↓	0	0	0	0
	↑	2 (5,4 %)	3 (8,6 %)	0	0
	=	35 (94,6 %)	32 (91,4 %)	7 (100,0 %)	4 (100,0 %)
	↓	0	0	0	0

↑ обозначает повышение значения выше референса;

↓ обозначает понижение значения ниже референса;

= означает, что значение находится в пределах референса, определенного в общей популяции здоровых детей старше 1 года.

Из таблицы 24 видно, что изменения в периферической крови наблюдаются редко и статистически значимых различий в анализах периферической крови при различных клинических формах болезни нет. Клинический анализ крови не помогает провести дифференциальную диагностику: все отклонения от нормы у данной группы пациентов характерны практически для любой вирусной инфекции.

Электроэнцефалография (ЭЭГ)

63 пациентам была проведена электроэнцефалография в остром периоде. У 33 пациентов (52 %) ЭЭГ соответствовала варианту возрастной нормы. Как распределились изменения биоэлектрической активности мозга (БЭА), продемонстрировано в таблице 25.

Таблица 25. Частота изменений биоэлектрической активности мозга при различных формах поражения нервной системы при ВВЗ инфекции

	Мозжечковая атаксия		Менинго-энцефалит		Менингит		Полирадикуло-нейропатия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЭЭГ:								
Норма	14	51,9 %	13	44,8 %	4	80,0 %	2	100,0 %
Легкие изменения БЭА	7	25,9 %	12	41,4 %	1	20,0 %	0	
Умеренные изменения БЭА	5	18,5 %	2	7,0 %	0		0	
Грубые изменения БЭА	1	3,7 %	1	3,4 %	0		0	
Очаг эпилептической активности	0		1	3,4 %	0		0	

В результате проведенного исследования установлено, что изменения биоэлектрической активности мозга чаще носили легкий и умеренный характер. Грубые изменения БЭА (характерные для отека головного мозга) отмечались лишь у 2 пациентов, у одного пациента зарегистрировано наличие комплекса «пик-волна» (эпилептиформность).

Магнитно-резонансная и компьютерная томография

В соответствии с целями и задачами данного исследования в остром периоде 13 пациентам была проведена нейровизуализация. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 26.

Очаговые изменения выявлены у пациентов при инсульте и ОДЭМ. Изменения в головном мозге характерны для данных патологий (в описании клинических случаев прилагаются изображения).

При иных клинических формах патологии головного мозга не было выявлено у 5 обследованных, расширение ликворных пространств отмечено у 4 пациентов, диффузное снижение плотности вещества головного мозга отмечалось у 2 пациентов.

В группе сравнения при атаксиях не ВВЗ-этиологии ($n = 19$) нейровизуализация была проведена 10 пациентам (КТ — 3, МРТ — 7): патологии выявлено не было.

В перспективе необходимо проводить МРТ головного мозга всем пациентам с поражениями нервной системы, ассоциированными с ВВЗ, для уточнения характера процесса

Таблица 26. Характер поражений головного мозга при различных формах поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции

	Атаксия (n = 1)	Менингоэнцефалит (n = 9)	Полинейропатия (n = 1)	ОДЭМ (n = 1)	Инсульт (n = 1)
КТ		Патологических изменений интенсивности МР-сигнала в веществе головного мозга не выявлено (n = 1). Расширение ликворных пространств(n = 1). Участки снижения плотности вещества головного мозга(n = 2)			КТ слева: определяется очаг клиновидной формы в сером и прилежащем белом веществе, вероятнее всего сосудистого генеза.
МРТ	Патологических изменений интенсивности МР-сигнала в веществе головного мозга не выявлено	Патологических изменений интенсивности МР-сигнала в веществе головного мозга не выявлено (n = 2). Расширение ликворных пространств(n = 3)	Патологических изменений интенсивности МР-сигнала в веществе головного мозга не выявлено	В области ножек мозга слева в глубине теменных долей обоих полушарий определяются очаги гиперинтенсивного сигнала в Т2 и изоденсивного в Т1 с нечеткими контурами размером от 5 до 13 мм, местами сливающиеся между собой.	

Иммуноферментный анализ

Иммуноферментный анализ ликвора и сыворотки крови на обнаружение антител классов IgM и IgG к ВВЗ проведен 18 пациентам. В таблице 27 продемонстрирована частота обнаружения диагностического титра антител в ЦСЖ и сыворотке крови.

Таблица 27. Частота обнаружения диагностического титра антител М и G классов в ЦСЖ и сыворотке крови у пациентов с поражением нервной системы при ВВЗ-инфекции

Наличие изменений	В ЦСЖ (n = 18)	Дни от начала в/о	В крови (n = 18)	Дни от начала в/о
IgM	8 (44,5 %)	9,5 [7; 16]	16 (88,9 %)	13 [5; 33]
IgG	13 (72,3 %)	9,5 [5; 16]	18(100 %)	13 [5; 33]
Группа сравнения II (n = 18)				
IgM	0/2		0/7	
IgG	0/2		2/7	

Антитела класса IgM в ликворе обнаруживались у пациентов с различными формами болезни (менингит, полирадикулонейропатия, менингоэнцефалит). Антитела класса IgG в ликворе обнаруживались в 72,3 %. В сыворотке крови антитела обоих классов в диагностическом титре были обнаружены у всех обследованных, кроме двух, которые переносили опоясывающий герпес и не имели в сыворотке крови антитела класса М, но имели IgG в высоком титре.

В динамике прослеживали титр IgM в сыворотке крови 7 пациентов, длительность циркуляции которых составила 41 [19; 54] дней.

ЦСЖ (n = 2), сыворотка крови (n = 7) пациентов из группы сравнения № 2 также исследовалась методом ИФА на обнаружение антител к ВВЗ. В ЦСЖ антител к ВВЗ не обнаруживалось, в сыворотке крови IgM также не обнаруживалось, у 2 пациентов в сыворотке крови были обнаружены IgG (в анамнезе — ветряная оспа). Таким образом, можно заключить, что ИФА

ликвора может быть использован в качестве диагностического критерия при подозрении на ВВЗ-этиологию процесса.

Длительность госпитализации пациентов ($n = 84$) была различной и зависела от формы поражения нервной системы.

В таблице 28 указана средняя продолжительность госпитализации больных с различными формами поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции.

Таблица 28. Средняя продолжительность госпитализации больных с различными формами поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции

Формы поражения нервной системы	Среднее количество койко-дней ($M \pm m$)
Мозжечковая атаксия ($n = 37$)	$16,5 \pm 8,4$
Менингоэнцефалит ($n = 35$)	$21,4 \pm 8,4$
Менингит ($n = 7$)	$15,4 \pm 5,2$
Полирадикулонейропатия ($n = 4$)	$43,3 \pm 27,4$
ОДЭМ ($n = 1$)	29
Ишемический инсульт ($n = 1$)	37

Из таблицы видно, что длительность госпитализации была продолжительнее у пациентов с демиелинизирующим процессом (ОДЭМ, полирадикулонейропатия), что, вероятно, было связано с более длительным периодом реабилитации.

Лечение

1 группа пациентов ($n = 48$), в которую вошли пациенты с мозжечковой атаксией, менингоэнцефалитом, полирадикулонейропатией, менингитом, получала патогенетическое и симптоматическое лечение. 2 группа ($n = 29$), в которую также вошли пациенты с мозжечковой атаксией, менингоэнцефалитом, полирадикулонейропатией, менингитом, наряду с патогенетическим и симптоматическим лечением получала ацикловир. Ацикловир назначался в дозе 10 мг/кг/сутки при внутривенном введении, при пероральном приеме 1000 мг/сутки. (Таблица 12).

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

Ацикловир назначался в дозе 10 г/кг/сутки при внутривенном введении, при пероральном приеме — 1000 мг/сутки (таблица 29).

Таблица 29. Продолжительность неврологической симптоматики у пациентов с различными формами поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции (в группе пациентов, получавших ацикловир, и в группе пациентов, получавших базисную терапию)

	Группа I (N = 48)	Группа II (N = 29)
Возраст	6 [3; 14]	6 [2; 15]
Пол муж./жен.	22/26	19/10
Продолжительность неврологической симптоматики у пациентов (сутки)	20 [13; 23]	13 [10; 20]

Эффективность оценивалась по длительности неврологической симптоматики (сутки) с использованием U-критерия Манна – Уитни. Отличия достоверны ($p < 0,01$), из чего следует, что позднее назначение ацикловира при поражениях нервной системы при ВВЗ-инфекции эффективно и влияет на длительность болезни.

Обсуждение

ВППГ может вызывать различные заболевания ЦНС, но наиболее частое и тяжелое из них – это менингоэнцефалит, на него приходится 20 % всех случаев менингоэнцефалита. Известно, что вирус простого герпеса является одной из самых распространенных причин летальности от менингоэнцефалита во всем мире [1].

Менингоэнцефалит может манифестировать у людей любого возраста, но примерно треть всех случаев приходится на детей старше 6 месяцев и подростков [23]. 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 ВППГ-менингоэнцефалитом в возрасте от 3 до 7 лет нам не встречались.

Различают два серотипа данного вируса, именуемых ВППГ 1 типа и ВППГ 2 типа. Известно, что 90% случаев менингоэнцефалита у иммунокомпетентных пациентов вызвано ВППГ-1, в то время как ВППГ-2 имеет тенденцию вызывать менингит или менингоэнцефалит у людей с ослабленным иммунитетом и новорожденных [19]. В наше исследование были включены дети старше 3 месяцев, и лишь у 1 ребенка подтверждена этиологическая роль ВППГ 2 типа в развитии менингита.

Ацикловир — один из самых известных противовирусных препаратов, был синтезирован в 1974 году. Изобретение и внедрение ацикловира в медицинскую практику произвело переворот в лечении нейроинфекций, вызванных ВППГ, и привело к снижению летальности с 70 до 19–30 % [107,108,109], однако проблема не была решена полностью по двум причинам. Первая причина состоит в том, что инвалидизирующие последствия ВППГ-менингоэнцефалита наступают достаточно часто [110,111,112] даже при своевременном назначении этиотропной терапии, хотя тяжесть инвалидизирующих последствий менее выражена [113]. Вторая причина, это своевременность противовирусной терапии: наиболее эффективным, с точки

зрения прогноза, считается применение ацикловира в первые 48 часов с начала манифестации заболевания [113,114,115]. В связи с этим, врач-клиницист должен распознать симптомы этого заболевания у пациента и назначить терапию как можно раньше [116]. Тем не менее, современная организация здравоохранения и методы диагностики часто не позволяют поставить диагноз в первые 3 суток от начала заболевания.

