

Клинико-лабораторная характеристика энцефалитов, вызванных вирусом простого герпеса у детей

И.Х. Белялетдинова¹, Г.С. Голосная², И.В. Митрофанова³, М.И. Прыткова³

¹ ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова», Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 ДЗМ» Акушерский филиал № 1, Москва

³ ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ», Москва

Альфагерпесвирусные поражения ЦНС редкие, но опасные заболевания человека. По оценкам ряда ученых распространенность герпесвирусного энцефалита (ГЭ) составляет не менее 1 случая на 500 000 человек в год.

Герпетический энцефалит может манифестировать у людей любого возраста. Около трети всех случаев приходится на детей и подростков. Для детского возраста данная патология характеризуется особой тяжестью, большой частотой неврологических осложнений и высокой летальностью.

В настоящем исследовании приведены данные комплексного обследования 20 детей в возрасте от 4 месяцев до 15 лет с герпетическим энцефалитом. Доказано, что ПЦР ликвора на ранних сроках заболевания может давать отрицательные результаты. Нейровизуализационные методы эффективны в первую неделю болезни. Наиболее частыми симптомами острого периода ГЭ у детей являются - фебрильная температура, (100%), судороги (90%), парезы/параличи конечностей (80%), поражение VII пары ЧН (75%), изменение сознания (70%). Эти симптомы позволяют заподозрить течение герпетического энцефалита и назначить своевременную этиотропную терапию.

Ключевые слова: энцефалит, вирус простого герпеса 1 типа, дети, диагностика, ПЦР.

The clinical laboratory characteristic of encephalitis in children brought on by virus of herpes simplex

I.Kh. Belyaletdinova, G.S. Golosnaya, I.V. Mitrofanova, M.I. Prytkova

The alpha herpes virus affections of central nervous system are rare but dangerous human diseases. According number of scientists, prevalence of herpes viral encephalitis comprises no more than 1 case per 500 000 of population annually. The herpes encephalitis can be manifested in people of any age. About one third of all cases falls on children and adolescents. In children this pathology is characterized by especial severity, higher rate of neurological complications and high lethality.

The article presents data of complex examination of 20 children aged from 4 months to 15 years with herpes encephalitis. It is substantiated that polymerase chain reaction of liquor at early terms of disease can provide negative results. The neuro-visual techniques are efficient at the first week of disease. The most frequent symptoms of acute period of herpes encephalitis are febrile temperature (100%), convulsions (90%), paresis/paralysis of extremities (80%), affection of VII pair of nerves (75%), alteration of consciousness (70%). These symptoms permit suspecting course of herpes encephalitis and to prescribe timely etiotropic therapy.

Keywords: encephalitis, virus of herpes simplex type I, children, diagnostic, polymerase chain reaction.

Энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса (ВПГ), является опасной для жизни инфекцией центральной нервной системы. ВПГ-энцефалит является достаточно редким заболеванием. Без надлежащего лечения герпесвирусный энцефалит (ГЭ) быстро приводит к летальному исходу (70%). Выжившие пациенты страдают от серьезных неврологических нарушений, у 12% паци-

ентов наблюдается минимальный неврологический дефицит. Полное восстановление функций отмечается у 2,5% пациентов [1, 2].

Известно, что полимеразная цепная реакция (ПЦР) является «золотым стандартом» диагностики энцефалита [3, 4]. ДНК вируса в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) определяется преимущественно в первые 10 дней болезни, однако ПЦР может

Белялетдинова Ильмира Халитовна

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова»

142782, г. Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе,

E-mail: belyaletdinova_i@mail.ru

быть ложноотрицательной в первые 3-4 дня болезни [5–7]. Ряд исследователей считают целесообразным использовать метод ПЦР параллельно с серологическим исследованием крови и ЦСЖ, поскольку параллельное исследование повышает результативность исследования [5].