В настоящее время нейровизуализация и исследование ЦСЖ с помощью ПЦР стали золотым стандартом диагностики ВПГ-менингоэнцефалитов.

Положительная прогностическая ценность ПЦР ЦСЖ достигает 95% [117]. Считается, что диагностическим порогом для ПЦР является наличие в анализируемом образце около 10 копий вирусной ДНК. Тем не менее, даже при правильной технике проведения реакции этот метод не является однозначным, т.к. может давать ложноотрицательные результаты до 5 % случаев [118,119]. Существует ряд причин ложноотрицательных результатов ПЦР на ранних сроках болезни. Первая причина состоит в том, что основная часть процесса репликации вируса протекает в тканях мозга и только малая доля вирионов может попасть в ЦСЖ, где вирусную ДНК можно определить с помощью ПЦР. Существуют описания отрицательных результатов ПЦР в более чем 25 % случаев из-за низкого уровня репликации вируса [80]. Это имеет отношение, в первую очередь, к диагностике стертых форм заболевания. В связи с этим такие формы наименее вероятно будут диагностированы с помощью ПЦР. Вторая причина ложноотрицательных результатов – это короткий промежуток времени, когда вирус присутствует в ЦСЖ. Наиболее вероятно его выявление в ЦСЖ с 3 до 14 суток от начала ВПГ-менингоэнцефалита [76,77,78]. При отрицательном результате исследования ЦСЖ с помощью ПЦР, но сохраняющемся подозрении на ВПГ-менингоэнцефалит Британская ассоциация неврологов, рекомендует повторное исследование ликвора методом ПЦР через 24 часа [79].

В нашем исследовании у пациентов с ВПГ-менингоэнцефалитом вирусная ДНК не была выявлена с помощью ПЦР в ЦСЖ в 2 из 7 исследований

в период 10-дневного срока от начала болезни. После 10 дней от начала болезни исследование ЦСЖ с помощью ПЦР проводилась 5 пациентам: ДНК ВПГ не была обнаружена ни в одном из образцов, что согласуется данным литературных источников [120].

При отрицательном результате исследования ЦСЖ с помощью ПЦР у пациентов с подозрением на ВПГ-менингоэнцефалит можно проводить серологические исследования ЦСЖ и сыворотки крови [109]. Установлено, что повышенный индекс IgG может служить маркером инфекции ЦНС [121,122]. Также диагностически значимыми считается обнаружение IgM в ЦСЖ [123,124].

В нашей работе серологические исследования продемонстрировали свою значимость: у 18 из 20 пациентов обнаружена интратекальная продукция IgG и IgM к ВПГ в ЦСЖ. Тем не менее у 2 из 20 пациентов (10 %) серологические исследования ЦСЖ были отрицательными. У этих детей отмечалась длительная циркуляция IgM антител в крови, что, в сочетании с клинической картиной и данными нейровизуализации, позволило поставить верный диагноз.

IgM в ЦСЖ в части случаев определялись в первую неделю болезни, но регулярно у всех обследованных только с 30 дня болезни.

Диагностический титр IgG в ЦСЖ на разных сроках болезни выявлялся в 80% образцах ЦСЖ, и только после 45-го дня болезни — во всех пробах.

Таким образом, лабораторная диагностика имеет свои временные рамки. Серологические тесты дают убедительное подтверждение диагноза после 30 дня от начала болезни, а исследование ЦСЖ с помощью ПЦР не информативно после 10 дня болезни, а в ранние сроки возможны ложноотрицательные результаты.

Нейровизуализация является одним из основных методов исследования при подозрении на менингоэнцефалит [125]. А. Riera-Mestre с коллегами не рекомендует проведение КТ головного мозга при доступности МРТ [94]. Следует отметить, что в 10% ПЦР-положительных в отношении ВПГ пациентов при МРТ изменений в головном мозге не выявляются [95].

Признаки патологии на МРТ при ВПГ-менингоэнцефалите обычно возникают рано и демонстрируют отек и некроз в височных долях [95]. На T2-взвешенном изображении наблюдаются характерные повреждения с повышением интенсивности сигнала медиальной и нижней поверхности височной доли с продолжением на островок [106,109].

По данным литературных источников, в первые дни болезни предпочтительно проведение МРТ в режиме DWI, так как в течение первых 72 часов в режиме DWI может быть выявлен вазогенный отек и некротические изменения мозговых тканей [5; 96; 97].

В нашем исследовании нейровизуализация проводилась всем больным после 3 суток от начала заболевания. Изменения в головном мозге обнаружены у 19 из 20 (95%) пациентов с ВПГ-менингоэнцефалитом и выявлялись при нейровизуализации независимо от используемого метода. У нескольких пациентов в возрасте старше 7 лет изменения в головном мозге носили односторонний характер (как правило, поражалась правая гемисфера), у детей младшего возраста поражение всегда носило двухсторонний характер.

Анатомически повреждения мозга при ВПГ-менингоэнцефалите, как правило, выявляются в теменно-височных областях и располагаются билатерально [126,127,128]. В нашем исследовании в остром периоде ВПГ-менингоэнцефалита наиболее часто поражались височные и теменные доли, однако лобные и затылочные также имели характерные поражения в половине случаев. А в исходе заболевания обширность поражения головного мозга составила: височные доли - 95%, теменные доли - 85%, лобные доли - 80%, затылочные доли - 50%, т.е. обширность поражения превалировала над изменениями в остром периоде, что не коррелировало с ранним назначением ацикловира. Вероятно, это происходит за счет неспецифического поражения (отек, набухание, ишемия, демиелинизация) в остром периоде.

Данные об обширности поражения необходимы для выбора стратегии медицинской и социальной реабилитации.

Известно, что ЭЭГ обладает ограниченной диагностической пользой при ВПГ – менингоэнцефалите.

По нашим данным электроэнцефалографическое исследование, проведенное у пациентов с менингоэнцефалитом, вызванным ВПГ, демонстрирует, что большинство больных имеют грубые нарушения в биоэлектрической активности: в группе детей младшего возраста (от 0 до 3 лет) этот показатель равен 100 %, у детей старшего возраста (от 7 до 15 лет) только 33 %, причем отмечались не только грубые, но и умеренные, и даже легкие формы поражения. Вероятно, это связано с большей зрелостью головного мозга.

У половины пациентов зарегистрированы комплексы «пик-волна» (эпиактивность), что необходимо учитывать при назначении терапии (достоверной разницы в зависимости от возраста не отмечено).

Таким образом, нейровизуализация, исследования ЦСЖ с помощью ПЦР и ИФА являются основными критериями постановки диагноза ВПГ-менингоэнцефалита. В условиях современного здравоохранения их применение может быть отсрочено, и по вышеописанным причинам в первые дни заболевания результаты обследования могут быть ложноотрицательными. Таким образом, на ранних этапах ВПГ-менингоэнцефалита врач-клиницист должен опираться в первую очередь на клинические симптомы и широко используемые клинические методы диагностики.

По мнению Протаса И.И. (2000 г.), клиническая картина ВПГ-менингоэнцефалита характеризуется повышением температуры, нарушением сознания, судорогами и при типичном течении не требует проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями нервной системы [129], но ряд исследователей считают ВПГ-менингоэнцефалит на ранних сроках заболевания трудно диагностируемым [111, 125, 130]. Симптомы ВПГ-менингоэнцефалита включают лихорадку, головную боль, повышенную возбудимость или спутанное сознание, двигательный неврологический дефицит (парезы/параличи), афазию и судороги. Данный симптомокомплекс отражает

стадию репликации вируса с сопутствующим воспалением медиальной части височной доли и орбитальной поверхности лобной доли большого полушария [20].

Наиболее сложно диагностировать ВПГ-менингоэнцефалит у детей в возрасте до 3 лет. В частности из-за того, что в дебюте болезни на фоне повышения температуры у детей могут отмечаться катаральные явления и диспептические расстройства, что может привести к постановке неверного диагноза и отсрочить этиотропную терапию. В нашем исследовании у 14 % детей в возрасте от 0 до 3 лет в остром периоде отмечались эпизоды жидкого стула и у 14 % – катаральные явления. Также следует отметить, что в настоящем исследовании герпетические высыпания в дебюте ВПГ-менингоэнцефалита отсутствовали, что совпадает с данными литературы [106,110,131].

По нашим данным в дебюте менингоэнцефалита, вызванного ВПГ, у 60% детей отмечается снижение гемоглобина до 90 г/л, в 80% — лейкоцитоз, из них в 87,5% отмечается нейтрофильный сдвиг. Повышение АСТ отмечено у 55% пациентов, а АЛТ — у 30%. Эти данные совпадают с представленными в литературе [106,110]. Показатели периферической крови при ВПГ-менингоэнцефалите имеют некоторые особенности, но не позволяют провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями нервной системы.

Исследование ЦСЖ является важным диагностическим критерием менингоэнцефалита. В нашем исследовании воспалительные изменения в ЦСЖ обнаруживались у всех пациентов. Тут следует сказать, что люмбальная пункция проводилась не ранее 3 суток от начала заболевания. По литературным данным, повышение уровня белка и лейкоцитов в ЦСЖ отмечается у 85% пациентов с менингоэнцефалитом, вызванным ВПГ, а 8% пациентов количество лейкоцитов в ЦСЖ не превышает нормальный уровень [67,68,69,126].

При этом отмечается, что патологические изменения в ЦСЖ у детей могут формироваться более длительное время чем у взрослых [25].

По данным литературы эритроциты обнаруживаются в 50% образцов ЦСЖ при ВПГ – менингоэнцефалите [110], в нашем исследовании эритроциты в ликворе при первичной пункции обнаруживались у 20 % пациентов.

Таким образом, в первые дни заболевания ВПГ-менингоэнцефалитом основными критериями, позволяющими начать противовирусную терапию, являются клинические признаки.

По нашим данным, такими критериями у детей на этапе лабораторного и инструментального обследования явились: фебрильная температура (100%), клонико-тонические судороги (90%), парезы/параличи (80%), нейропатия лицевого нерва (75%), изменение сознания (70%). Для детей в возрасте 7 лет и старше симптомами, указывающими на ВПГ-менингоэнцефалит, могут быть острое психическое расстройство и лихорадка. В литературе указывается, что у пожилых и иммунокомпромитированных лиц ВПГ-менингоэнцефалит нередко дебютирует с острых психических расстройств [132], но повышение температуры не является обязательным симптомом [131].

Таким образом, назначать терапию ацикловиром необходимо при наличии у ребенка фебрильной температуры в сочетании хотя бы с 2 из 3 критериев:

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

Противовирусное лечение должно быть начато уже при подозрении на герпетическую этиологию процесса [79;92,133]. Ацикловир является эффективным и малотоксичным препаратом [134] и обладает хорошей переносимостью [135]. Согласно официальной инструкции к препарату, основным недостатком ацикловира является его нефротоксичность. Исследования, посвященные этому вопросу, показали, что к факторам риска развития поражения почек относятся: доза >15 мг/кг/прием, пожилой возраст и сопутствующее назначение цефтриаксона [136,137]. Назначение ацикловира требует мониторинга функции почек. У больных с нарушением функции почек

доза ацикловира должна подбираться в соответствии с величиной клиренса креатинина [138].

Ацикловир не только широко используется в терапии, но и служит базой для создания новых, более эффективных средств. Так появились основные аналоги препарата: валацикловир, пенцикловир, ганцикловир. Валацикловир обладает более высокой биодоступностью при пероральном приеме по сравнению с ацикловиром. Препарат можно применять реже, чем ацикловир, что делает его удобнее в использовании. Пенцикловир применяется при устойчивости вируса к ацикловиру. Ганцикловир нечасто применяется при ВПГ-инфекции, а используется при лечении цитомегаловирусной инфекции. Валацикловир разрешен к применению у детей с 12 лет.

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 завершить терапию ацикловиром.

В литературе имеются разные суждения относительно длительности противовирусной терапии при ВПГ-менингоэнцефалите. Согласно федеральным клиническим рекомендациям, разработанным в НИИДИ длительность противовирусной терапии при ВПГ-менингоэнцефалите составляет 10-14 дней [139,140]. По рекомендации зарубежных исследователей проводить противовирусную терапию не менее 21 дня при подтвержденном ВПГ-менингоэнцефалите [79,141]. По представленным в работе данным, пациенты, получавшие ацикловир менее 14 дней, в отдаленном периоде имели обширные очаги поражения головного мозга, несмотря на раннее назначение этого препарата.

За время наблюдения нами были обследованы 90 детей с предполагаемым ВПГ-менингоэнцефалитом, у которых этот диагноз был исключен после лабораторно-инструментального обследования. Наиболее частое состояние, при котором был заподозрен ВПГ-менингоэнцефалит, это судороги при

лихорадочном заболевании. Также этот диагноз подозревали при объемном образовании головного мозга, остром нарушении мозгового кровообращения, демиелинизирующих заболеваниях (острая полинейропатия, ОДЭМ), нейродегенеративных заболеваниях (синдром Краббе, адренолейкодистрофия), инфекционных поражениях нервной системы (клещевой энцефалит, нейробаррелиоз), а также при паранеопластических синдромах (синдром Горнера, синдром опсоклонус-миоклонус).

Все вышеизложенные данные позволили нам создать диагностический алгоритм ВПГ-менингоэнцефалита у детей (стр. 97).

Перспективой изучения является изучение патогенеза ВПГ-инфекции с целью разработки новых подходов к терапии и реабилитации.

Вторым по распространенности этиологическим фактором менингоэнцефалита после ВПГ является Вирус Варицелла – Зостер (ВВЗ)[1].

По данным Роспотребнадзора, ветряная оспа остается одной из самых распространенных инфекций с аэрозольным механизмом передачи в России, а неврологические осложнения преобладают в структуре специфических осложнений ветряной оспы [142].

Патогенетический механизм поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции до сих пор вызывает дискуссии. Рассматриваются три возможных механизма:

- непосредственное повреждение вирусом клеток ЦНС, приводящие к энцефалиту, менингиту, менингоэнцефалиту [106,143];
- иммунные процессы, которые приводят к демиелинизации в центральной и периферической нервной системе [56,144];
- воспаление стенок мозговых артерий, что приводит к развитию типичного васкулита, а это, в свою очередь, может вызывать развитие ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) [47].

Длительное время исследователями осуществляются попытки по созданию классификации клинических форм поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции и разработке принципов терапии [145,146]. Существуют

описания неврологических осложнений ВВЗ-инфекции: энцефалита [8,147], менингитов [148,149], полинейропатий [10,150,151], миелитов [152] и ишемических инсультов [153,154]. Поражения ЦНС происходят значительно чаще чем поражения периферической нервной системы, на долю поражений периферической нервной системы приходится 8–10% от всех случаев неврологических осложнений при ВВЗ-инфекции [155,156,157]. Однако, обобщающих исследований, оценивающих риск развития того или иного поражения нервной системы, проведено не было.

В ходе настоящего исследования, которое включало сбор и анализ информации с 2000 – 2014гг, на большой когорте (N=84) было установлено, что спектр форм поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции включает: острую мозжечковую атаксию, менингоэнцефалит, менингит, полирадикулонейропатию, острый диссеминированный энцефаломиелит и ишемический инсульт в соотношении 37:34:7:4:1:1, соответственно. Эти данные согласуются с результатами исследования, проведенного в Канаде в те же сроки на когорте детей (N=84) [12].

В РФ принято разделять формы поражения нервной системы, вызванные ВВЗ, на церебральную и cerebellарную [158,159].

В нашем исследовании, острая мозжечковая атаксия явилась наиболее распространенной клинической формой поражения нервной системы у детей при ВВЗ-инфекции, схожие результаты приводят зарубежные исследователи [12]. В ходе нашей работы, мы пришли к выводу, что для наблюдаемый нами симптомокомплекс более характерен для острой мозжечковой атаксии, чем для cerebellита, или cerebellарной форма энцефалита, поскольку в этой самой многочисленной группе не отмечалось воспалительных изменений в ЦСЖ и очаговых изменений при нейровизуализации. Аналогичные данные приводятся в литературе [149]. В публикациях западных исследователей этот симптомокомплекс именуется острой постинфекционной мозжечковой атаксией [12,160,161].

В литературе наиболее вероятным представляется аутоиммунный механизм развития атаксии [162,163,164]. Однако механизмы, лежащие в основе развития поражения мозжечка при ВВЗ инфекции остаются неизвестными [165].

Наиболее частые неврологические симптомы поражения мозжечка при ВВЗ инфекции – это атаксия, интенционный тремор, нистагм, скандированная речь, диффузная мышечная гипотония. Обращает на себя внимание то, что эти же симптомы характеризуют инсульт в области мозжечка, который относится к наименее изученным вопросам цереброваскулярной патологии [166]. Одной из основных причин ишемических инсультов мозжечка является стеноз артерий, которые могут возникать по разным причинам, в том числе быть следствием васкулитов [167]. Учитывая факт того, что ВВЗ может вызывать васкулит, а также сходную клиническую картину ишемического инсульта в мозжечке и острой мозжечковой атаксии, можно высказать предположение, что при ВВЗ-инфекции может возникнуть васкулит сосудов вертебро-базиллярного бассейна, что может приводить к вышеописанным симптомам. В нашем исследовании при острой мозжечковой атаксии мы не наблюдали изменений при нейровизуализации, что также согласуется с литературными данными [165]. При этом следует сказать, что при инсультах в мозжечке информативность нейровизуализационных методов снижается после 3 суток от начала неврологической симптоматики, то есть на тех сроках, когда в нашем исследовании проводилась нейровизуализация.

Церебральная форма ветряночного энцефалита, по данным исследователей, протекает тяжелее церебеллярной и нередко характеризуется угнетением сознания, судорогами и двигательными нарушениями. С другой стороны, у детей эти симптомы характеризуют и ишемические инсульты в каротидном бассейне.

Следует отметить, что постветряночная ангиопатия (ПВА) является причиной 1/3 всех инсультов у детей [47]. По данным литературы, ПВА может развиваться в течение 6 месяцев после ВВЗ-инфекции [49;50,168], В 2001 г. были

опубликованы данные о том, что ПВА встречается в 1 случае на 15 000 заболевших ветряной оспой [48].

Также следует отметить, что 37 % случаев ПВА не имеют характерной для ветряной оспы или опоясывающего герпеса сыпи [49].

Ишемические инсульты и ТИА у детей в РФ не регистрируются как постветряночные осложнения. Сведения о частоте педиатрических инсультов в РФ достаточно разноречивы, нет полного представления о природе инсультов в детском возрасте и их исходах [169,170]. Необходимы масштабные эпидемиологические исследования в РФ, посвященные сосудистым заболеваниям ЦНС у детей и их связи с ВВЗ [171].

Диагноз менингит в нашем исследовании был выставлен по результатам клинического исследования ликвора 7 пациентам, у 5 пациентов неврологические симптомы возникли на фоне ветряной оспы, у 2 – на фоне опоясывающего герпеса. Ни у кого не отмечалось очаговой симптоматики при наличии менингеального синдрома. Опоясывающий герпес — редкое заболевание в детском возрасте. В двух наблюдаемых нами случаях пациенты госпитализировались в связи с повышением температуры, интенсивной головной болью, рвотой. Сыпь, располагавшаяся в одном случае в сегменте D7, а во втором случае — в сегментах S2-S3, была обнаружена во время врачебного осмотра наряду с положительными менингеальными знаками. В данной ситуации нельзя сказать, что появляется раньше, менингит или сыпь.

Острые демиелинизирующие заболевания, как правило, возникают после перенесенной вирусной инфекции. Известны случаи дебюта демиелинизирующих заболеваний после ВВЗ-инфекции [172,173]. Нельзя исключить, что демиелинизация в той или иной степени присутствует при всех формах поражения нервной системы на фоне ВВЗ-инфекции, но не является ведущим механизмом.

Мы наблюдали 5 пациентов с демиелинизирующими заболеваниями: 4 – с острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией после перенесенной ветряной оспы, 1 пациент - с ОДЭМ. По нашим наблюдениям

особенностью острых полинейропатий на фоне ВВЗ-инфекции явилось снижение мышечной силы в конечностях не ниже 3 баллов при вовлечении процесс 1 и более краниальных нервов. Атаксия и тремор также встречались у всех детей с полирадикулонейропатией на фоне ВВЗ-инфекции.

В официальной инструкции к препарату ацикловир отсутствуют данные о его применении у детей с поражениями нервной системы, обусловленной ВВЗ. Считается, что ацикловир эффективен только в отношении реплицирующегося вируса, его использование показано при тяжелых формах ветряной оспы в первые 3 суток от начала болезни [49; 50, 174].