Таким образом, клиническая и этиологическая диагностика в первые 48 часов от начала болезни может представлять значительные трудности. При этом доказано, что противовирусная терапия наиболее эффективна в ранние сроки болезни (до 48 часов от клинического дебюта заболевания) [3, 8].

В связи с этим целесообразно дать клиническую характеристику наиболее распространенных симптомов острого периода ВПГ-энцефалита у детей с целью их использования для раннего начала этиотропной терапии.

За период с 2000 по 2015 гг. под наблюдением в Инфекционной клинической больнице №1 г. Москвы находились 20 больных с диагнозом герпетический энцефалит. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Ликвор 12 пациентов исследован в ПЦР для обнаружения ДНК возбудителя (использовались наборы реагентов для выявления ДНК ВПГ I и II типов (HSV I, II) в клиническом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией "АмплиСенс® HSV I, II-FL" ИнтерЛабСервис, Россия). Все больные были обследованы с помощью серологических методов, анализу подвергнуты 69 проб (26 – ЦСЖ, 43 – сыворотка крови). Материалы были исследованы методом иммуноферментного анализа для определения противогерпетических антител классов IgM, IgG (использовались наборы Anti-HSV-1-ELISA, Euroimmun, Германия).

Таблица 1
Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол		Возраст (лет)			
мужской	женский	До 1 года	1-3 лет	4-7 лет	7-15 лет
10 (50,0%)	10 (50,0%)	10 (50,0%)	4 (20,0%)	0	6 (30,0%)

При использовании серологических исследований герпетическая этиология энцефалита была подтверждена: у 8 больных – наличием IgM к ВПГ в ЦСЖ, у 3 больных – интратекальной выработкой IgG, у 4 больных – наличием IgM к ВПГ в сыворотке крови. Также этим методом исследовались пробы ЦСЖ (n=5) и сыворотки крови (n=11) пациентов с энтеровирусным менингитом, подтвержденным методом ПЦР (использовались пан-ЭВ праймеры, CDC, США). Эти пациенты составили группу контроля. Всем пациентам проводилась компьютерная и/или магнитно-резонансная томография в остром периоде и после 30 дня болезни.

В табл. 2 представлены симптомы острого периода герпетического энцефалита у детей.

Фебрильная лихорадка являлась «обязательным» симптомом острого периода, поскольку в дебюте заболевания повышение температуры тела выше 38°C отмечено у всех пациентов.

У детей в возрасте младше 3 лет в остром периоде регистрировались эпизоды жидкого стула (n=2), катаральные явления (n=2), что, в сочетании с высокой лихорадкой, может приводить к ошибкам диагностики.

У всех детей в возрасте младше 3-х лет в дебюте болезни отмечены генерализованные клонико-тонические судороги; изменение сознания отмечено у 78,5% пациентов этого возраста. У детей в возрасте от 7 до 15 лет в состоянии измененного сознания на-

Симптомы острого периода герпетического энцефалита у детей

Таблица 2

Симптомы острого периода	Возраст			Частота симптомов у детей (от 4 месяцев до 15 лет)
	До 1 года	1-3 лет	7-15 лет	
Количество наблюдений (%)	10 (50%)	4 (20%)	6 (30%)	20 (100%)
Двигательные расстройства:				
а) Гемипарез	6 (60%)	3 (75%)	5 (83,3%)	80%
б) Тетрапарез	2 (20%)	-	-	
Парез лицевого нерва	6 (60%)	4 (100%)	5 (83,3%)	75%
Рвота	6 (60%)	1 (25%)	4 (66,7%)	50%
Фебрильная температура	10 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	100%
Судороги	10 (100%)	4 (100%)	4 (66,7%)	90%
Сознание				
1) Ясное	3 (30%)	0	3 (50%)	70%
2) Оглушение	3 (30%)	1 (25%)	1 (16,7%)	
3) Сопор	4 (40%)	0	1 (16,7%)	
4) Кома 1	0	3 (75%)	1 (16,7%)	
5) Кома 2	0	0	0	

Таблица 3

Средние значения показателей ЦСЖ

Возраст, лет	До 1 года	1-3 лет	7-15 лет
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) [M±m]	3,3±1,0	3,2±0,04	2,7±0,53
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]

ходило 50% пациентов, судороги отмечались у 4 из 6 пациентов. У 2-х детей отмечены психические расстройства в виде дезориентации и нарушения памяти при отсутствии судорог.

Таким образом, в группе детей младшего возраста изменения сознания в сочетании с судорогами являются частыми симптомами в дебюте заболевания. В группе более старшего возраста судороги и изменения сознания также являются частыми симптомами, однако при их отсутствии следует полагаться на вышеуказанные изменения психики.

Поражение VII пары черепных нервов, а также парезы и параличи являются частыми симптомами данной патологии, вне зависимости от возраста. Они отмечены у 8 из 10 детей грудного возраста, у 3 – из 4 детей в возрасте от 1 до 3 лет и у 5 – из 6 детей старше 3 лет.

Всем пациентам проведена люмбальная пункция в остром периоде в среднем на 4 [3;8] сутки. Эритроциты в ликворе при первичной пункции выявлены у 20% пациентов. Средние значения ликворограмм приведены в табл. 3.

При нейровизуализации у 19 пациентов выявлены изменения в веществе головного мозга, независимо от метода нейровизуализации и сроков проведения (8 пациентам – в течение 7 дней от начала болезни, 12 пациентам – на 16,5 сутки болезни, что определялось тяжестью состояния больных). В остром периоде поражение ЦНС отмечалось у 19 из 20 пациентов: у 11 пациентов – двустороннее, у 8 пациентов – одностороннее (главным образом, у детей старшего возраста). При компьютерной томографии выявлялись 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.

Нейровизуализация проведена также в динамике заболевания всем пациентам после 30-го дня болезни. На этом этапе изменения при нейровизуализации отмечены у всех пациентов, у 3-х из них сохранилось одностороннее поражение (все дети старшего возраста), у остальных поражение головного мозга носило двусторонний характер. Частота поражения отделов головного мозга по данным нейровизуали-

зации показана в табл. 4.

Считается [9], что для назначения этиотропной терапии необходимо лабораторное подтверждение диагноза. По нашим данным, до 9-го дня болезни (n=7) ДНК вируса определялась только в 5 исследованиях, начиная с 9-го дня болезни ДНК вируса не обнаруживалась, что совпадает с данными литературы [5]. У 2-х пациентов, у которых ПЦР ликвора в течение 10 дней срок от начала болезни имела отрицательный результат, диагноз ГЭ был подтвержден обнаружением специфических антител в ЦСЖ или в сыворотке крови.

Полученные данные серологических исследований объединили в табл. 5, в которой отмечена частота выявляемости антител.

В контрольную группу вошли пациенты с диагностированным энтеровирусным менингитом.

Важным маркером ВПГ-энцефалита является обнаружение IgM, IgG в ЦСЖ.

Как видно из табл. 5, антитела класса IgM на разных сроках болезни выявлялись в половине образцов ЦСЖ, только с 31-го по 44-й день. IgG в ЦСЖ на разных сроках болезни выявлялись в 80% образцах ЦСЖ, и во всех пробах – после 45-го дня болезни. У пациентов с энтеровирусным менингитом антитела к ВПГ в ЦСЖ не определялись.