В ходе данного исследования продемонстрировано, что применение ацикловира в стандартных дозировках сокращало длительность неврологических симптомов у детей с поражениями нервной системы, обусловленной ВВЗ. Этот факт указывает на возможность непосредственного участия вируса в поражении нервной системы, а не на иммуннопосредованное воздействие.

Средний возраст пациентов в нашем исследовании, у которых развились неврологические осложнения при ВВЗ-инфекции, составил 7 [2;15] лет, а период от начала ветряной оспы до появления неврологической симптоматики составил 6 [1;14] дней. Корреляции между возрастом и клинической формой поражения нервной системы выявлено не было. Эти заключения согласуются с данными зарубежных исследований [143].

Все вышесказанное определяет необходимость дальнейшего изучения неврологических осложнений при ВВЗ-инфекции. Диагностически необходимым является проведение МРТ головного мозга всем пациентам с симптомами поражения нервной системы при ВВЗ-инфекции в сроки от 1 до 3 суток от начала неврологической симптоматики, а также применение биохимических маркеров для лабораторной диагностики ишемии головного мозга, особенно в острой фазе. Сочетание биохимических тестов и методов нейровизуализации позволит повысить точность диагностики. Необходимо

изучение характеристик вируса в лабораторных условиях с применением культуры клеток.

В данной работе были показаны возможные неврологические осложнения при ВВЗ, что расширяет наше представление об инфекции, но вместе с тем требует более углубленного изучения механизмов патогенетического процесса.

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

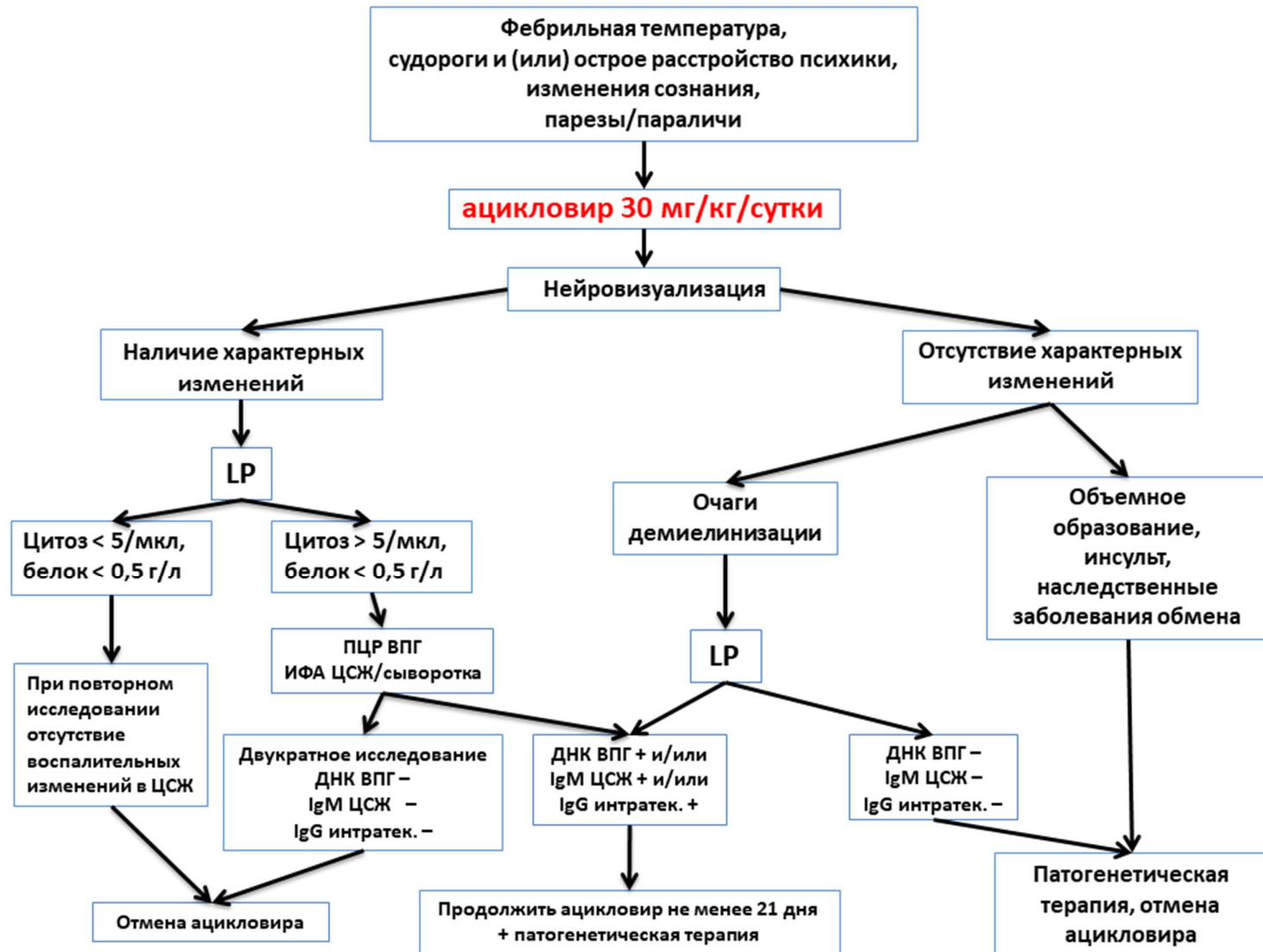
1. Ацикловир следует назначать при подозрении на менингоэнцефалит, вызванный ВПГ, в дозе 30 мг/кг/сутки внутривенно. Клиническими симптомами острого периода являются: фебрильная температура, парезы/параличи, судорожный приступ. Для детей старшего возраста симптомами, указывающими на ВПГ-энцефалит, могут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

2. Необходимо применение комплексного подхода в диагностике ВПГ-менингоэнцефалита у детей, который включает оценку клинических симптомов, ПЦР, ИФА ЦСЖ, ИФА сыворотки крови, 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 менингоэнцефалит, вызванный ВПГ, у детей



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ — антиген;
- АТ — антитело;
- АЛТ — аланиновая аминотрансфераза;
- АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза;
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека;
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения;
- ВВЗ (VVZ) — вирус Варицелла – Зостер (virus Varicella – Zoster);
- ВПГ-1 — вирус простого герпеса 1 типа;
- ВПГ-2 — вирус простого герпеса 2 типа;
- ГВ — герпесвирусы;
- ГВИ — герпесвирусная инфекция;
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота;
- ИФА — иммуноферментный анализ;
- КТ — компьютерная томография;
- МКБ-10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра;
- МРТ — магнитно-резонансная томография;
- ОДЭМ — острый диссеминированный энцефаломиелит;
- ПВТ — противовирусная терапия;
- ПЛЭР — периодические латерализованные эпилептиформные разряды;
- ПЦР — полимеразная цепная реакция;
- ЦНС — центральная нервная система; ЦСЖ
— cerebroспинальная жидкость;
- ЧН — черепные нервы;
- ЭНМГ — электронейромиография;
- ЭЭГ — электроэнцефалография;
- DWI — диффузионно-взвешенное изображение МРТ;
- IgA — иммуноглобулин класса А;
- IgG — иммуноглобулин класса G;
- IgM — иммуноглобулин класса M

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bookstaver P. B., Mohorn P. L. Management of Viral Central Nervous System Infections: A Primer for Clinicians / P. B. Bookstaver, P. L. Mohorn // Journal of Central Nervous System Disease. — 2017. — № 9;
2. Cohrs R. J. Distribution of latent herpes simplex virus type-1 and varicella zoster virus DNA in human trigeminal Ganglia / R. J. Cohrs, J. J. Laguardia, D. Gilden // Virus Genes. — 2005. — № 31(2). — P. 223–227;
3. McGrath N. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome / N. McGrath, N. E. Anderson, M. C. Croxson, K. F. Powell // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. — 1997. — № 63(3). — P. 321–326;
4. Basak R. B. Poor neurological sequelae of herpes simplex virus encephalitis in an infant despite adequate antiviral and adjunct corticosteroid therapy / R. B. Basak, V. Malpani, K. Kakish, S. Vargese, N. Chauhan, A. Boeck // Indian Journal of Dermatology. — 2011. — № 56(6). — P. 749–751;
5. Casanova J. L. Genetic predisposition to herpetic meningoencephalitis in children / J. L. Casanova, M. Tardieu, L. Abel // Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine. — 2010. — № 194(6). — P. 915–922;
6. Schleede L. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective Multicenter experience / L. Schleede, W. Bueter, S. Baumgartner-Sigl, T. Opladen, K. Weigt-Usinger, S. Stephan, M. Smitka, S. Leiz, O. Kaiser, V. Kraus, A. van Baalen, H. Skopnik, H. Hartmann, K. Rostasy, T. Lücke, U. Schara, M. Häusler // Journal of Child Neurology. — 2013. — № 28(3). — P. 321–331;
7. Всемирная организация здравоохранения. — Режим доступа: <http://www.who.int/immunization/diseases/varicella/ru>;
8. Spiegel R. Severe meningoencephalitis due to late reactivation of Varicella-Zoster virus in an immunocompetent child / R. Spiegel, D. Miron, D. Lumelsky, Y. Horovitz // Journal of Child Neurology. — 2010. — Vol. 25(1). — P. 87–90;

9. Paul R. Post chicken pox neurological sequelae: Three distinct presentations / R. Paul, P. Singhania, M. Hashmi, R. Bandyopadhyay, A. K. Banerjee // *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. — 2010. — Vol. 1(2). — P. 92–96;
10. Kang J. H. Increased risk of Guillain-Barré Syndrome following recent herpes zoster: a population-based study across Taiwan / J. H. Kang, J. J. Sheu // *Clinical Infectious Diseases*. — 2010. — Vol. 51(5). — P. 525–530;
11. Pahud B. A. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine / B. A. Pahud, C. A. Glaser, C. L. Dekker, A. M. Arvin, D. S. Schmid // *Journal of Infectious Diseases*. — 2011. — Vol. 203(3). — P. 316–323;
12. Science M. Central nervous system complications of varicella-zoster virus / M. Science, D. MacGregor, S. E. Richardson, S. Mahant, D. Tran, A. Bitnun // *The Journal of Pediatrics*. — 2014. — Vol. 165(4). — P. 779–785;
13. Mérelle M. E. Varicella: previously healthy children sometimes develop complications / M. E. Mérelle, L. F. Visser, J. A. Bokma, H. E. de Melker, J. P. de Winter // *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. — 2006. — Vol. 150(48). — P. 2625–2629;
14. Spackova M. Complications of varicella after implementation of routine childhood varicella vaccination in Germany / M. Spackova, M. Muehlen, A. Siedler // *Pediatric Infectious Disease Journal*. — 2010. — Vol. 29. — P. 884–886;
15. Скрипченко Н. В. Нейроинфекции у детей / Под ред. проф. Н. В. Скрипченко. — СПб: Тактик-Студио, 2015. — 856 с.;
16. Пирадов М. И. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы / И. М. Пирадов, Н. А. Супонева // *Вестник российской академии медицинских наук*. — 2015. — № 2. — С. 183–187;
17. Львов Д. К. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Руководство по вирусологии / под ред. Д. К. Львова. — М.: МИА, 2013. — С. 132–143;

18. Barnett E. M. Herpes simplex encephalitis in the temporal cortex and limbic system after trigeminal nerve inoculation / E. M. Barnett, G. Jacobsen, G. Evans, M. Cassell, S. Perlman // *The Journal of Infectious Diseases*. — 1994. — Vol. 169(4). — P. 782–786;
19. Meyding-Lamadé U. Herpesvirus infections of the central nervous system in immunocompromised patients / U. Meyding-Lamadé, C. Strank // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. — 2012. — Vol. 5. — P. 279–296;
20. Gilden D. H. Herpesvirus infections of the nervous system / D. H. Gilden, R. Mahalingam, R. J. Cohrs, K. L. Tyler // *Nature Clinical Practice Neurology*. — 2007. — Vol. 3 — P. 82–94;
21. Weil A. A. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result / A. A. Weil, C. A. Glaser, Z. Amad, B. Forghani // *Clinical Infectious Diseases*. — 2002. — Vol. 34(8). — P. 1154–1157;
22. Stahl J. P. Herpes simplex encephalitis and management of acyclovir in encephalitis patients in France / J. P. Stahl, A. Mailles, T. De Broucker // *Epidemiology and Infection*. — 2012. — Vol. 140(2). — P. 372–381;
23. Johnson R. T. Acute encephalitis/ R. T. Johnson // *Clinical Infectious Diseases*. — 1996. — Vol. 23 (2). — P. 219–224;
24. Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection / R. Whitley // *Current Opinion in Infectious Diseases*. — 2004. — Vol. 17 (3). — P. 243–246;
25. Schlesinger Y. Expanded spectrum of herpes simplex encephalitis in childhood / Y. Schlesinger, R. S. Buller, J. E. Brunstrom, C. J. Moran, G. A. Storch // *Journal of Pediatrics*. — 1995. — Vol. 126 (2). — P. 234–241;
26. Kelly B. J. Identification of host cell proteins which interact with herpes simplex virus type 1 tegument protein pUL37 / B. J. Kelly, E. Diefenbach, C. Fraefel, R. J. Diefenbach // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2012 — Vol. 417(3). — P. 961–965;

27. Klupp B. G. Pseudorabies virus UL36 tegument protein physically interacts with the UL37 protein / B. G. Klupp, W. Fuchs, H. Granzow, R. Nixdorf, T. C. Mettenleiter // *Journal of Virology*. — 2002. — Vol. 76(6). — P. 3065–3071;
28. Koelle D. M. Herpes simplex: insights on pathogenesis and possible vaccines / M. Koelle, L. Corey // *Annual review of medicine*. — 2008. — Vol. 59. — P. 381–395;
29. Wolfstein A. The inner tegument promotes herpes simplex virus capsid motility along microtubules in vitro / A. Wolfstein, C. H. Nagel, K. Radtke, K. Dohner, V. J. Allan, B. Sodeik // *Traffic*. — 2006. — Vol. 7(2). — P. 227–237;
30. Corey L. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications / L. Corey, H. G. Adams, Z. A. Brown, K. K. Holmes // *Annals of Internal Medicine*. — 1983. — Vol. 98(6). — P. 958–972;
31. Bergstrom T. Primary and recurrent herpes simplex virus type 2-induced meningitis / T. Bergstrom, A. Vahlne, K. Alestig, S. Jeansson, M. Forsgren, E. Lycke // *Journal of Infectious Diseases*. — 1990. — Vol. 162(2). — P. 322–330;
32. Schott G. D. Triggering of delayed-onset postherpetic neuralgia / G. D. Schott // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351(9100). — P. 419–420;
33. Jensenius M. Herpes simplex virus type 2 DNA detected in cerebrospinal fluid of 9 patients with Mollaret's meningitis / M. Jensenius, B. Myrvang, G. Storvold, A. Bucher, K. B. Hellum, A. L. Bruu // *Acta Neurologica Scandinavica*. — 1998. — Vol. 98(3). — P. 209–212;
34. Kelly B. J. Functional roles of the tegument proteins of herpes simplex virus type 1 / B. J. Kelly, C. Fraefel, A. L. Cunningham, R. J. Diefenbach // *Virus Research*. — 2009. — Vol. 145(2). — P. 173–186;
35. Berger J. R. Benign aseptic (Mollaret's) meningitis after genital herpes / J. R. Berger // *Lancet*. — 1991. — Vol. 337(8753). — P. 1360–1361;
36. Schlesinger Y. Herpes simplex virus type 2 meningitis in the absence of genital lesions: improved recognition with use of the polymerase chain reaction / Y. Schlesinger, P. Tebas, M. Gaudreault-Keener, R. S. Buller, G. A. Storch // *Clinical Infectious Diseases*. — 1995. — Vol. 20(4). — P. 842–848;

37. Aurelius E. Neurologic morbidity after herpes simplex virus type 2 meningitis: a retrospective study of 40 patients / E. Aurelius, M. Forsgren, E. Gille, B. Skoldenberg // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. — 2002. — Vol. 34(4). — P. 278–283;
38. Tang Y. W. Analysis of candidate-host immunogenetic determinants in herpes simplex virus-associated Mollaret's meningitis / Y. W. Tang, P. J. Cleavinger, H. J. Li, P. S. Mitchell, T. F. Smith, D. H. Persing // *Clinical Infectious Diseases*. — 2000. — Vol. 30(1). — P. 176–178;
39. Monteyne P. Recurrent meningitis and encephalitis associated with herpes simplex type 2: demonstration by polymerase chain reaction / P. Monteyne, C. J. Sindic, E. C. Laterre // *European Neurology*. — 1996. — Vol. 36(3). — P. 176–177;
40. Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections / A. Sauerbrei // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. — 2016. — Vol. 35(5). — P. 723–734;
41. Bourne N. Efficacy and toxicity of zinc salts as candidate topical microbicides against vaginal herpes simplex virus type 2 infection / N. Bourne, R. Stegall, R. Montano, M. Meador, L. R. Stanberry, G. N. Milligan // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2005. — Vol. 49(3). — P. 1181–1183;
42. Harpaz R. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / R. Harpaz, I. R. Ortega-Sanchez, J. F. Seward // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. — 2008. — Vol. 57(RR-5). — P. 1–30;
43. Rock D. L. Latent herpes simplex virus type 1 DNA contains two copies of the virion DNA joint region / D. L. Rock, N. W. Fraser // *Journal of Virology*. — 1985. — Vol. 55(3). — P. 849–852;
44. del Rio T. Actin is a component of the compensation mechanism in pseudorabies virus virions lacking the major tegument protein VP22 / T. del Rio, C. J. Decoste, L. W. Enquist // *Journal of Virology*. — 2005. — Vol. 79(13). — P. 8614–8619;

45. Meijering E. Methods for cell and particle tracking / E. Meijering, O. Dzyubachyk, I. Smal // *Methods in Enzymology*. — 2012. — Vol. 504. — P. 183–200;
46. Eda I. Acute hemiplegia with lacunar infarct after varicella infection in childhood / I. Eda, S. Takashima, K. Takeshita // *Brain and Development*. — 1983. — Vol. 5. — P. 494–499;
47. Gilden D. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment / D. Gilden, R. J. Cohrs, R. Mahalingam, M. A. Nagel // *Lancet Neurology*. — 2009. — № 8. — P. 731–740;
48. Askalan R. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation / R. Askalan, S. Laughlin, S. Mayank, A. Chan, D. MacGregor, M. Andrew, R. Curtis, B. Meaney, G. deVeber // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 1257–1262;
49. Nagel M. A. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features / M. A. Nagel, R. J. Cohrs, R. Mahalingam, M. C. Wellish, B. Forghani, A. Schiller, J. E. Safdieh, E. Kamenkovich, L. W. Ostrow, M. Levy, B. Greenberg, A. N. Russman, I. Katzan, C. J. Gardner, M. Häusler, R. Nau, T. Saraya, H. Wada, H. Goto, M. de Martino, M. Ueno, W. D. Brown, C. Terborg, D. H. Gilden // *Neurology*. — 2008. — № 70(11). — P. 853–860;
50. Elkind M. S. Herpesvirus Infections and Childhood Arterial Ischemic Stroke: Results of the VIPs Study / M. S. Elkind, N. K. Hills, C. A. Glaser, W. D. Lo, C. Amlie-Lefond, N. Dlamini, R. Kneen, E. A. Hod, M. Wintermark, G. A. deVeber, H. J. Fullerton // *Circulation*. — 2016. — № 133(8). — P. 732–741;
51. Лобзин Ю.В. Дети и инфекции нервной системы: причинно-следственные связи/ Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко// *Педиатр*. – 2010. - №2. – С. 64-75.
52. Bozzola E. Acute cerebellitis in varicella: a ten year case series and systematic review of the literature / E. Bozzola, M. Bozzola, A. E. Tozzi, V. Calcaterra, D. Longo, A. Krzystofiak, A. Villani// *Italian Journal of Pediatrics*. — 2014. — P. 40:57;