Существует формула для определения интратекального синтеза IgG, независимо от его специфичности: индекс $IgG = \frac{IgG \text{ в ЦСЖ}}{IgG \text{ в СМЖ}} \times \frac{\text{сывороточный альбумин}}{\text{сывороточный IgG}}$ – альбумин в СМЖ [10]. Ввиду трудоемкости лабораторных тестов для определения значений, формула не применяется в рутинной работе клинициста. Целесообразно исследовать сыворотку крови и ЦСЖ в один и тот же день для оценки величин

Таблица 4

Частота поражения отделов головного мозга в остром и отдаленном (после 30 дня болезни) периодах ГЭ, по данным нейровизуализации

Отделы головного мозга	Частота поражения при ГЭ (%)	
	в остром периоде	после 30 дня болезни
Височные доли	84,2	95
Теменные доли	63,2	85
Лобные доли	47,4	80
Затылочные доли	36,9	50

Таблица 5

Частота выявления специфических антител у пациентов с ВПГ-энцефалитом

Исследуемый материал	Класс иммуноглобулина		Дни						
			1-7	8-14	15-21	22-30	31-44	≥ 45	
ЦСЖ	IgM	Пациенты	1/2*	1/2	1/2	2/4	4/4	3/10	12/24
		Контрольная группа (1-20 день)							0/5
	IgG	Пациенты	1/2	1/2	1/1	2/4	4/5	12/12	21/26
		Контрольная группа (1-20 день)							0/5
Сыворотка крови	IgM	Пациенты	1/3	3/3	6/9	4/7	4/4	9/17	27/43
		Контрольная группа (1-20 день)							0/11
	IgG	Пациенты	3/3	3/3	8/8	6/6	4/4	15/17	39/41
		Контрольная группа (1-20 день)							4/11

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

ны титров относительно друг друга: если титр антител в ликворе превышает таковой в сыворотке, можно судить об интратекальном ответе [11].

Наличие IgM в сыворотке крови также свидетельствует о первичной вирусной инфекции. В нашем исследовании в сыворотке крови IgM выявлялся в разные сроки заболевания в 63% образцов. IgG в сыворотке крови не является диагностически важным критерием, тем не менее антитела этого класса обнаруживались у всех пациентов на разных сроках инфекции.

Хорошо известно, что более раннее назначение Ацикловира улучшает прогноз заболевания [3]. В настоящем исследовании этиотропная терапия назначалась пациентам в среднем на 5-е сутки от начала болезни [1;30]. Позднее начало лечения было обусловлено, как правило, ошибочным диагнозом. Длительность терапии составила в среднем 19 суток [7;44]. Недостаточный курс противовирусной терапии проводился детям, у которых отмечалась быстрая санация ЦСЖ или отсутствовала ДНК ВПГ в ликворе при повторном исследовании. Однако, по полученным нами данным, пациенты, получавшие Ацикловир менее 14 дней, несмотря на его раннее назначение, имели в отдаленном периоде (после 30-го дня от начала заболевания) обширные очаги поражения головного мозга.

Очень важно назначение адекватной дозы препарата (30 мг/кг/сутки) [12]. Мы наблюдали больного, которому Ацикловир был назначен на 3-и сутки болезни курсом 21 день, в дозировке в 3 раза меньше рекомендуемой (10 мг/кг/сутки). В исходе болезни пациент имел субтотальное поражение головного мозга, хотя в остром периоде отмечалось только поражение правой височной доли. Ацикловир следует назначать в дозе 30 мг/кг/сутки внутривенно, длительность терапии согласно международным рекомендациям должна быть не менее 21-го дня [3, 13]. Поводом для отмены Ацикловира может служить

достоверное подтверждение иной этиологии патологического процесса в ЦНС.

В заключение необходимо подчеркнуть, что метод ПЦР является важным для выяснения этиологии ГЭ. При этом следует помнить, что он может иметь ложноотрицательный результат в первые 3-4 дня болезни, его информативность существенно снижается после 10-го дня болезни.

При нейровизуализации изменения выявляются уже в первую неделю болезни, независимо от используемого метода. У детей старшего возраста изменения чаще носят односторонний характер – как правило, поражается правая гемисфера, у детей младшего возраста поражение чаще носит двухсторонний характер.

В последнее время появляются публикации, рекомендуемые наряду с ПЦР-диагностикой применение серологических методов диагностики для определения антител в ЦСЖ [6, 14]. Однако диагностический титр антител класса IgM определяется после 7-го дня болезни. Так как прогноз ГЭ зависит от наиболее раннего назначения этиотропной терапии (48 часов от начала клинических симптомов), клиническая картина здесь имеет решающее значение для лечения больного. Клиническими симптомами острого периода являются фебрильная температура, парезы/параличи, судороги. Для детей старшего возраста симптомами, указывающими на ВПГ-энцефалит, могут быть острое психическое расстройство в сочетании с лихорадкой. Важным является обнаружение воспалительных изменений в ликворе. Диагностически значимыми следует считать обнаружение IgM в ликворе или интратекальную выработку специфических IgG. В нашем исследовании не у всех пациентов серологические исследования ликвора были положительными (n=2), но они имели длительную циркуляцию IgM антител в крови, что в сочетании с клинической картиной и данными нейровизуализации позволило поставить верный диагноз.

Литература

1. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2004. С. 260-305.
2. Cohrs R.J., Laguardia J.J., Gilden D. Distribution of latent herpes simplex virus type-1 and varicella zoster virus DNA in human trigeminal ganglia. *Virus Genes*. 2005. 31:223–227.
3. Tyler K.L. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*. 2004 Suppl 2: 57 – 64.
4. Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1996;100:8-13.
5. Puchhammer-Stockl E. Herpes PCR. In: JP Clewley (ed.). *The Polymerase Chain Reaction (PCR) for human viral diagnosis*. 1995. 173–196.
6. Buerger K.J, Zerr K., Salazar R. An unusual presentation of herpes simplex encephalitis with negative PCR. *BMJ Case Rep*. 2015 Aug 4;2015.
7. Adler A., Kadimi S., Apaloo C., Marcu C. Herpes Simplex Encephalitis with Two False-Negative Cerebrospinal Fluid PCR Tests and Review of Negative PCR Results in the Clinical Setting. *Case Rep Neurol*. 2011 May-Aug; 3(2): 172–178.
8. Деконенко Е.П. Герпетический энцефалит. *Неврологический журнал*. 2005. 3: 4–9.
9. Lyppez Roa P., Roberto A., de Egea V., Usubillaga R., Mucoz P., Bouza E. PCR for Detection of Herpes Simplex Virus in Cerebrospinal Fluid: Alternative Acceptance Criteria for Diagnostic Workup. *J Clin Microbiol*. 2013 Sep;51(9):2880-3.
10. Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem*. 1991. 37:1153–1160.
11. Деконенко Е. П., Белялетдинова И. Х., Шакарян А. К., Митрофанова И. В., Леонтьева И. Я., Прыткова М. И, Соколова М. В., Шахгильдян С. В., Туркот Н. В. Атипичное течение герпетического энцефалита у подростка. *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова*. 2012. №2, С 67-69.
12. Kendrick J.G., Ensom M.H., Steer A., White C.T., Kwan E., Carr R.R. Standard-dose versus high-dose acyclovir in children treated empirically for encephalitis: a retrospective cohort study of its use and safety. *Paediatr Drugs*. 2014.16(3):229-34.
13. Kneen R., Michael B.D., Menson E., Mehta B., Easton A., Hemingway C., Klapper P.E., Vincent A., Lim M., Carrol E., Solomon T. National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in children e Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection. *Journal of Infection* (2012) 64, 449 – 477.
14. Elbers J.M., Bitnun A., Richardson S.E., Ford-Jones E.L., Tellier R., Wald R.M., Petric M., Kolski H., Heurter H., MacGregor D. A 12-Year Prospective Study of Childhood Herpes Simplex Encephalitis: Is There a Broader Spectrum of Disease? *Pediatrics*. 2007. 119: 399—407.