53. Poretti A. Acute ataxia in children: approach to clinical presentation and role of Additional investigations // A. Poretti, J. E. Benson, T. A. Huisman, E. Boltshauser // *Neuropediatrics*. — 2013. — № 44(3). — P. 127–141;
54. Caffarelli M. Acute Ataxia in Children: A Review of the Differential Diagnosis and Evaluation in the Emergency Department / M. Caffarelli, A. A. Kimia, Torres A. R. // *Pediatric Neurology*. — 2016. — № 65. — P. 14–30;
55. Dohner K. Function of dynein and dynactin in herpes simplex virus capsid transport / K. Döhner, A. Wolfstein, U. Prank, C. Echeverri, D. Dujardin, R. Vallee, B. Sodeik // *Molecular Biology of the Cell*. — 2002. — Vol. 13(8). — P. 2795–2809;
56. Torkildsen O. Epstein-Barr virus reactivation and multiple sclerosis / O. Torkildsen, H. Nyland, H. Myrnes, K. M. Myhr // *European Journal of Neurology*. — 2008. — Vol. 15. — № 1. — P. 106–108;
57. Kaji M. Survey of herpes simplex virus infections of the central nervous system, including acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan / M. Kaji, T. Kusuhara, M. Ayabe, H. Hino, H. Shoji, T. Nagao // *Multiple Sclerosis*. — 1996. — Vol. 2(2). — P. 83–87;
58. Koenig H. Post-infectious encephalomyelitis after successful treatment of herpes simplex encephalitis with adenine arabinoside: ultrastructural observations / Koenig H, Rabinowitz S. G., Day E, Miller V. // *New England Journal of Medicine*. — 1979. — Vol. 300(19). — P. 1089–1093;
59. Abramson J. S. Postinfectious encephalopathy after treatment of herpes simplex encephalitis with acyclovir. / J.S. Abramson, E.S. Roach, H.B. Levy // *Pediatric Infectious Diseases*. - 1984. - Vol. 3(2) – P.146-147.
60. Коломиец Н. Д. Герпетическая инфекция человека, вызываемая ВПГ 1/2 (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика): учебное пособие / Н. Д. Коломиец, В. А. Матвеев, В. В. Шевцова, О. Н. Романова, О. В. Тонко, М. А. Черновецкий, М. А. Гриц, О. Н. Ханенко, Н. Д. Шмелева — Минск: БелМАПО, 2008. — С. 40;

- 61.Лисяный Н. И. К вопросу о диагностике герпес-инфекций: Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій / Н. И. Лисяный, А. А. Руденко, П. П. Унич, Л. В. Муравская // Імунологія та алергологія. — 2006. — № 4. — С. 103–194;
- 62.Steiner I. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella zoster / I. Steiner, Peter G. E. Kennedy, A. R. Pachner // Lancet Neurology. — 2007. — № 6. — P. 1015–1028;
- 63.Udvardi M. K. Eleven golden rules of quantitative RT-PCR / M. K. Udvardi, T. Czechowski, W. R. Scheible // Plant Cell. — 2008. — Vol. 20. — P. 1736-1737;
- 64.Van Doornum G. J. Diagnosing herpesvirus infections by Real-Time Amplification and Rapid Culture / G. J. Van Doornum, J. Guldemeester, A. D. Osterhaus, H. G. Niesters // Journal of Clinical Microbiology. — 2003. — Vol. 41. — P. 576–580;
- 65.Van Guilder H. D. Twenty-five years of quantitative PCR for gene expression analysis / H. D. van Guilder, K. E. Vrana, W. M. Freeman // Bio techniques. — 2008. — Vol. 44. — P. 619–626;
- 66.Игнатъев Д. В. Клинические формы простого и опоясывающего герпеса / Д. В. Игнатъев // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8. — № 1;
- 67.Domingues R. B. Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples / R. B. Domingues, A. M. Tsanaclis, C. S. Pannuti, M. S. Mayo, F. D. Lakeman // Clinical Infectious Diseases. — 1997. — Vol. 25(1). — P. 86–91;
- 68.Whitley R. J. Herpes simplex encephalitis. Clinical Assessment / R. J. Whitley, S. J. Soong, C. Linneman, C. Liu, G. Pazin, C. A. Alford // Journal of the American Medical Association. — 1982. — Vol. 247(43). — P. 317–320;
- 69.Skoldenberg B. Herpes simplex encephalitis / B. Skoldenberg // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. — 1991. — Vol. 80. — P. 40–46;
- 70.Whitley R. J. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens / R. J. Whitley, J. W. Gnann // Lancet. — 2002. — Vol. 359(9305). — P. 507–513;

71. Nahmias A. J. Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance / A. J. Nahmias, R. J. Whitley, A. N. Visintine, Y. Takei, C. A. Alford Jr. // *Journal of Infectious Diseases*. — 1982. — Vol. 145(6). — P. 829–836;
72. Puchhammer-Stockl E. Establishment of PCR for the early diagnosis of herpes simplex encephalitis / E. Puchhammer-Stockl, T. Popow-Kraupp, F. Heinz, C. Mand, C. Kunz // *Journal of Medical Virology*. — 1990. — Vol. 32(2). — P. 77–82;
73. Aurelius E. Herpes simplex encephalitis. Early diagnosis and immune activation in the acute stage and during long-term follow-up / E. Aurelius // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. — 1993. — Vol. 89. — P. 3–62;
74. Anderson N. E. A polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid in patients with suspected herpes simplex encephalitis / N. E. Anderson, K. F. Powell, M. C. Croxson // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. — 1993. — Vol. 56(5). — P. 520–525;
75. Revello M. G. Quantitation of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis by the polymerase chain reaction / M. G. Revello, F. Baldanti, A. Sarasini, D. Zella, M. Zavattoni, G. Gerna // *Clinical and Diagnostic Virology*. — 1997. — Vol. 7(3). — P. 183–191;
76. Skoldenberg B. Herpes simplex encephalitis: A serological follow-up study. Synthesis of herpes simplex virus immunoglobulin M, A, and G antibodies and development of oligoclonal immunoglobulin G in the central nervous system / B. Sköldenberg, K. Kalimo, A. Carlström, M. Forsgren, P. Halonen // *Acta Neurologica Scandinavica*. — 1981. — Vol. 63(5). — P. 273–285;
77. Fomsgaard A. Routine diagnosis of herpes simplex virus (HSV) encephalitis by an internal DNA controlled HSV PCR and an IgG-capture assay for intrathecal synthesis of HSV antibodies / Fomsgaard A., Kirkby N., Jensen I. P., Vestergaard B. F. // *Clinical and Diagnostic Virology*. — 1998. — Vol. 9(1). — P. 45–56;
78. De Tiege X. Limits of early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children: a retrospective study of 38 cases / X. De Tiège, B. Héron, P. Lebon, G. Ponsot, F.

- Rozenberg // *Clinical Infectious Diseases*. — 2003. — Vol. 36(10). — P. 1335–1339;
- 79.** Kneen R. National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in children: Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection / R. Kneen, B. D. Michael, E. Menson, B. Mehta, A. Easton, C. Hemingway, P. E. Klapper, A. Vincent, M. Lim, E. Carrol, T. Solomon // *Journal of Infection*. — 2012. — Vol. 64. — P. 449–477;
- 80.** Puchhammer-Stockl E. Screening for possible failure of herpes simplex virus PCR in cerebrospinal fluid for the diagnosis of herpes simplex encephalitis / E. Puchhammer-Stockl, E. Presterl, C. Croy, S. Aberle, T. Popow-Kraupp, M. Kundi, H. Hofmann, U. Wenninger, I. Godl // *Journal of Medical Virology*. — 2001. — Vol. 64(4). — P. 531–536;
- 81.** Sauerbrei A. Laboratory diagnosis of central nervous system infections caused by herpesviruses / A. Sauerbrei, P. Wutzler // *Journal of Clinical Virology*. — 2002. — Vol. 25(1). — P. 45–51;
- 82.** Aurelius E. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid / E. Aurelius, B. Johansson, B. Sköldenberg, A. Staland, M. Forsgren // *Lancet*. — 1991. — Vol. 337(8735). — P. 189–192;
- 83.** Dohner K. Viral stop-and-go along microtubules: taking a ride with dynein and kinesins / K. Dohner, C. H. Nagel, B. Sodeik // *Trends in Microbiology*. — 2005. — Vol. 13(7). — P. 320–327;
- 84.** Wildemann B. Quantitation of herpes simplex virus type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis / B. Wildemann, K. Ehrhart, B. Storch-Hagenlocher, U. Meyding-Lamadé, S. Steinvorth, W. Hacke, J. Haas // *Neurology*. — 1997. — Vol. 48(5). — P. 1341–1346;
- 85.** Domingues R. B. Application of competitive PCR to cerebrospinal fluid samples from patients with herpes simplex encephalitis / R. B. Domingues, F. D.

- Lakeman, M. S. Mayo, R. J. Whitley // *Journal of Clinical Microbiology*. — 1998. — Vol. 36(8). — P. 2229–2234;
- 86.** Ewers H. Single-particle tracking of murine polyoma virus-like particles on live cells and artificial membranes / H. Ewers, A. E. Smith, I. F. Sbalzarini, H. Lilie, P. Koumoutsakos, A. Helenius // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. — 2005. — Vol. 102(42). — P. 15110–15115;
- 87.** Fossum E. Evolutionarily conserved herpesviral protein interaction networks / E. Fossum, C. C. Friedel, S. V. Rajagopala, B. Titz, A. Baiker, T. Schmidt, T. Kraus, T. Stellberger, C. Rutenberg, S. Suthram, S. Bandyopadhyay, D. Rose, A. von Brunn, M. Uhlmann, C. Zeretzke, Y. A. Dong, H. Boulet, M. Koegl, S. M. Bailer, U. Koszinowski, T. Ideker, P. Uetz, R. Zimmer, J. Haas // *PLoS Pathogens*. — 2009. — Vol. 5(9). — e1000570;
- 88.** Denes E. Intrathecal synthesis of specific antibodies as a marker of herpes simplex encephalitis in patients with negative PCR / E. Denes, C. Labach, H. Durox, T. Adoukonou, P. Weinbreck, L. Magy, S. Ranger-Rogez // *Swiss Medical Weekly*. — 2010. — Vol. 140. — w13107;
- 89.** Link H. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis / H. Link, G. Tibbling // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. — 1977. — Vol. 37(5). — P. 397–401;
- 90.** Nagel M. A. The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy / M. A. Nagel, B. Forghani, R. Mahalingam, M. C. Wellish, R. J. Cohrs, A. N. Russman, I. Katzan, R. Lin, C. J. Gardner, D. H. Gilden // *Neurology*. — 2007. — Vol. 68. — P. 1069–1073;
- 91.** Pollak L. Varicella zoster vs herpes simplex meningoencephalitis in the PCR era. A single center study / L. Pollak, S. Dovrat, M. Book, E. Mendelson, M. Weinberger // *Journal of the Neurological Sciences*. — 2012. — Vol. 314. — P. 29–36;
- 92.** Mustafa A. M. Salih. A Study on Herpes Simplex Encephalitis in 18 Children, Including 3 Relapses / Mustafa A. M. Salih, Heba Y. El Khashab, Hamdy H.

- Hassan, Amal Y. Kentab, Sara S. Al Subaei, Radwan M. Zeidan, Mohammed N. Al-Nasser, Saleh A. Othman // *The Open Pediatric Medicine Journal*. — 2009. — Vol. 3 — P. 48–57;
- 93.** Misra U. K. Neurophysiological studies in herpes simplex encephalitis / U. K. Misra, J. Kalita // *Electromyography and clinical neurophysiology*. — 1998. — Vol. 38(3). — P. 177–182;
- 94.** Riera-Mestre A. Adult herpes simplex encephalitis: fifteen years' experience / A. Riera-Mestre, L. Gubieras, S. Martínez-Yelamos, C. Cabellos, P. Fernández-Viladrich // *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. — 2009. — Vol. 27(3). — P. 143–147;
- 95.** Ахлебинина М. И. Герпетический энцефалит атипичного течения с летальным исходом: обзор литературы и клиническое наблюдение / М. И. Ахлебинина, И. А. Блохин, Я. Л. Попова // *Медицинская визуализация*. — 2015. — № 6. — С. 25–32;
- 96.** McCabe K. Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis / K. McCabe, K. Tyler, J. Tanabe // *Neurology*. — 2003. — Vol. 61(7). — P. 1015–1016;
- 97.** Sawlani V. Diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient evaluation of herpes simplex encephalitis and Japanese encephalitis / V. Sawlani // *Journal of the Neurological Sciences*. — 2009. — Vol. 287(1-2). — P. 221–226;
- 98.** Kuker W. Diffusion-weighted MRI of spinal cord infarction--high resolution imaging and time course of diffusion abnormality / W. Küker, M. Weller, U. Klose, H. Krapf, J. Dichgans, T. Nägele // *Journal of Neurology*. — 2004. — Vol. 251(7). — P. 818–824;
- 99.** Herweh C. Quantitative diffusion tensor imaging in herpes simplex virus encephalitis / C. Herweh, M. B. Jayachandra, M. Hartmann, A. Gass, J. Sellner, S. Heiland, S. Nagel, S. Hähnel, U. Meyding-Lamadé // *Journal of NeuroVirology*. — 2007. — Vol. 13(5). — P. 426–432;

100. Kapur N. Herpes simplex encephalitis: long term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile / N. Kapur, S. Barker, E. H. Burrows, D. Ellison, J. Brice, L. S. Illis, K. Scholey, C. Colbourn, B. Wilson, M. Loates // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. — 1994. — Vol. 87(11). — P. 1334–1342;
101. Hierons R. The late effects of necrotizing encephalitis of the temporal lobes and limbic areas: a clinico-pathological study of 10 cases / R. Hierons, I. Janota, J. A. Corsellis // *Psychological Medicine*. — 1978. — Vol. 8(1). — P. 21–42;
102. Whitley R. J. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. Diagnosis, presentation, and outcome. NIAD Collaborative Antiviral Study Group / R. J. Whitley, C. G. Cobbs, C.A. Alford Jr., S. J. Soong, M. S. Hirsch, J. D. Connor, L. Corey, D. F. Hanley, M. Levin, D. A. Powell // *Journal of the American Medical Association*. — 1989. — Vol. 262(2). — P. 234–239;
103. Amlie-Lefond C. Neurologic manifestations of varicella zoster virus infections / C. Amlie-Lefond, B. Jubelt // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. — 2009. — Vol. 9(6). — P. 430–434;
104. Nagel M. A. Varicella zoster complications / M. F. Nagel, D. Gilden // *Current treatment options in neurology*. — 2013. — Vol. 15(4). — P. 439–453;
105. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): руководство для врачей, 7-е издание / Зенков Л. Р. // Москва «Медпресс-информ», 2016. — С. 108;
106. Лещинская Е. В. Острые вирусные энцефалиты у детей: монография / Е. В. Лещинская, И. Н. Мартыненко. — М.: Медицина, 1990. — С. 256
107. Sköldenberg B. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis / B. Sköldenberg, K. Alestig, L. Burman, A. Forkman, K. Lövgren, R. Norrby, G. Stiernstedt, M. Forsgren, T. Bergström, E. Dahlqvist, A. Frydén, K. Norlin, I. Olding-Stenkvis, I. Uhnöo, K. De Vahl // *Lancet*. — 1984. — Vol. 2 (8405). — P. 707–711
108. Whitley R. J. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis / R.J. Whitley , C.A.Alford ,M.S. Hirsch , R.T. Schooley, J.P. Luby ,

- F.Y. Aoki ,D. Hanley, A.J. Nahmias , S.J. Soong .// The New England Journal of Medicine. — 1986. — Vol. 314 (3). — P. 144–149;
- 109.** Деконенко Е.П. Герпетический энцефалит с отсутствием очаговых изменений в мозге при нейровизуализационных методах исследования/ Е.П. Деконенко, Ю.П. Рудометов, М.В. Соколова // Неврологический журнал. — 2012. — № 4. — С. 28-30.
- 110.** Кимирилова О.Г./ Герпетические энцефалиты у детей// О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко, Ч.М. Галимзянов// Астраханский медицинский журнал. — 2011. — Т. 6. — № 4. — С. 178-184.
- 111.** Ellul M. Acute encephalitis - diagnosis and management/ M. Ellul, T. Solomon// Clinical medicine (London, England). — 2018. — Vol. 18 (2). — P. 155–159;
- 112.** Каркашадзе Г.А. Клинический случай корковой глухоты у пациента с симметричной кистозной трансформацией полушарий головного мозга/ Г.А. Каркашадзе, Л.В. Торопчина, А.В. Аникин, А.К. Геворкян, М.З. Каркашадзе, Г.В.Кузнецова//Педиатрическая фармакология. — 2014. — Т.11(5) – С. 111-114.
- 113.** Горелик Е.Ю. Новые аспекты диагностики и лечения герпетического энцефалита у детей раннего возраста/ Е.Ю. Горелик, М.Н. Сорокина, Т.Н. Трофимова, М.В. Иванова// Детские инфекции. — 2003. — №3 – С. 30-35.
- 114.** Лобзин В.С. Менингиты и арахноидиты/ В.С. Лобзин. — Ленинград.:Медицина, 1983.
- 115.** Tyler K.L. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's / K.L. Tyler// Herpes. — 2004. — Suppl 2 — P. 57 – 64.
- 116.** Деконенко Е.П. Герпетический энцефалит/ Е.П. Деконенко// Неврологический журнал. — 2005. — Т.3 – С. 4—9.
- 117.** Whitley R.J. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults/ R.J. Whitley// Antiviral Research. — 2006. — Vol. 71. — P. 141-148.

118. Buerger K. J. An unusual presentation of herpes simplex encephalitis with negative PCR / K. J. Buerger, K. Zerr, R. Salazar // *BMJ Case Reports*. — 2015. — Aug 4.
119. Adler A. Herpes Simplex Encephalitis with Two False-Negative Cerebrospinal Fluid PCR Tests and Review of Negative PCR Results in the Clinical Setting / A. Adler, S. Kadimi, C. Apaloo, C. Marcu // *Case Reports in Neurology*. — 2011. — Vol. 3(2). — P. 172–178.
120. Davies N. Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections/ N.W. Davies, L.J. Brown , J. Gonde , D. Irish, R.O. Robinson , A.V. Swan, J. Banatvala, R.S. Howard, M.K. Sharief, P. Muir // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. — 2005. — Vol. 76 — P. 82–87.
121. Железникова Г.Ф. Медиаторы иммунного ответа в цереброспинальной жидкости при вирусных нейроинфекциях / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин// *Медицинский академический журнал*. — 2011. —Т. 11. — № 4. — С. 78-85.
122. Lackner P. IgG-index predicts neurological morbidity in patients with infectious central nervous systemdiseases/ P. Lackner , E. Guengoer , R. Beer, G. Broessner, R. Helbok , F. Deisenhammer, E. Schmutzhard, B. Pfausler // *BMC Infectious Diseases*. — 2010. — 10:202.
123. Исаков В.А. Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей/ В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин, М.Г. Романцов. - Санкт-Петербург, 2006 - С.39.
124. Каражас Н.В. Герпесвирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: Методические рекомендации. - № 41./ Н.В. Каражас, И.А. Малышев., Т.И. Рыбалкина, М.Ю. Калугина, Р.Е. Бошьян. – Москва: М., 2007. - С. 23.
125. Чучин М.Ю. Диагностика дебюта герпетического энцефалита в детском возрасте/ М.Ю. Чучин// *Альманах клинической медицины*. — 2001. — № 4. — С. 162 – 165.

126. Деконенко Е.П. Герпетический энцефалит – клиника и диагностика/ Е.П. Деконенко, Л.В. Куприянова, Ю.П. Рудометов, Ф.И. Багров, Р.К. Дементьева, Л.С. Андреева, Е.Е. Ашмарина, Е.С. Рогинская, Е.И. Келли// Альманах клинической медицины. — 2000. — Т.3. — С. 143-147.
127. Шмырев В.И. Герпетический менингоэнцефалит у взрослой пациентки/В.И. Шмырев, А.В. Девяткин, И.Е. Каленова, А.Г. Зубанов, М.Г. Вершинина, Д.Ю. Гаврилов, Д.Б. Денисов, Н.И. Литвинов, И.А. Шарина// Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2010. — №4. — С. 79-82.
128. Корниенко В.Н. Диагностическая нейрорадиология: монография/ В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. - Москва, 2006. - С. 1026.
129. Протас И.И. Герпетический энцефалит: клиника, патогенез, терапия: Руководство для врачей. Минск, 2000.
130. Матвеева Т.В. Герпетический энцефалит// Т.В. Матвеева, Н.В. Токарева, Г.А. Шакирзянова// Практическая медицина. — 2006. — Т.2(16). — С. 29-31.
131. Деконенко Е.П. Сложности диагностики острых нейроинфекций на догоспитальном этапе/ Е.П. Деконенко// Альманах клинической медицины. — 2001. — № 4. — С. 48 – 52.
132. Макарова Т.Е. Дифференциальная диагностика герпетического менингоэнцефалита/ Т.Е. Макарова, Т.Н. Проскокова, В.Н. Ганза, Н.В. Цораева, В.А. Алтухов// Здоровоохранение Дальнего Востока. — 2013. — Т.1 (55) – С. 34-36.
133. Patoulis D. HSV encephalitis: is the insight of the clinician still crucial for the outcome?/ D. Patoulis, C. // Folia Medica Cracoviensia. — 2017. — Vol. 57 (4). — P. 97-105.
134. Коровина А.Н. Поиск ингибиторов репликации поиск ингибиторов репликации вируса герпеса: вируса герпеса: 30 лет после ацикловира / А.Н. Коровина, М.К. Куханова, С.Н. Кочетков // Biotechnologia Acta. — 2013. — Т. 6. — № 4. — С.78-85.

135. Лындин А.А. Терапия герпесвирусных инфекций при заболеваниях почек/ А.А. Лындин, В.В. Длин, Е.А. Ружицкая, В.В. Малиновская, О.В. Паршина, Т.С. Гусева, И.С. Лутошкин// Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — № 1. — С.79-98.
136. Xing W. A metabolic profiling analysis of the nephrotoxicity of acyclovir in rats using ultra performance liquid chromatography/mass spectrometry/ W. Xing, L. Gu , X. Zhang, J. Xu, H. // Environmental Toxicology and Pharmacology. — 2016. — Vol. 46. — P. 234-240.
137. Rao S. Intravenous acyclovir and renal dysfunction in children: a matched case control study / S.Rao, M.J. Abzug, P. Carosone-Link, T. Peterson, J. Child, G. Siparksy, D. Soranno, M.A. Cadnapaphornchai, E.A. Simões// Journal of Pediatrics. — 2015. — Vol. 166(6). — P. 1462-1468.
138. В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Иваков. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. Санкт-Петербург. Спецлит. Под редакцией профессора В.А. Ивакова. 2006. С 233-234.
139. www.roszdravnadzor.ru
140. Крамарь Л.В. Герпетическая инфекция у детей. Современные возможности терапии/ Л. В. Крамарь, А. А. Арова, О. А. Карпухина// Лекарственный вестник. — 2010. — № 4. — С. 36-42.
141. Le Doare K. Fifteen minute consultation: managing neonatal and childhood herpes, encephalitis / K. Le Doare, E. Menson, D. Patel, M. Lim, H. Lyall, J. Herberg // Archives of Disease in Childhood — Education and Practice. — 2015. — Vol. 100(2). — P. 58–63.
142. Зыкова О.А. Особенности течения ветряной оспы у детей./ О.А. Зыкова, М.В. Герсов// International scientific review. — 2016. — № 1(11). — С.114-117.
143. Толстикова Т.В. Клинический случай тяжелого ветряночного энцефалита и миокардита/ Т.В. Толстикова, Т.А. Михно, Г.В. Гвак// Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — Т. 121. — № 6. — С. 161-163.

144. Воробьева Н.Л. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза вирусных энцефалитов/ Н.Л. Воробьева, В.Б. Гервазиева, Ж.Р. Идрисова, А.С. Петрухин// Медицинская Иммунология. — 2001. — № 3(4). — С. 541-545.
145. Скрипченко Е.Ю. Лечение детей с неврологическими осложнениями ветряной оспы/ Е.Ю. Скрипченко, Н.В. Скрипченко, Г.Ф. Железникова, Г.П. Иванова, М.В. Иванова, Н.Ф. Пульман//Лечение и профилактика. — 2013. — № 4. — С. 35-41.
146. Илунина Л.М. Неврологические осложнения ветряной оспы/ И.Л. Илунина, Л.А. Агишева, С.Е. Стахурлова, Т.И. Булатова, И.Л. Савенко// Научно-практический журнал. — 2016. — № 19(4). — С. 180 – 184.
147. Tapia H.A. Herpes zoster encephalitis: a rare complication in a nonagenarian/ H.A. Tapia, T. Tello, M. Galvez, L.F.Varela//Age and Ageing. — 2017. — Vol. 46(5):872.
148. Khaliq M.F. Varicella zoster meningitis: an atypical case of zoster reactivation in immunocompetent young adult/ M.F. Khaliq, T. Kochar, M. John//BMJ Case Reports. – 2018. – pii: bcr-2017-223257. doi: 10.1136/bcr-2017-223257.
149. Esposito S. A case of meningitis due to varicella zoster virus reactivation in an immunocompetent child/ S. Esposito, S. Bosis, R. Pinzani, L. Morlacchi, L. Senatore, N. Principi// Italian Journal of Pediatrics. — 2013. — Vol. 39:72.
150. Islam B. Guillain-Barré syndrome following varicella-zoster virus infection/ B. Islam, Z. Islam, C.H. Geurtsvan Kessel, I. Jahan, H.P. Endtz, Q.D. Mohammad, B.C. Jacobs// European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. — 2018. — Vol. 37(3). — P. 511-518.
151. Tatarelli P. Guillain-Barré syndrome following chickenpox: a case series / P. Tatarelli, M. Garnero, M. Del Bono, M. Camera, A. Schenone, M. Grandis, L. Benedetti, C. Viscoli// International Journal of Neuroscience. — 2016. — Vol. 126(5). — P. 478-479.

152. Caminero A.B. Myelitis associated with varicella-zoster virus in the absence of cutaneous zoster/ A.B. Caminero, J.A.Pareja, J.M. Echevarría, F. de Ory // *Revue Neurologique*. — 1996. — Vol. 24(136). — P. 1532-1535.
153. Massano J. Stroke and multiple peripheral thrombotic events in an adult with varicella./ J. Massano, D. Ferreira, T. Toledo, A. Mansilha, E. Azevedo, M. Carvalho// *European Journal of Neurology*. — 2008. — Vol. 15(10). — P. e90-1.
154. Sébire G. Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: a case-control study. G. Sébire, L. Meyer, S. Chabrier// *Annals of Neurology*. — 1999. — Vol. 45(5). — P. 679-680.
155. Сорокина М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей/ М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко - М: Медицина, 2004 – С. 416.
156. Скрипченко Н.В. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей/ Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.Н. Команцев, М.В. Савина//*Журнал инфектологии*. — 2009. — № 4. — С. 36—43.
157. Деконенко Е.П. Поражения нервной системы при варицелла зостерной инфекции/ Е.П. Деконенко, Л.В. Куприянова, Ю.П. Рудометов/ *Клиническая неврология*. — 2006. — № 1. — С. 39—42.
158. Деконенко Е.П., Шишкина Л.В. Летальный исход энцефалита после ветряной оспы у пациента с аутоиммунным заболеванием/ Е.П. Деконенко, Л.В. Шишкина// *Журнал неврологии и психиатрии имени Корсакова*. — 2005. — № 2. — С. 54-59.
159. Скрипченко Н.В. Случай летального исхода при ветряночном менингоэнцефалите у ребенка 8 лет/ Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.В. Власюк, Е.С. Егорова// *Российский вестник перинатологии и педиатрии*.— 2009. — № 5. — С. 82 – 85.
160. Thakkar K. Acute Ataxia in Childhood: 11-Year Experience at a Major Pediatric Neurology Referral Center / K. Thakkar, S.M. Maricich, G. Alper // *Journal of Child Neurology* — 2016. — Vol. 31(9). — P. 1156-1160.
161. Naselli A. Acute post-infectious cerebellar ataxia due to co-infection of human herpesvirus-6 and adenovirus mimicking myositis/ A. Naselli, G. Pala, F.

- Cresta, M. Finetti, R. Biancheri, S. Renna// Italian Journal of Pediatrics. — 2014. — Vol. 26;40:98.
162. Fritzler M.J. Spectrum of centrosome autoantibodies in childhood varicella and post-varicella acute cerebellar ataxia/ M.J. Fritzler., M. Zhang, L.M. Stinton, J.B. Rattner// BMC Pediatrics. — 2003. — Vol. 3:11.
 163. Ito H. Antineuronal antibodies in acute cerebellar ataxia following Epstein-Barr virus infection/ H. Ito, S. Sayama, S. Irie, N. Kanazawa, T. Saito, H. Kowa, S.Haga, K. Ikeda// Neurology. — 1994. — Vol.44. – P.1506-1507.
 164. Uchibori A. Autoantibodies in postinfectious acute cerebellar ataxia/ A. Uchibori, M. Sakuta, S. Kusunoki, A. Chiba// Neurology. — 2005. — Vol.65. – P. 1114-1117.
 165. Betancourt Fursow Y. Acute cerebellar ataxia in childhood / Y. Betancourt Fursow, J.C. Jiménez León, C.S. Jiménez Betancourt// Medicina (Buenos Aires). — 2013. — Vol.73 (Suppl.1) – P. 30-37.
 166. Хузина Г.Р. Клинико-неврологическое и МР-томографическое исследования инсультов мозжечка/ Г.Р. Хузина, Э.И. Богданов// Казанский медицинский журнал. — 2008. — № 89(2). – С.118-123.
 167. Малкова А.А. Особенности клиники инфаркта мозжечка: по данным госпитального регистра 2015 г/ А.А. Малкова, И.Л. Иванова, Е.А. Телегина// Труды ижевской государственной медицинской академии: сборник научных статей. — 2016.– С. 151-152.
 168. Деконенко Е.П. Клинические проявления, частота и лечение заболеваний, вызываемых вирусом варицелла-зостер/ Е.П. Деконенко// Альманах клинической медицины. — 2001. — № 4. – С. 271-275.
 169. Делягин В.М. Инсульты у детей и подростков/ В.М. Делягин, Н.С. Зотова, О.А. Сердюк, И.В. Житарева, Е.С. Ильина, С.В. Пилия, М.Б. Мельникова, Г.В. Халезова, А. Уразбагамбетов// Детская больница. — 2012. — № 4. – С. 35-41.

170. А.В. Минин. Факторы, влияющие на развитие и течение ишемических инсультов у детей/ А.В. Минин, А.Б. Пальчик, С.Д. Плотникова// Педиатр. — 2016. — Т.7(4). — С. 102-108.
171. Морозова Е.А. Современные представления об особенностях нарушений мозгового кровообращения у детей: причины и последствия/ Е.А. Морозова, В.Ф. Прусаков, Е.В. Зайцева// Практическая медицина. — 2014. — № 2(78). — С. 37-41.
172. Лобзин Ю.В. Диссеминированный лейкоэнцефалит и рассеянный склероз: причинно-следственная взаимосвязь /Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.Н. Команцев// Саратовский научно-медицинский журнал. — 2013. — Т.9(2). — С.170-178.
173. Деконенко Е.П. Клинические и нейровизуализационные признаки острого диссеминированного энцефаломиелита в детском возрасте/Е.П. Деконенко, А.К. Шакарян// Клиническая неврология. — 2009. — № 3. — С. 8-14.
174. Шарова А.А. Клинико-иммунологическая оценка эффективности ацикловира при ветряной оспе у детей/А.А. Шарова, А.У. Сабитов// Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2012. — № 4 (41). — С. 222.